

# Učestalost bakterijskih infekcija kod djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom

---

Šuman-Šimić, Andrej

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:571416>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrej Šuman-Šimić**

**Učestalost bakterijskih infekcija kod  
djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Ljubice Rajić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

**Mentor rada:** Prof. dr. sc. Ljubica Rajić

**Popis i objašnjenje kratica:**

ALL – akutna limfoblastična leukemija

TKMS – transplantacija krvotvornih matičnih stanica

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

VRSA – vankomicin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

VISA – *Staphylococcus aureus* umjereno rezistentan na vankomicin

ESBL – betalaktamaza proširenog spektra

VRE – vankomicin rezistentni *Enterococcus*

BFM – Berlin-Frankfurt-Münster protokol

## Sadržaj:

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
3.1. Terapijski protokoli.....	2
3.1.1. Protokol ALL IC-BFM 2009.....	2
3.1.2. Protokol ALL IC-BFM 2002.....	4
3.1.3. Protokol INTERFANT-06.....	4
4. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica.....	4
5. Bakterijske infekcije u djece s ALL.....	5
5.1. Koagulaza-negativni stafilokok.....	5
5.2. Staphylococcus aureus.....	6
5.3. Streptococcus viridans.....	6
5.4. Streptococcus pyogenes.....	6
5.5. Enterococcus species.....	7
5.6. Corynebacterium species.....	7
5.7. Pseudomonas aeruginosa.....	7
5.8. Escherichia Coli.....	8
5.9. Klebsiella pneumoniae.....	8
5.10. Enterobacter species.....	8
6. Cilj rada.....	9
7. Ispitanici i metode.....	9
8. Rezultati .....	12
8.1. Infekcije uzrokovane koagulaza-negativnim stafilokokom (Staphylococcus epidermidis).....	14
8.2. Infekcije uzrokovane zlatnim stafilokokom (Staphylococcus aureus).....	18
8.3. Infekcije uzrokovane Escherichiom coli.....	19
8.4. Infekcije uzrokovane Pseudomonasom aeruginosa.....	20
8.5. Infekcije uzrokovane Klebsiellom pneumoniae.....	21
8.6. Infekcije uzrokovane Enterococcusom faecalis.....	22
8.7. Infekcije uzrokovane Streptococcusom viridans.....	23
9. Rasprava.....	24
10. Zaključak.....	25

11. Zahvale.....	26
12. Literatura.....	27
13. Životopis.....	29

## 1. Sažetak

### Učestalost bakterijskih infekcija kod djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom

Andrej Šuman-Šimić

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) je najčešća maligna bolest u djece do 15 godina, a učestalost joj je 25%. Petogodišnje preživljenje se postiže u više od 80% oboljelih, no zbog supresije imunološkog sustava tijekom liječenja djeca imaju česte infekcije.

Svrha ovog rada je analizirati učestalost, vrstu i vrijeme pojave bakterijskih infekcija kod djece liječene zbog akutne limfoblastične leukemije.

Radom je obuhvaćeno 62 djece liječene zbog ALL u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Liječenje je podijeljeno u pet faza – indukciju, ranu intenzifikaciju, konsolidaciju, reindukciju i održavanje.

Najviše infekcija uzrokovano je koagulaza-negativnim stafilokokom, a zatim *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* i *Klebsiella pneumoniae*. Najveći broj infekcija se razvio u fazama konsolidacije i reindukcije.

Bakterijske infekcije su često uzrok smrtnosti djece liječene zbog akutne limfoblastične leukemije. Spekter bakterija koje uzrokuju infekcije u ovoj skupini bolesnika brzo se mijenja i one postaju rezistentne na mnoge antibiotike. Zbog toga je potrebno redovito prilagođavati smjernice za liječenje infekcija kod imunosuprimiranih bolesnika. Udio infekcija gram-pozitivnim bakterijama u porastu je zbog agresivnih kemoterapijskih protokola i primjene intravaskularnih katetera. Važno je pridržavati se preventivnih mjera pri njezi bolesnika, održavati higijenu kože, usne šupljine, analne regije, te okoline bolesnika.

## 2. Summary

### Frequency of bacterial infections in children with acute lymphoblastic leukemia

Andrej Šuman-Šimić

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant disease in children under 15 years, and its frequency is 25%. Long term survival is achieved in more than 80% of the cases, but because of the suppression of the immunological system the children have frequent infections.

The aim of this study was to analyze the frequency, type and time of occurrence of infections in children treated for ALL.

The study included 62 children treated for ALL at the Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, School of Medicine and University Hospital Center Zagreb. The treatment was divided into five phases – induction, early intensification, consolidation, reinduction and maintenance.

The most infections were caused by coagulase-negative Staphylococcus, followed by Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus viridans, Escherichia Coli, Enterococcus faecalis and Klebsiella pneumoniae. The greatest number of infections occurred during the consolidation and reinduction phases.

Bacterial infections are a frequent cause of mortality in children treated for acute lymphoblastic leukemia. The spectrum of bacteria causing infections in this group of patients is changing rapidly and they are becoming resistant to many antibiotics. Because of that it is necessary to frequently adjust the guidelines for infection treatment in immunosuppressed patients. The proportion of infections caused by gram-positive bacteria is rising because of the aggressive protocols for chemotherapy and the use of intravascular catheters. It is important to abide to preventive measures in patient care, to maintain a good hygiene of the skin, oral cavity, anal region and the surrounding of the patient.



### 3. Uvod

Akutna limfoblastična leukemija 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 elemenata, što za posljedicu ima razvoj anemije, neutropenije i trombocitopenije (Rajić 2001).

Leukemija je najčešća maligna bolest u djece do 15 god sa udjelom od 25% (Roganović 2011). Godišnja incidencija akutne limfoblastične leukemije u toj dobnoj skupini je do 40 novih slučajeva na milijun u zapadnim europskim državama i 30-35 na milijun u istočnim europskim državama. U razvijenim zemljama preko 80% čine akutne limfoblastične leukemije koje potječu od preteča B limfocita (WHO 2009). Dojenačka ALL je rijetka bolest i čini 4% dječjih ALL (DFCI 2013).

Etiologija akutne leukemije još uvijek nije poznata. Vanjski čimbenici rizika su ionizirajuće zračenje, kemikalije (benzen, pesticidi, teški metali, toksini) i virusne infekcije (EBV, HTLV-1). Genski čimbenici koji povećavaju rizik za nastanak akutne limfoblastične leukemije mogu biti promjene na razini jednog gena i konstitucionalno-familijarne predispozicije.

Bolest obično počinje neupadljivo, često u obliku nejasnog febrilnog stanja od kojeg se dijete ne oporavlja (Boranić M 2003). Kliničkom slikom dominiraju simptomi i znakovi anemije (bljedilo, malaksalost, umor, gubitak apetita, tahikardija i dispneja), trombocitopenije (hemoragijska dijateza) i granulocitopenije (infekcije). Limfni čvorovi i slezena su najčešće povećani. Ako je zahvaćen središnji živčani sustav mogu se pojaviti simptomi povišenog intrakranijalnog tlaka i infiltracije parenhima.

Dijagnoza leukemije bazira se na citološkoj i citokemijskoj analizi razmaza periferne krvi i koštane srži. Detaljnija podjela vrši se na osnovu imunofenotipizacije. Prema imunofenotipskim karakteristikama akutna limfoblastična leukemija se dijeli na leukemije B i T-loze. Prema stupnju diferenciranosti B-loze dijele se na pro-B ili „nula“, „common“, pred-B i B-ALL, a T-loze na pro-T, pre-T, kortikalna T i zrela (medularna) T-ALL (Rajić 2001.) Citogenetika nam omogućuje analizu numeričkih i strukturalnih kromosomskih promjena što je od izuzetne važnosti u pravilnom izboru liječenja i prognozi. Promjene na genima dokazuju se i na molekularnoj razini PCR tehnikom (lančanom reakcijom polimeraze).

U liječenju akutne limfoblastične leukemije se primjenjuje kemoterapija, zračenje i transplantacija koštane srži (ovisno o odgovoru na kemoterapiju).

### 3.1. Terapijski protokoli

U Hrvatskoj i brojnim drugim zemljama u liječenju ALL se primjenjuju njemački BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) protokoli koji određuju terapijske režime i definiraju skupine standardnog, srednjeg i visokog rizika (Rajić 2001).

Za djecu mlađu od godinu dana koristi se protokol INTERFANT.

#### 3.1.1. Protokol ALL IC-BFM 2009

Terapijski protokol sastoji se od pet faza:

##### a) Indukcija

Cilj ove faze je brza i maksimalna eliminacija limfoblasta. Provodi se prema protokolima IA i IA' i uključuje lijekove prednizon, vinkristin, daunorubicin i asparaginazu. U fazi indukcije započinje profilaksa leukemije SŽS intratekalnom primjenom metotreksata.

Nakon provedene indukcije pacijenti se raspoređuju u skupine rizika (tablica 3.).

Tablica 3. Kriteriji za skupine rizika prema ALL IC-BFM 2009

Standardni rizik (SR)	Srednji rizik (IR)	Visoki rizik (HR)
<p>Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan &lt; 1.000/<math>\mu</math>l</p> <p><math>\dot{u}</math> Dob <math>\geq</math> 1 god. &lt; 6 god.</p> <p><math>\dot{u}</math> Inicijalni broj leukocita &lt; 20.000/<math>\mu</math>l</p> <p><math>\dot{u}</math> 15. dan koštana srž FC MRD &lt; 1 % ili M1/M2</p> <p><math>\dot{u}</math> 33. dan koštana srž M1</p> <p>Svi uvjeti moraju biti ispunjeni.</p>	<p>1. Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan &lt; 1.000/<math>\mu</math>l</p> <p><math>\dot{u}</math> Dob &lt; 1 god. ili <math>\geq</math> 6 god. <math>\dot{u}</math> ili broj leukocita <math>\geq</math> 20.000/<math>\mu</math>l</p> <p><math>\dot{u}</math> 15. dan koštana srž FC MRD &lt; 10 % ili M1/M2</p> <p><math>\dot{u}</math> 33. dan koštana srž M1</p> <p>ili</p> <p>2. Kriteriji za standardni rizik</p> <p><math>\dot{u}</math> 15. dan koštana srž FC MRD &gt; 0,1 % ili M3</p> <p><math>\dot{u}</math> 33. dan koštana srž M1</p>	<p>1. IR i 15. dan koštana srž FC MRD &gt; 10 % ili M3</p> <p>2. SR i 15. dan koštana srž FC MRD &gt; 10 %</p> <p>3. Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan &gt; 1.000/<math>\mu</math>l</p> <p>4. 33. dan koštana srž M2 ili M3</p> <p>5. Translokacija (9,22) [BCR/ABL] ili t(4,11) [MLL/AF4]</p> <p>Treba biti ispunjen barem jedan uvjet.</p>

#### b) Rana intenzifikacija

Ova faza se nastavlja na fazu indukcije. Koriste se protokoli IB i IB Augmented u kojima se primjenjuju ciklofosamid, citozid-arabinozid, 6-merkaptopurin i intratekalni metotreksat.

#### c) Konsolidacija

Za skupinu standardnog i srednjeg rizika koriste se protokoli mM i M koji uključuju 6-merkaptopurin, te sustavnu i intratekalnu primjenu metotreksata. Za skupinu visokog rizika primjenjuju se ciklusi agresivne polikemoterapije („HR blokovi“). HR-1 uključuje deksametazon, vinkristin, ciklofosamid, asparaginazu, te visoke doze metotreksata i citozin-arabinozida. HR-2 uključuje deksametazon, vindezin, ifosamid, daunorubicin, asparaginazu i visoke doze metotreksata. U HR-3 se primjenjuju deksametazon, etopozid, asparaginaza i visoke doze citozin-arabinozida. Sva tri HR protokola uključuju trostruku intratekalnu terapiju metotretksatom, citozin-arabinozidom i prednizonom.

#### d) Reindukcija

Ova faza se provodi prema protokolu II i podrazumijeva intenzifikaciju terapije nakon postignute remisije. U svrhu spriječavanja rezistencije dio citostatika se zamjenjuje drugima, i to prednizon deksametazonom, daunorubicin adriamicinom, a 6-merkaptopurin tioguaninom. Uz njih se još primjenjuju vinkristin, asparaginaza, ciklofosamid, citozin-arabinozid i intratekalni metotreksat.

#### e) Održavanje

To je jedinstvena prolongirana antineoplastična terapija koja započinje po oporavku hematopoeze, najčešće dva tjedna nakon posljednje intenzivne faze. Cilj je održati postignutu remisiju i spriječiti relaps. Sastoji se od dnevnog uzimanja 6-merkaptopurina i tjednog metotreksata, a doze se određuju prema vrijednostima krvne slike (Roganović 2011).

### 3.1.2. Protokol ALL IC-BFM 2002

To je starija verzija BFM protokola prema kojoj se pacijenti također dijele u 3 skupine rizika, a terapija se sastoji od 4 faze (indukcija, konsolidacija, reindukcija i održavanje) (Fronkova E et al. 2002).

### 3.1.3. Protokol INTERFANT-06

INTERFANT-06 je protokol za liječenje akutne limfoblastične leukemije i bifenotipske leukemije kod djece ispod godinu dana (dojenčad). Pacijenti se inicijalno razvrstavaju u skupine niskog, srednjeg i visokog rizika na osnovu dobi, odgovora na prednizon i MLL-statusa (promjene MLL-gena su povezane sa lošijom prognozom). Zatim se provodi kemoterapija koja se, analogno ALL IC-BFM 2009, sastoji od 5 faza (indukcija, IB, MARMA, OCTAD i MAINT) uz koje se paralelno provodi i profilaksa leukemije SŽS. Prognoza je lošija nego kod starije djece (DFCI 2013).

## **4. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica**

TKMS je metoda kojom se manje vrijedne ili bolesne matične hematopoetske stanice zamjenjuju zdravima. Prema podrijetlu zdravih matičnih stanica razlikuju se autologna i alogena TKMS. Kod autologne TKMS koriste se matične stanice od samog bolesnika i njen cilj je skratiti period aplazije i osigurati brz hematološki oporavak nakon intenzifikacije liječenja. Kod alogene TKMS darivatelj i primatelj su različite (srodne ili nesrodne) osobe i hematopoetsko tkivo domaćina se zamjenjuje onim od darivatelja.

Budući da su suvremeni terapijski protokoli izuzetno učinkoviti transplantacija od srodnog podudarnog darivatelja izvodi se u prvoj remisiji samo kod bolesnika visokog rizika. Zbog uspjeha kemoterapije TKMS se najčešće provodi nakon prvog relapsa, odnosno u drugoj remisiji. (Rajić 2013).

## **5. Bakterijske infekcije u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom**

Djeca liječena zbog akutne limfoblastične leukemije učestalo razvijaju infektivne komplikacije u različitim fazama liječenja. Zbog infiltracije hematopoetskih organa i intenzivne polikemoterapije dolazi do razvoja neutropenije, monocitopenije i limfopenije. Težina neutropenije značajno korelira s pojavom piogenih infekcija. Zbog primjene citostatika dolazi do oštećenja sluznice što omogućuje prodor slabije invazivnih bakterija. Dodatan rizik predstavlja neizbježna primjena intravaskularnih katetera, koji osim što narušavaju integritet kože kao glavne zaštitne barijere, pružaju mogućnost stvaranja bakterijskog biofilma (koagulaza-negativan stafilokok) (Begovac et al. 2006).

U razdoblju do ranih osamdesetih godina dvadesetog stoljeća glavni uzrok infekcija u neutropeničnih osoba su bili gram-negativni bacili. Među njima najčešći je bio *Pseudomonas aeruginosa*. Sredinom osamdesetih godina dolazi do promjene i glavni uzročnici infekcija postaju gram-pozitivni koki. Među njima su najčešći koagulaza-negativni stafilokok i *Staphylococcus aureus*.

### **5.1. Koagulaza-negativni stafilokok**

Koagulaza-negativni stafilokok je gram-pozitivni kok i dio je normalne flore kože, sluznica dišnih puteva, probavnog sustava, donjeg dijela mokraćovoda i ženskog spolovila. Zbog svoje slabe virulencije u imonokompetentnih organizama obično ne uzrokuje infekcije. Djeca sa akutnom limfoblastičnom leukemijom zbog svoje bolesti i citostatske terapije imaju oslabljen imunološki sustav, te koagulaza-negativan stafilokok kod njih može uzrokovati i po život opasne infekcije.

Određeni-koagulaza negativni stafilokoki imaju visok afinitet za plastične materijale jer izlučuju ekstracelularni polisaharid što im omogućuje stvaranje biofilma na tim površinama. Taj biofilm ih štiti od imunološkog sustava i antibiotika, te predstavlja trajno žarište iz kojeg se pokreće i održava infekcija.

Najčešći uzročnik iz skupine koagulaza-negativnih stafilokoka je *Staphylococcus epidermidis*.

## 5.2. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus je gram-pozitivni kok. Izrazito je otporan na nepovoljne uvjete okoline. Brzo stvara otpornost na različite antibiotike, osobito na betalaktamske. Smatra se da je oko polovine Staphylococcus aureus otporno na meticilin (MRSA) i oni predstavljaju poseban problem kao uzročnici bolničkih infekcija. Opisani su i izolati s djelomičnom (VISA) i visokom rezistencijom (VRSA) na vankomicin (lijek izbora u liječenju meticilin-rezistentnih S. aureus) (Gardete S, Tomasz A 2014)

Ulazno mjesto za stafilokoknu sepsu često je intravaskularni kateter. Ako se pojave simptomi teške infekcije isti treba ukloniti, uzeti hemokulture i započeti empirijsku terapiju.

## 5.3. Streptococcus viridans

Streptococcus viridans je dio normalne ljudske flore. Najčešće je prisutan u usnoj šupljini, ali se može naći i na sluznicama gornjeg dišnog, svim dijelovima probavnog i u dijelovima ženskog spolnog sustava. Infekciju obično uzrokuje tek kada je sluznica značajno oštećena i kada je imunološki sustav oslabljen. Glavno ulazno mjesto je usna šupljina. Želudac bi mogao predstavljati bitno ulazno mjesto kod osoba koje su razvile ulkuse zbog citostatske terapije. Infekcija najčešće počinje kao vrućica, koja može perzistirati i danima nakon što hemokulture postanu negativne. Kod osoba s neutropenijom streptococcus viridans može uzrokovati stanje nalik toksičnom šok sindromu karakterizirano hipotenzijom, osipom, palmarnim ljuštenjem i akutnim respiratornim distres sindromu (Tunkel AR, Sepkowitz KA 2002.)

## 5.4. Streptococcus pyogenes

S. pyogenes je gram-pozitivni kok koji u čovjeka uzrokuje mnogobrojne različite infekcije. Primjeri blažih infekcija su faringitis (gnojna angina) i impetigo. Teže infekcije su erizipel, celulitis i nekrotizirajući fascitis. S. pyogenes stvara toksine preko kojih uzrokuje šarlah i toksični šok sindrom.

Nakon infekcije *S. pyogenes* mogu se javiti autoimune bolesti poput reumatske groznice i akutnog postinfekcijskog glomerulonefritisa.

#### 5.5. *Enterococcus species*

Enterokoki su gram pozitivni koki. Iako ne stvaraju spore, izrazito su otporni na vanjske uvjete. *E. faecalis* i *E. faecium* su komenzali u ljudskom probavnom sustavu.

Mogu uzrokovati upale mokraćnog sustava, bakterijemiju, endokarditis, divertikulitis, meningitis i sepsu.

Imaju veliku ulogu u bolničkim infekcijama. Poseban problem čine enterokoki rezistentni na vankomicin (VRE), te mogućnost prijenosa rezistencije na druge gram-pozitivne bakterije u kojih je vankomicin inače prvi lijek izbora (Murray BE 1997.)

#### 5.6. *Corynebacterium species*

*Corynebacterium* je rod gram-pozitivnih štapićastih bakterija koje su široko rasprostranjene u prirodi. Najpoznatiji predstavnik je *C. diphtheriae* koji uzrokuje pseudomembranoznu anginu koja se javlja uglavnom u starijih, necijepljenih ili imunokompromitiranih osoba. U imunokompromitiranih osoba i manje virulentni sojevi *Corynebacteriuma* mogu uzrokovati teške oblike infekcija.

#### 5.7. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* je gram-negativni aerobni štapić. Može kolonizirati vlažne dijelove ljudskog tijela, te kod nekih ljudi čini dio normalne mikroflore. Značajan je uzročnik bolničkih i infekcija u imunokompromitiranih osoba. Smatra se da je *Pseudomonas aeruginosa* jedna od najrezistentnijih bakterija na antibiotike.

## 5.8. Escherichia Coli

Escherichia Coli je gram-negativni štapić koji se normalno može naći u debelom crijevu. U imunokompetentnih osoba uzrokuje upale mokraćnog sustava i može uzrokovati zarazne proljeve. Kod imunokompromitiranih osoba može uzrokovati infekciju u bilo kojem dijelu tijela.

U bolničkoj sredini često razvija višestruku rezistenciju na antibiotike i može uzrokovati infekcije vezane za invazivne zahvate.

Zadnjih godina porastao je broj Escherichie coli koja proizvodi betalaktamazu proširenog spektra (ESBL) koja ju čini rezistentnijima na antibiotike (Lautenbach E et al. 2011.)

## 5.9. Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae je gram-negativna, incapsulirana, štapičasta bakterija. Iako se može naći kao dio normalne flore usne šupljine, kože i crijeva, u plućima uzrokuje destruktivne promjene na alveolama.

Infekcije K. pneumoniae se najčešće javljaju kod imunodeficientnih. Glavni izvor infekcije je stolica, a bitan način prijenosa je i kontakt sa kontaminiranim instrumentima. Može uzrokovati različite oblike infekcija, a dva posebna oblika su rinosklerom (kronična upala nazofarinksa) i ozena (atrofični rinitis) (Podschun R, Ullman U 1998)

Klebsiella koja proizvodi ESBL je rezistentna na mnoge vrste antibiotika (najčešće aminoglikozide, fluorokinolone, tetracikline, kloramfenikol i kotrimoksazol)

## 5.10 Enterobacter species

Enterobacter je rod gram-negativnih štapičastih bakterija. Uzrokuje infekcije kod imunodeficientnih osoba i osoba na mehaničkoj ventilaciji. Najčešća mjesta infekcije su urinarni i dišni sustav

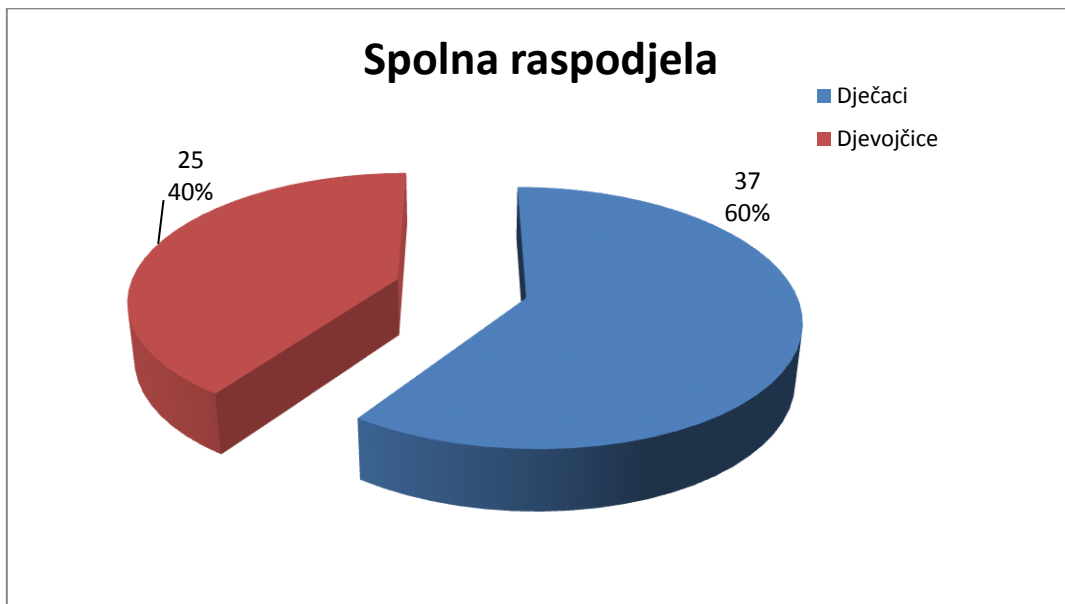


## 6. Cilj rada

Cilj ovog rada je analizirati i utvrditi učestalost infekcija kod djece liječene zbog akutne limfoblastične leukemije i ovisnost o fazi kemoterapije.

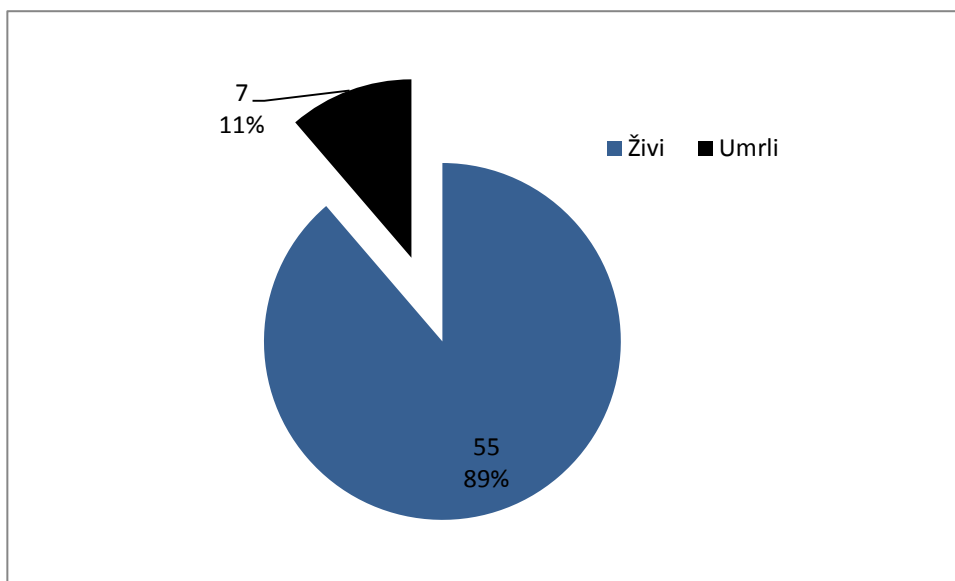
## 7. Ispitanici i metode

Sva djeca liječena su u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Retrospektivno su analizirani podaci djece koja su oboljela od akutne limfoblastične leukemije u razdoblju od siječnja 2010. do prosinca 2013. godine.



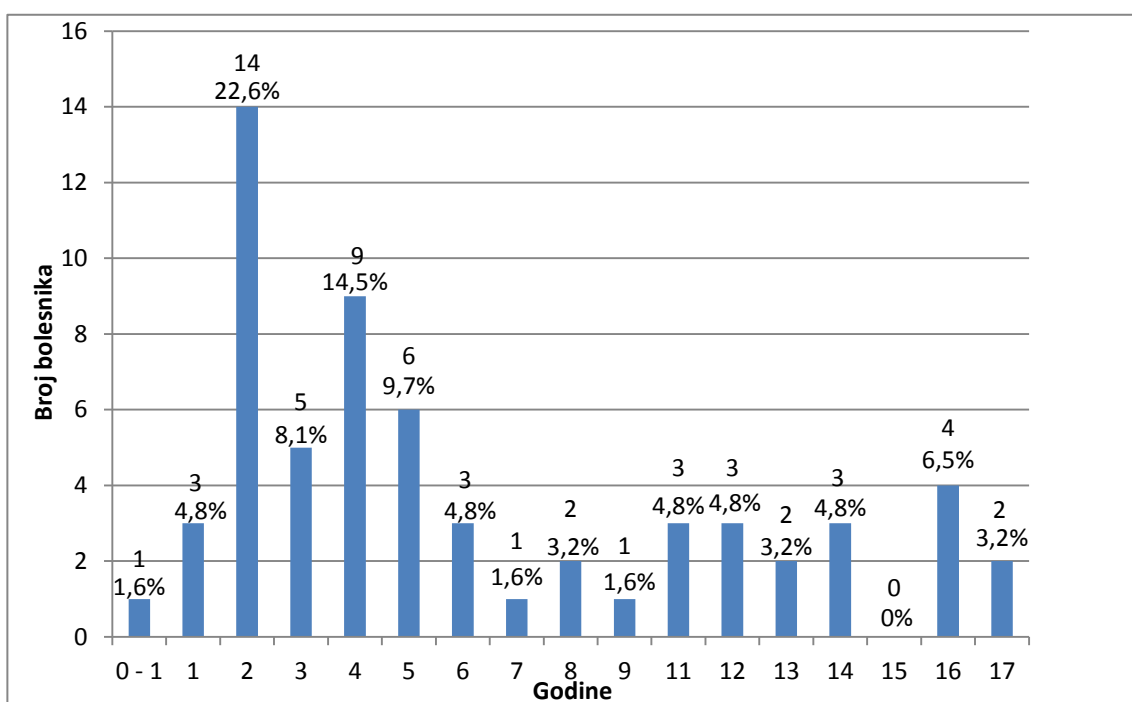
Slika 7.1. Spolna raspodjela bolesnika

37 (60%) bolesnika je bilo muškog, a 25 (40%) ženskog spola (slika 7.1.).



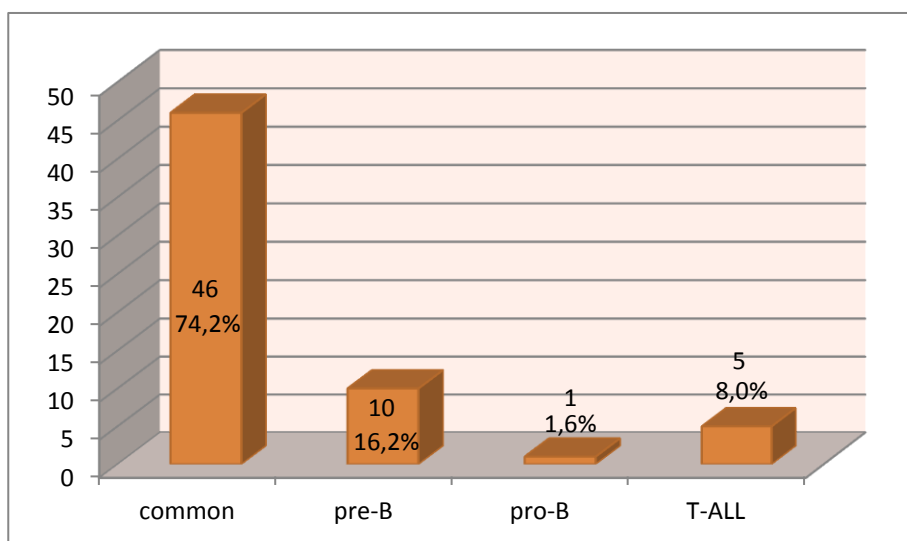
Slika 7.2. Odnos živih i umrlih bolesnika

Tijekom liječenja, od osnovne bolesti i njenih komplikacija umrlo je 7 (11%) djece (slika 7.2.).



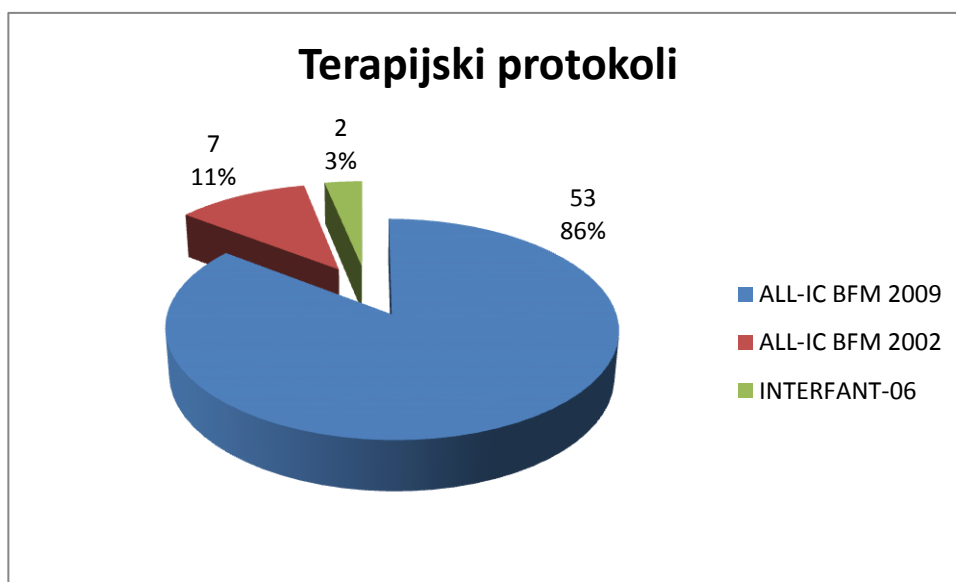
Slika 7.3. Dob bolesnika u trenutku dijagnoze

Kod 34 (55%) djece ALL je dijagnosticirana u periodu između navršениh 2 i 6 godina. Najmlađi pacijent je imao manje od 1, a najstariji 17 navršениh godina (slika 7.3.).



Slika 7.4. Raspodjela bolesnika prema imunofenotipu ALL

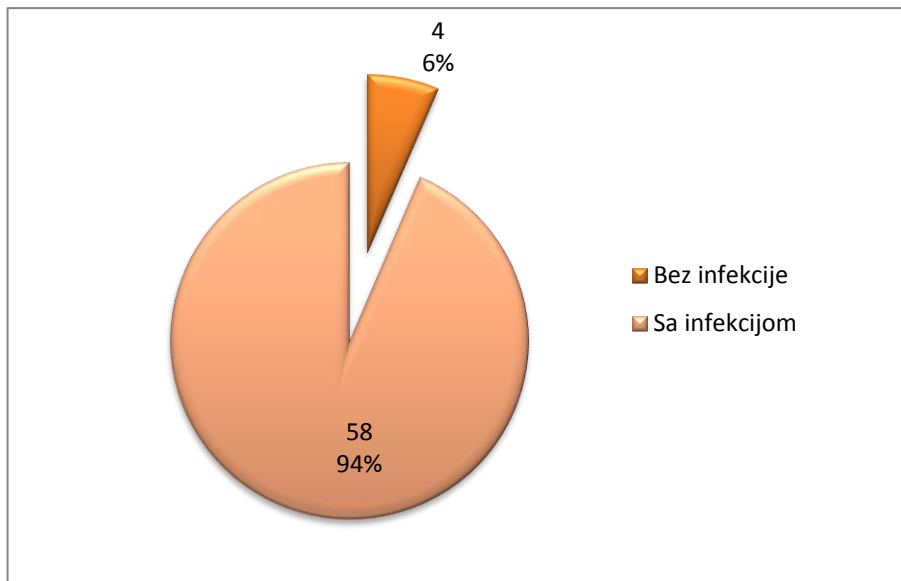
Ispitivana skupina djece sa ALL sastojala se od 62 bolesnika od kojih je 46 (74,2%) bilo „common“ imunofenotipa, 10 (16,2%) pre-B, a 5 djece (8%) imalo je T-ALL, dok je samo 1 bolesnik (1,6%) imao pro-B (slika 7.4.).



Slika 7.5. Raspodjela bolesnika prema terapijskim protokolima

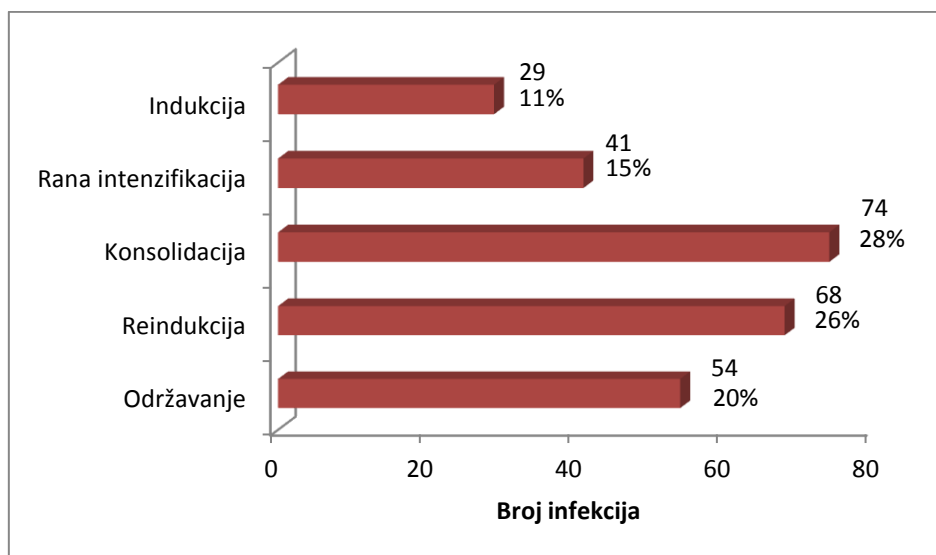
60 (97%) bolesnika je liječeno prema BFM terapijskim protokolima, od toga 53 (86%) protokolom ALL IC-BFM 2009 i 7 (11%) protokolom ALL IC-BFM 2002. 2 (3%) bolesnika liječena su prema protokolu INTERFANT iz 2006. godine (slika 7.5.).

## 8. Rezultati



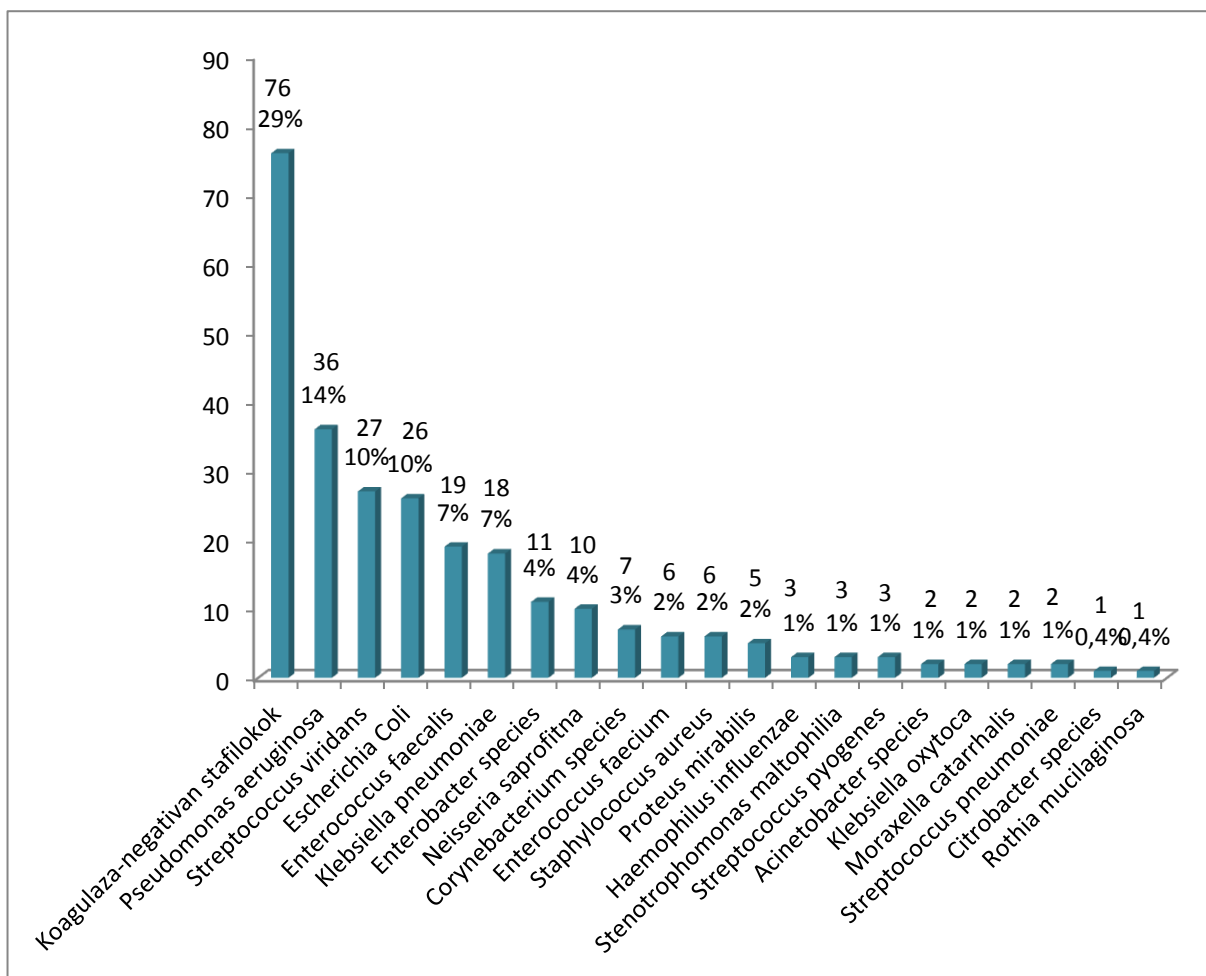
Slika 8.1. Udio bolesnika sa infekcijom i bez infekcije

Tijekom liječenja djece oboljele od akutne limfoblastične leukemije infekcije različitim uzročnicima su se pojavile kod 58 (94%) bolesnika (slika 8.1.).



Slika 8.2. Raspodjela infekcija prema fazama liječenja

Ukupan broj epizoda infekcija je 266, od toga u fazi indukcije razvilo se 29 (11%), u fazi rane intenzifikacije 41 (15%), u fazi kondolidacije 74 (28%), u fazi reindukcije 68 (26%) i u fazi održavanja 54 (20%) epizoda. (slika 8.2.).

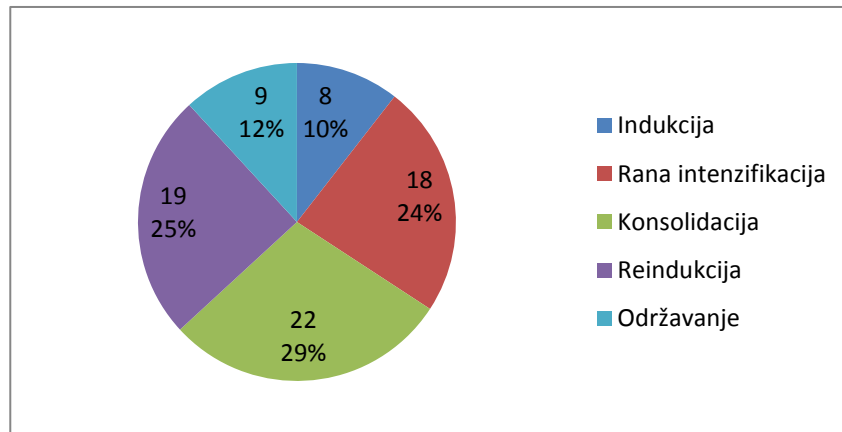


Slika 8.3. Raspodjela infekcija prema uzročnicima

Za najveći udio epizoda bakterijskih infekcija zaslužan je koagulaza-negativan stafilokok koji je uzročnik u 76 (29%) epizoda. Slijede Pseudomonas aeruginosa sa 36 (14%), Streptococcus viridans sa 27 (10%), Escherichia coli sa 26 (10%), Enterococcus faecalis sa 19 (7%) i Klebsiella pneumoniae sa 18 (7%) epizoda. Ostali uzročnici kao npr. Enterobacter, saprofitna Neisseria, Corynebacterium, Enterococcus faecium, zlatni stafilokok, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Stenotrophomonas maltophilia, Streptococcus pyogenes, Acinetobacter, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Citrobacter i Rothia mucilaginosa su nađeni sporadično u naših bolesnika

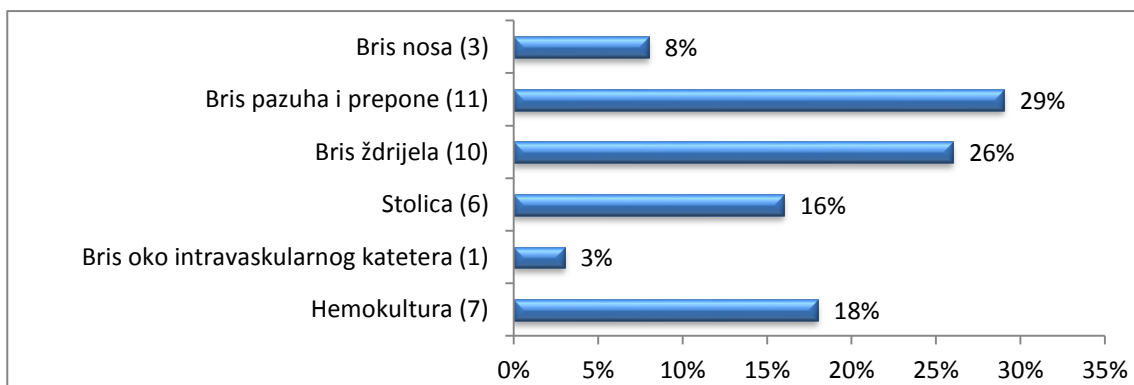
### 8.1. Infekcije uzrokovane koagulaza-negativnim stafilokokom (*Staphylococcus epidermidis*)

37 (60%) bolesnika imalo je infekciju koagulaza-negativnim stafilokokom.



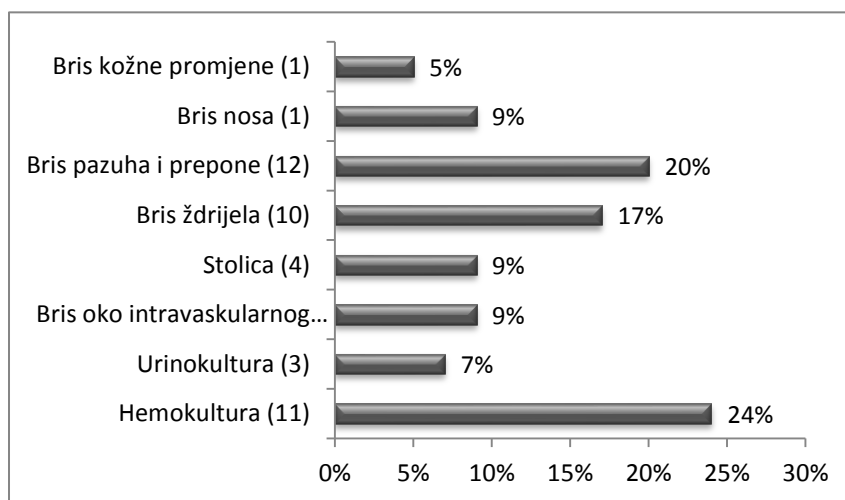
Slika 8.4. Raspodjela infekcija koagulaza negativnim stafilokokom prema fazama kemoterapije

Od ukupno 76 epizoda infekcija u fazi indukcije je bilo 8 (10%), u fazi rane intenzifikacije 18 (24%), u fazi konsolidacije 22 (29%) u fazi reindukcije 19 (25%) i u fazi održavanja 9 (12%) epizoda (slika 8.4.).



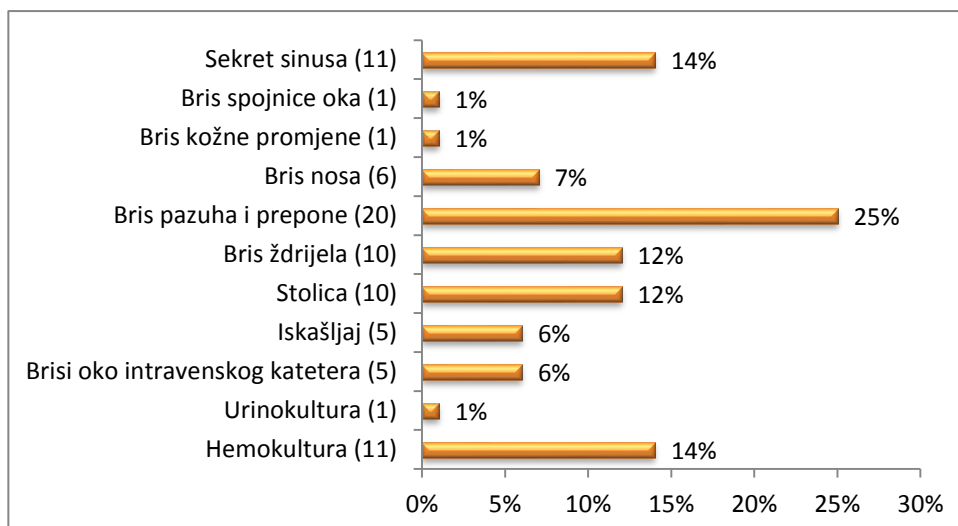
Slika 8.5. Uzorci iz kojih je izoliran koagulaza-negativan stafilocok u fazi indukcije

U fazi indukcije infekciju je preboljelo 8 (13%) djece. Koagulaza negativni stafilocok najčešće je izoliran iz brisa pazuha i prepone (u 11, odnosno 29% uzoraka), u hemokulturi (u 7, odnosno 18% uzoraka), te iz brisa ždrijela (u 10, odnosno 26% kultura) (slika 8.5.).



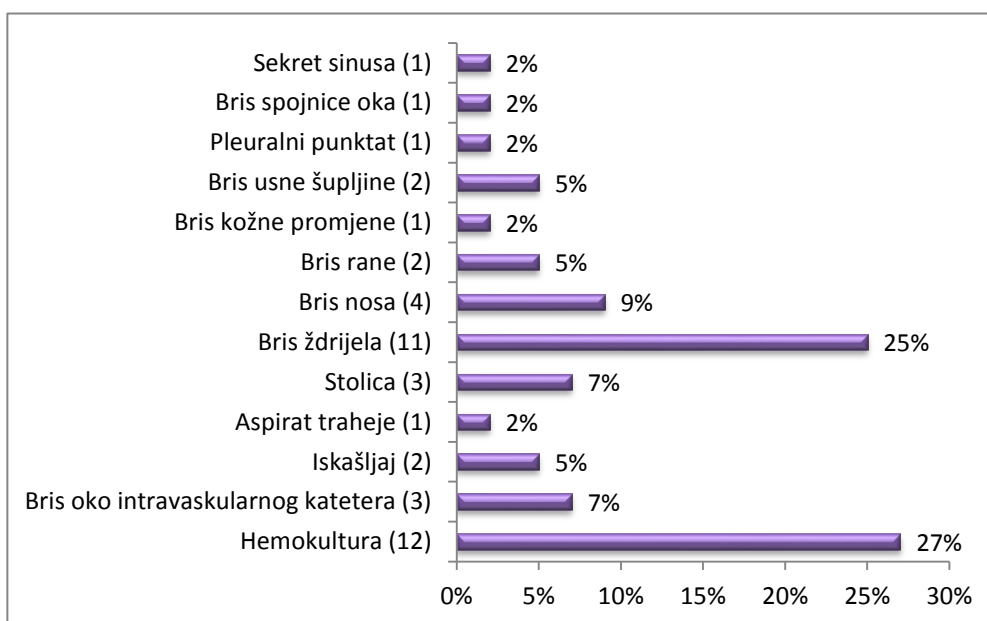
Slika 8.6. Uzorci iz kojih je izoliran koagulaza-negativan stafilocok u fazi rane intenzifikacije

U fazi rane intenzifikacije infekciju je preboljelo 11 (18%) djece. Koagulaza negativan stafilocok najčešće je izoliran iz brisa pazuha i prepone (u 12, odnosno 20%), brisa ždrijela u (10, odnosno 17%), te u hemokulturi (11, odnosno 24% uzoraka) (slika 8.6).



Slika 8.7. Uzorci iz kojih je izoliran koagulaza-negativan stafilocok u fazi konsolidacije

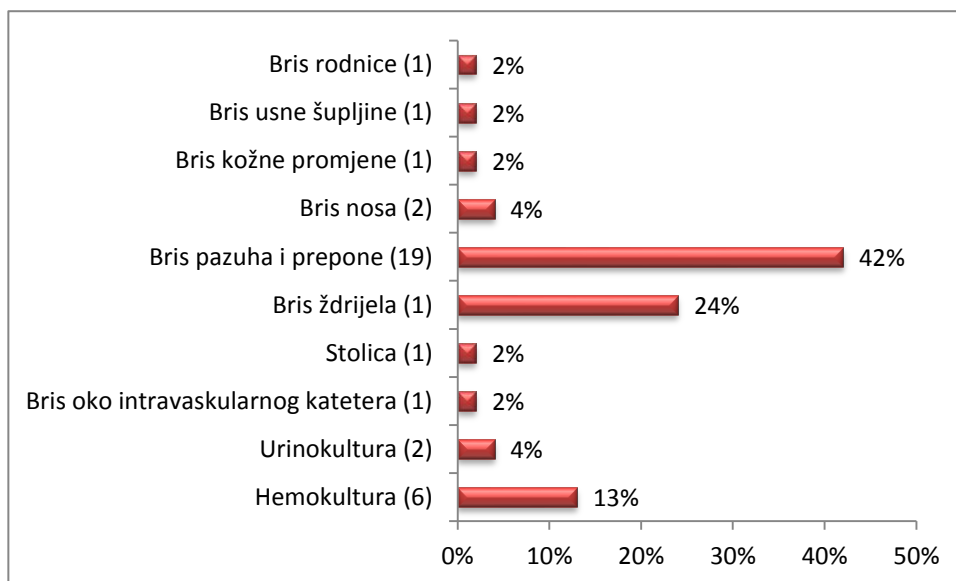
U fazi konsolidacije infekciju je preboljelo 12 (19%) djece. Koagulaza-negativan stafilocok najčešće je izoliran iz brisa pazuha i prepone (u 20, odnosno 25% uzoraka), te u hemokulturi i sekretu sinusa (u 11, odnosno 14% uzoraka).



Slika 8.8. Uzorci iz kojih je izoliran koagulaza-negativan stafilocok u fazi reindukcije

U fazi reindukcije infekcije je preboljelo 10 (16%) djece. Koagulaza-negativan stafilocok najčešće je izoliran u hemokulturi (u 12, odnosno 27% uzoraka), iz brisa ždrijela (u 11, odnosno 25% uzoraka), te iz brisa nosa (u 4, odnosno 9% uzoraka).



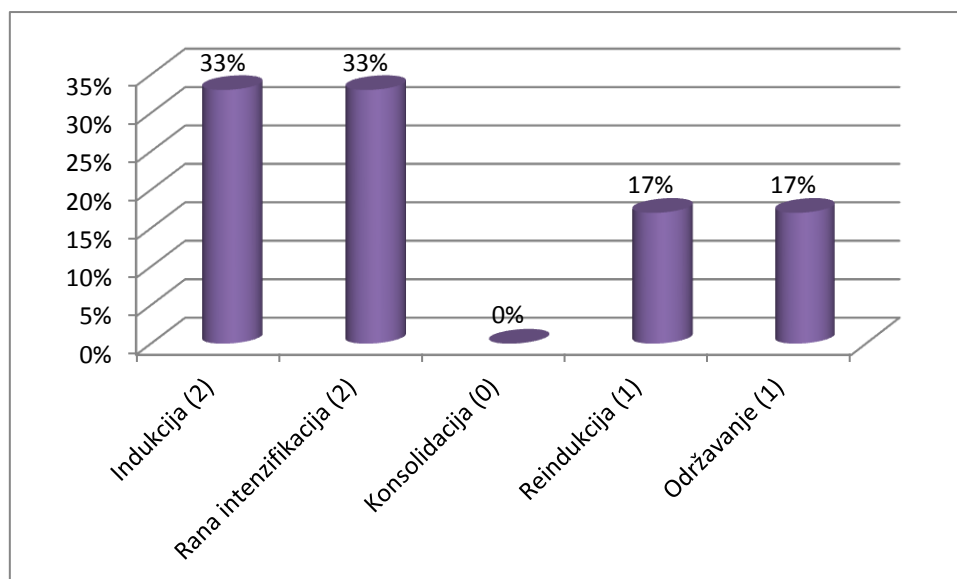


Slika 8.9. Uzorci iz kojih je izoliran koagulaza-negativan stafilokok u fazi održavanja

U fazi održavanja remisije infekciju je preboljelo 9 (15%) bolesnika. Koagulaza-negativan stafilokok najčešće je izoliran iz brisa pazuha i prepone (u 19, odnosno 42%) i u hemokulturi (u 6, odnosno 13% uzoraka).

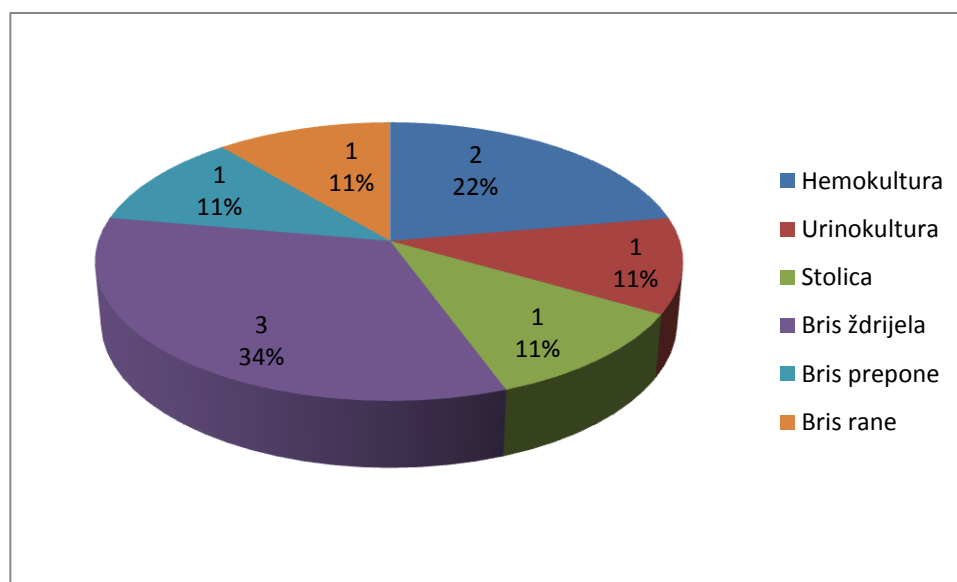
## 8.2. Infekcije uzrokovane zlatnim stafilokokom (*Staphylococcus aureus*)

Infekciju zlatnim stafilokokom imalo je 4 (6%) djece.



Slika 8.10. Raspodjela infekcija zlatnim stafilokokom prema fazi kemoterapije

Od ukupno 6 epizoda infekcija po 2 (33%) su bile u fazama indukcije i rane intenzifikacije, po 1 (17%) u fazama reindukcije i održavanja (slika 8.10.).

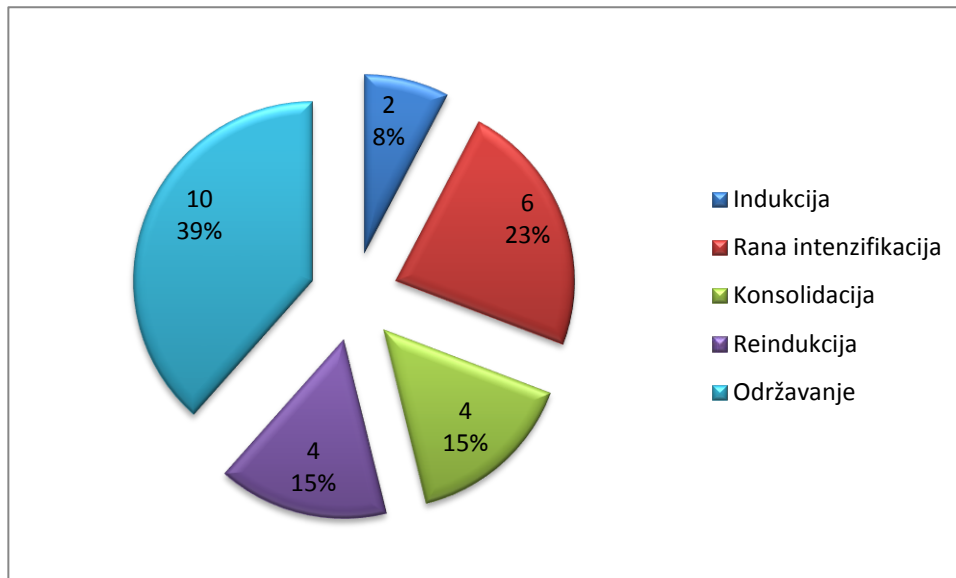


Slika 8.11. Uzorci iz kojih je izoliran zlatni stafilokok

Najčešće je izoliran iz brisa ždrijela (u 3, odnosno 34%) i u hemokulturi (u 2, odnosno 22% uzorka) (slika 8.11).

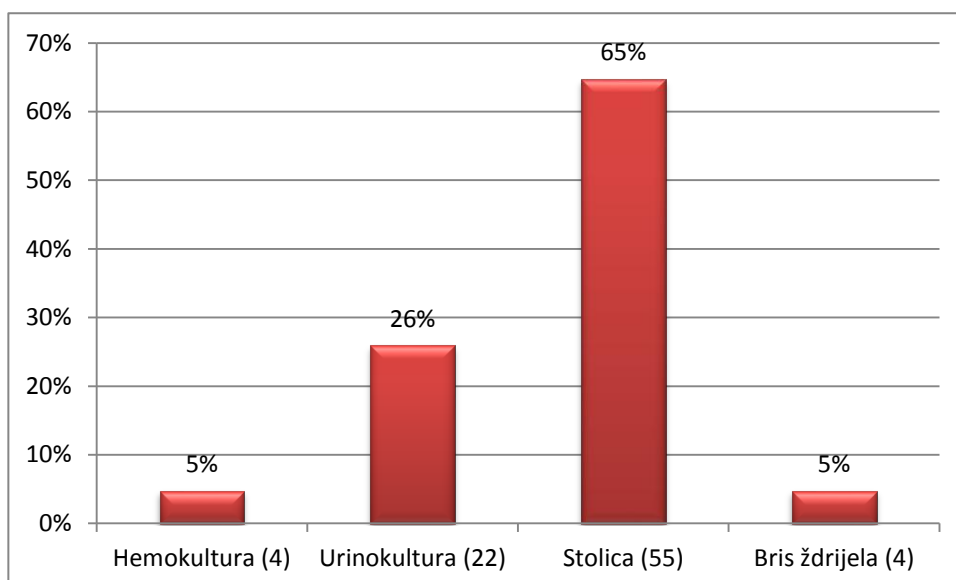
### 8.3. Infekcije uzrokovane Escherichiom coli

Infekciju Escherichiom coli preboljelo je 16 (18%) djece.



Slika 8.12. Raspodjela infekcija Escherichiom Coli prema fazi kemoterapije

Od ukupno 26 epizoda infekcija u fazi indukcije su bile 2 (8%), u fazi rane intenzifikacije 6 (23%), u fazi konsolidacije 6 (23%), u fazi reindukcije 4 (15%) i u fazi održavanja 10 (39%) epizoda (slika 8.12.).

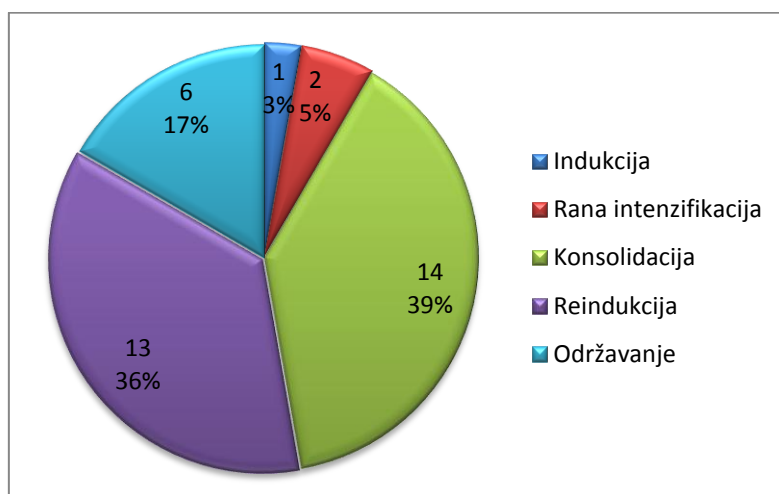


Slika 8.13. Kulture iz kojih je izolirana Escherichia Coli

Najčešće je izolirana iz stolice (u 55, odnosno 65% uzoraka) i u urinokulturi (u 22, odnosno 25% uzoraka) (slika 8.13.)

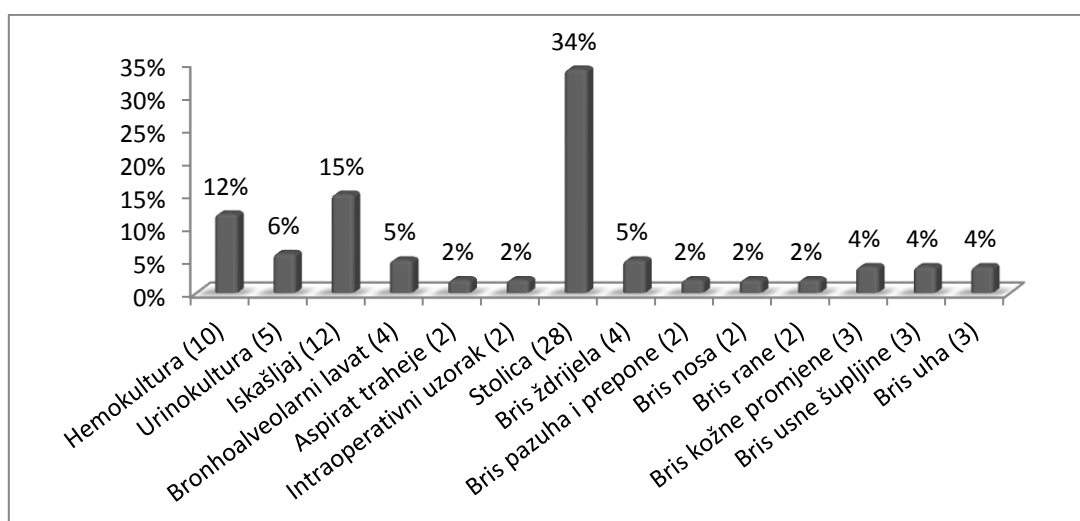
#### 8.4. Infekcije uzrokovane *Pseudomonasom aeruginosa*

Infekciju *Pseudomonasom aeruginosa* imalo je 15 (24%) bolesnika.



Slika 8.14. Raspodjela infekcija *Pseudomonasom aeruginosa* prema fazama liječenja

Od ukupno 36 epizoda infekcija u fazi indukcije je bila 1 (3%), u fazi rane intenzifikacije 2 (5%), u fazi konsolidacije 14 (39%), u fazi reindukcije 13 (26%) i u fazi održavanja 6 (17%).

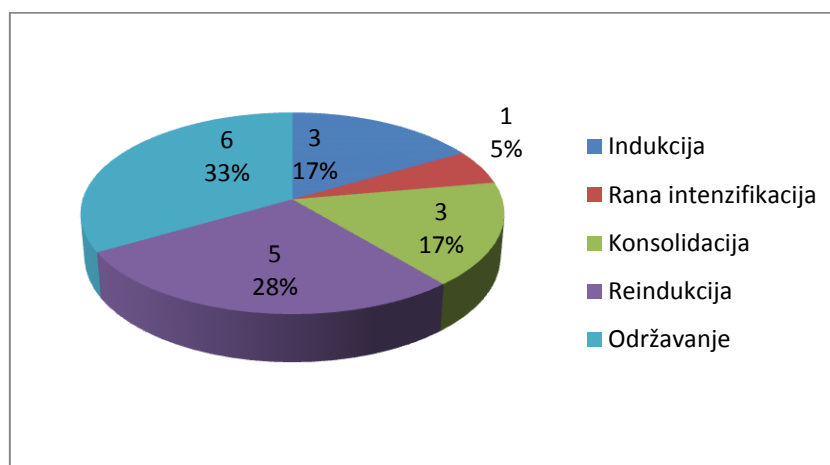


Slika 8.15. Uzorci iz kojih je izoliran *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* je najčešće izoliran iz stolice (u 28, odnosno 34% uzoraka), iz iskašljaja (u 12, odnosno 15%), te u hemokulturi (u 10, odnosno 12% kultura).

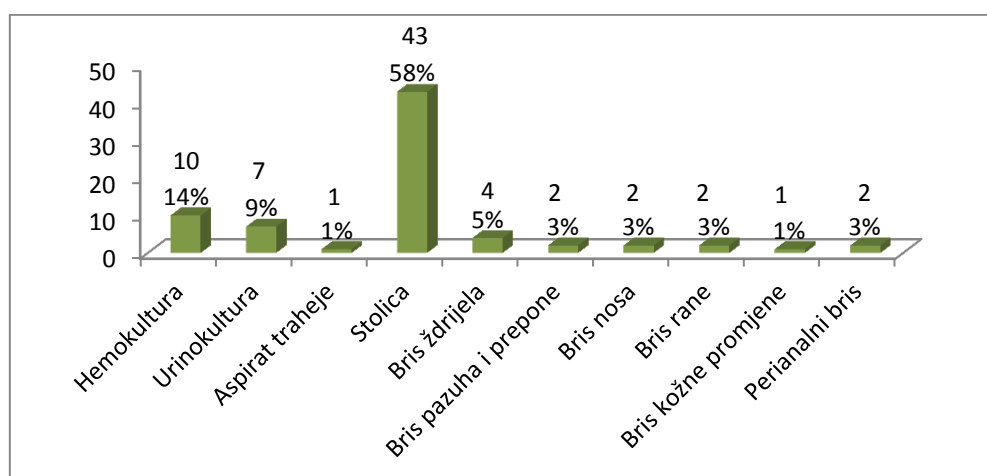
## 8.5. Infekcije uzrokovane *Klebsiellom pneumoniae*

Infekciju *Klebsiellom pneumoniae* imalo 12 (19%) djece.



Slika 8.16. Raspodjela infekcija *Klebsiellom pneumoniae* prema fazama kemoterapije

Od ukupno 18 epizoda infekcija, njih 3 (17%) bile su u fazi indukcije, 1 (5%) u fazi rane intenzifikacije, 3 (17%) u fazi konsolidacije, 5 (28%) u fazi reindukcije i 6 (33%) u fazi održavanja (slika 8.16.).

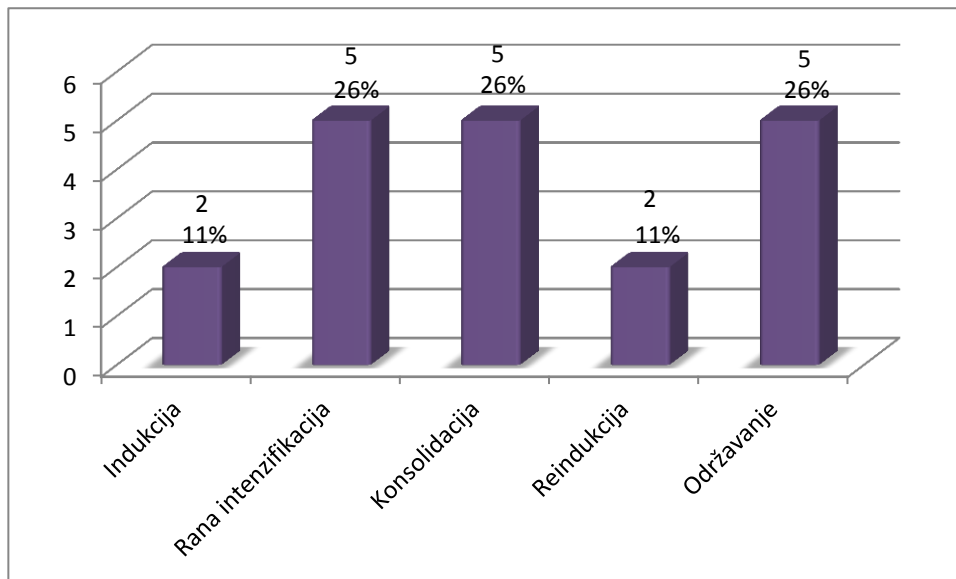


Slika 8.17. Uzorci iz kojih je izolirana *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* najčešće je izolirana iz stolice (u 43, odnosno 58% uzoraka), u hemokulturi (u 10, odnosno 14%) i u urinokulturi (u 7, odnosno 9% uzoraka) (slika 8.17.).

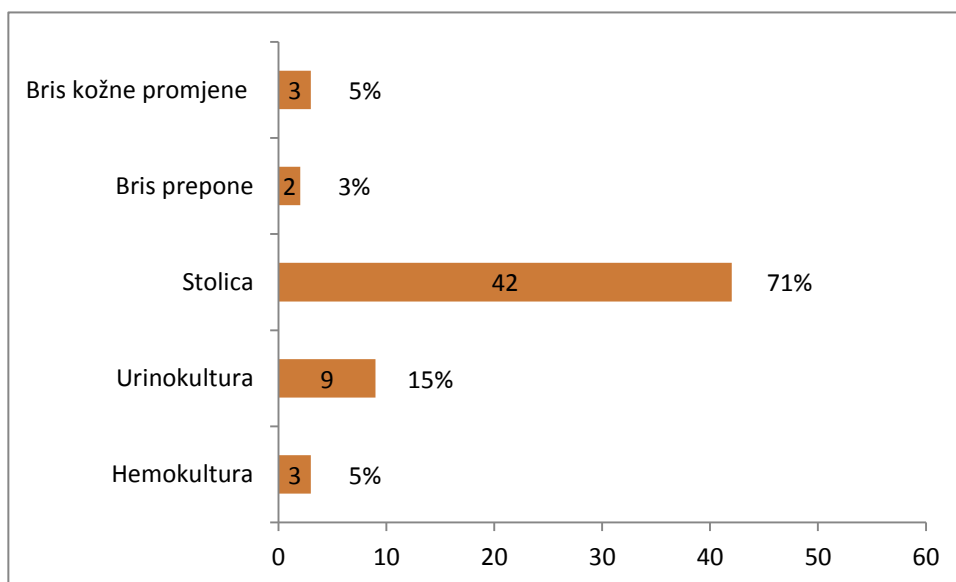
## 8.6. Infekcije uzrokovane *Enterococcus faecalis*

Infekciju je imalo 15 (24%) bolesnika.



Slika 8.18. Raspodjela infekcija *Enterococcus faecalis* prema fazama kemoterapije

Od ukupno 19 epizoda infekcija, u fazama indukcije i reindukcije bila su po 2 (11%), u fazama rane intenzifikacije, konsolidacije i u fazi održavanja po 5 (26%) (slika 8.18.).

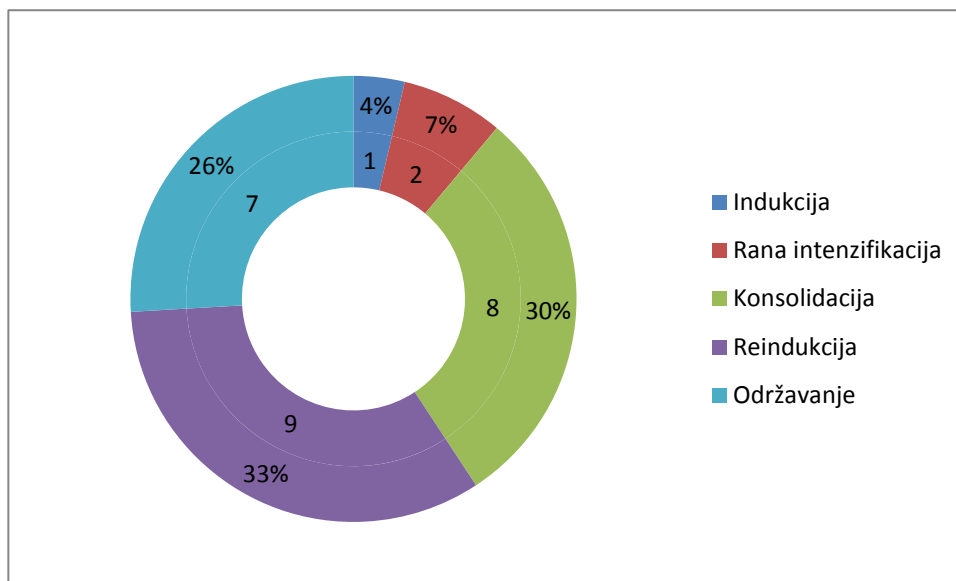


Slika 8.19. Uzorci iz kojih je izoliran *Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecalis* najčešće je izoliran iz stolice (u 42, odnosno 71% uzoraka), te u urinokulturi (u 9, odnosno 15% uzoraka) (slika 8.19.).

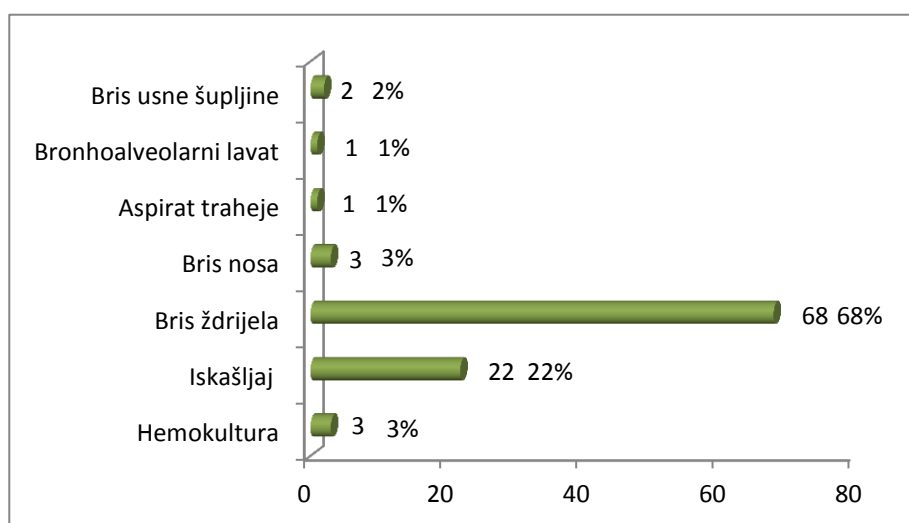
## 8.7. Infekcije uzrokovane *Streptococcusom viridans*

Infekciju je imalo 11 (18%) djece.



Slika 8.20. Raspodjela infekcija *Streptococcusom viridans* prema fazi kemoterapije

Od ukupno 27 epizoda infekcija, 1 (4%) je bila za vrijeme indukcije, 2 (7%) za vrijeme rane intenzifikacije, 8 (30%) za vrijeme konsolidacije, 9 (33%) za vrijeme reindukcije i 7 (26%) za vrijeme održavanja remisije (slika 8.20.).



Slika 8.21. Uzorci iz kojih je izoliran *Streptococcus viridans*

*Streptococcus viridans* je najčešće izoliran iz brisa ždrijela (u 68, odnosno 68% uzoraka), te iz iskašljaja (u 22, odnosno 22% uzoraka (slika 8.21.).

## 9. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su poznatu činjenicu da djeca oboljela od akutne limfoblastične leukemije tijekom liječenja često imaju infekcije. Iako podaci iz dostupne literature (Hafsteinsdottir S 2014). pokazuju povećanu učestalost teških infekcija u ranom periodu liječenja, rezultati ovog rada pokazuju povećanu ukupnu učestalost infekcija u kasnijim fazama liječenja (konsolidacija, reindukcija) .

Najčešće izolirani uzročnik u svim fazama je koagulaza-negativan stafilokok što je u skladu sa drugim istraživanjima koja upućuju na porast gram-pozitivnih uzročnika kao posljedica agresivne terapije i primjene trajnih intravenskih katetera. Drugi najčešće izolirani uzročnik je *Pseudomonas aeruginosa*, što pokazuje da velik udio i dalje čine gram-negativne bakterije.

Niska učestalost *Staphylococcus aureus*, od kojih niti jedan nije meticilin-rezistentan upućuje na smanjenu potrebu uključivanja vankomicina u empirijsku terapiju prije dolaska rezultata kultura (Chong CY 1998).



## 10. Zaključak

Iako je terapija akutne limfoblastične leukemije značajno uznapredovala i uveliko poboljšala dugoročnu prognozu djece oboljele od ALL, bakterijske infekcije i dalje predstavljaju jedan od glavnih terapijskih problema. Osim što same po sebi mogu životno ugrožavati bolesnika, mogu dovesti do odgađanja i privremenog prekida terapije što posljedično smanjuje izgleda za uspješnost iste.

Djeca koja se liječe zbog akutne limfoblastične leukemije podložna su infekcijama komenzalima, koji normalno žive na ljudskom tijelu i koje je teško eradicirati, a u imunokompetetnih osoba ne uzrokuju infekcije. Zbog terapije su prisiljena boraviti u bolnici gdje se susreću sa višestruko rezistentnim bakterijskim sojevima, a i sam spektar uzročnika se brzo mijenja. Klinička slika infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava u tih osoba često je atipična ili asimptomatska. Svi ti čimbenici otežavaju prevenciju, prepoznavanje i uspješnost liječenja infekcija.

Incidencija infekcija i distribucija pojedinih uzročnika djece liječene u KBC Zagreb slična je incidenciji i distribuciji u drugim vodećim hematološkim centrima. Najveći udio čine gram-pozitivne bakterije poput koagulaza-negativnog stafilokoka, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus faecalis*, a među gram-negativnim uzročnicima se ističu *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli* i *Klebsiella pneumoniae*.

## **11. Zahvale**

Zahvaljujem prvenstveno svojoj mentorici prof. dr. sc. Ljubici Rajić na pomoći, strpljenju i vodstvu pri izradi mog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem i svojoj majci na ljubavi, potpori i što mi je omogućila da živim svoje snove.

## 12. Literatura

- 1) Rajić Lj (2001) Leukemije dječje dobi. *Medicus* 10:167-172.
- 2) World Health Organisation (2009) Incidence of childhood leukaemia [internet]. [citirano 10.9.2014.] Dostupno na:  
[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/97016/4.1.-Incidence-of-childhood-leukaemia-EDITED\\_layouted.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/97016/4.1.-Incidence-of-childhood-leukaemia-EDITED_layouted.pdf)
- 3) Boranić M (2003) Bolesti krvi i krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi . Mardešić D i sur. *Pedijatrija*, Zagreb, Školska knjiga.
- 4) Roganović J (2011) Akutna limfoblastična leukemija u djece. *Medicina fluminensis* 47:343-352.
- 5) Dana-Farber Cancer Institute (2013) INTERFANT-06 International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia [internet]. Harvard cancer center [citirano 10.9.2014.] Dostupno na:  
<http://allconsortium.dfci.harvard.edu/consortium/06172/protocol/protocol06172.pdf>
- 6) Root R (1999) *Clinical infectious diseases: A practical approach*. Oxford University Press 412-414
- 7) Rajić LJ, Femenić R, Bilić E, Konja J (2006) Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat* 50:162-166.
- 8) Rajić Lj (2013) Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat* 57:263-267
- 9) Chong CY, Tan AM, Lou J (1998) Infections in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Acad Med Singapore* 27:491-5.
- 10) Krajinović V, Baršić B (2005) Infekcije povezane s centralnim venskim kateterima. *Medix* 59:115-118.
- 11) Tambić Andrašević A, Lisić M (2006) *Staphylococcus aureus*. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija*. Zagreb. Profil.
- 12) Gardete S, Tomasz A (2014) Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 124:2836-2840.

- 13) Tunkel AR, Sepkowitz KA (2002) Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 34:1524-1529.
- 14) Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO (2001) Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clin Infect Dis* 31:1162-1171.
- 15) Noskin GA, Peterson LR, Warren JR (1995) *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Bacteremia: Acquisition and Outcome. *Clin Infect Dis* 20: 296-301.
- 16) Murray BE (1997) Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* 102:284-293.
- 17) Podschun R, Ullmann U (1998). *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors *Clin Microbiol Rev* 11:589–603.
- 18) Cabral JPS (2010) Water Microbiology. Bacterial Pathogens and Water. *Int J Environ Res Public Health* 7:3657-3703.
- 19) Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad , Chik KW<sup>4</sup>, Castillo L<sup>5</sup>, Manor S, Reznickova L, Valova T, Zdrahalova K, Hrusak O, Jabali Y, Schrappe M, Conter V, Israeli S, Li CK, Stark B, Stary J, Trka J (2008) Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia*. 22:989-97
- 20) O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir Sunita, Hough Rachael, Vora A, Goulden N, Samarsinghe S (2014) Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 134 doi: 10.1182/blood-2014-03-560847. Epub 2014 Jun 5.
- 21) Hafsteinsdottir S, Jonasson K, Jonmundsson GK, Kristinsson JR, Jonsson OG, Alfredsdottir IH, Cilio C, Wiebe T, Haraldson (2009) Suspected infection in children treated for ALL. *Acta Paediatrica* 98:1149-55.

## 13. Životopis

### Osobni podaci

Ime i prezime: Andrej Šuman-Šimić

Datum i mjesto rođenja: 24.11.1989., Travnik

### Obrazovanje

2008.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2004.-2008. Gimnazija Katolički školski centar „Petar Barbarić“ u Travniku

1999.-2004. Osnovna škola Katolički školski centar „Petar Barbarić“ u Travniku

1996.-1999. Osnovna škola Grundschule Richardstraße u Düsseldorfu

### Priznanja

2011, Dekanova nagrada za najboljeg studenta treće godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

### Znanja i vještine

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu

Rad na računalu: MS Word, MS Office, Internet

Vozačka dozvola B kategorije

Hobi i interesi : Glazba, slikanje, jahanje, strani jezici, fizika