Procjena težine bolesti u djece s rotavirusnim gastroenteritisom

Budrović, Anđelka

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:706500

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Anđelka Budrović

Procjena težine bolesti u djece s rotavirusnim gastroenteritisom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Anđelka Budrović

Procjena težine bolesti u djece s rotavirusnim gastroenteritisom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti ”Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Goran Tešović, dr. med., specijalist pedijatrijske infektologije

Popis kratica

AGE - akutni gastroenteritis

AIP - akutni infektivni proljev

PCR - lančana reakcija polimeraze (eng. Polymerase Chain Reaction)

RV - Rotavirus

RV1 - Rotarix® (monovalentno rotavirusno cjepivo)

RV5 - RotaTeq® (peterovalentno rotavirusno cjepivo)

SADRŽAJ

SAŽETAK
SUMMARY

1. UVOD.....1
   1.1. Etiologija i epidemiologija RV gastroenteritisa.....1
   1.2. Patofiziologija i patogeneza RV gastroenteritisa 4
   1.3. Klinička slika RV gastroenteritisa 4
   1.4. Dijagnoza RV gastroenteritisa 5
   1.5. Liječenje RV gastroenteritisa.....5
   1.6. Prevencija RV gastroenteritisa.....7

2. CILJ RADA.....8

3. ISPITANICI I METODE 9
   3.1. Uzorak.....9
   3.2 Način prikupljanja podataka.....9
   3.3 Obrada podataka.....9

4. REZULTATI.....12
5. RASPRAVA.....14
6. ZAKLJUČAK.....16
7. ZAHVALA.....17
8. LITERATURA.....18
9. ŽIVOTOPIS.....23

SAŽETAK

Procjena težine bolesti u djece s rotavirusnim gastroenteritisom

Anđelka Budrović

Teorijske osnove: Rotavirus je najčešći uzročnik infektivnog gastroenteritisa u djece mlađe od 5 godina s više od 140 milijuna epizoda godišnje.

Cilj ovog rada je procijeniti težinu RV AGE u djece mlađe od 5 godina liječene u Klinici za infektivne bolesti ”Dr. Fran Mihaljević”, Kliničkom bolničkom centru Split i Općoj bolnici Čakovec koristeći dvije mjerne ljestvice za procjenu težine bolesti – Vesikarijevu i Clarkovu.

Ispitanici i metode: U ovu prospektivnu multicentričnu studiju uključeno je 735 djece s PCR-om dokazanim RV AGE od srpnja 2012. g. do srpnja 2014. g., liječenih u tri bolnice u Republici Hrvatskoj (Klinika za infektivne bolesti ”Dr. Fran Mihaljević” Zagreb, Klinički bolnički centar Split i Opća bolnica Čakovec). Prikupljeni su osnovni demografski i epidemiološki podaci (datum rođenja, spol, dob), kao i anamnestički podaci (broj proljevastih stolica, povraćanja, tjelesna temperatura) na temelju kojih je procijenjena težina bolesti (blagi, umjereno teški i teški RV AGE) koristeći Vesikarijevu i Clarkovu ocjensku ljestvicu.

Rezultati: Vesikarijeva ocjenska ljestvica je najveći broj ispitanika, njih 450 (61.2%) svrstala u grupu teškog RV AGE, a Clarkova ocjenska ljestvica najveći broj ispitanika svrstala je u grupu umjereno teškog RV AGE. Razlika u distribuciji ispitanika u jednu od navedene 3 grupe između Vesikarijeve i Clarkove ocjenske ljestvice bila je statistički značajna ($p < 0.00001$).

Zaključak: Vesikarijeva i Clarkova ocjenska ljestvica ne koriste u potpunosti iste kriterije za procjenu težine RV AGE. Osim toga, bodovni prag za svrstavanje bolesnika u grupu teškog RV AGE kod Vesikarijeve ljestvice je niži (11/20 bodova) nego kod Clarkove ljestvice (17/24). Stoga ni ne čudi značajna razlika u distribuciji bolesnika u jednu od navedenih kategorija (blagi, umjereno teški i teški RV AGE).

Ključne riječi: rotavirus, gastroenteritis, dijete, Vesikari ocjenska ljestvica, Clark ocjenska ljestvica

SUMMARY

Evaluation of disease severity in children with rotavirus gastroenteritis

Anđelka Budrović

Background: Rotavirus is the most common cause of infectious gastroenteritis in children under 5 years with more than 140 million episodes per year.

The aim of this study was to assess the severity of RV AGE in children under 5 years of age treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević“, Clinical Hospital Centre Split and General Hospital Čakovec by using two measuring scales for the assessment of disease severity – Vesikari and Clark.

Patients and methods: A total of 735 children with PCR detected RV AGE were included in this prospective multicentre study treated in three hospitals in Croatia (University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević“, Clinical Hospital Centre Split and General Hospital Čakovec) from July 2012 until July 2014. Basic demographic and epidemiological data (date of birth, sex, age), as well as anamnestic details (number of watery stools, vomiting, body tempeature) were collected in order to evaluate disease severity (mild, moderately severe and severe RV AGE) by using the Vesikari and Clark scoring system.

Results: According to Vesikari scale, the majority of patients 450 (61.2%) had severe RV AGE, while the Clark scale stratified the majority of patients into the group of moderately severe RV AGE. The distribution of patients into one of the three possible groups according to Vesikari and Clark scoring system was statistically significant ($p < 0.00001$).

Conclusion: Vesikari and Clark scoring systems do not use entirely same criteria for evaluation of disease severity in patients with RV AGE. In addition, the scoring threshold for classification of patients into the group with severe RV AGE in Vesikar scale is lower (20/11 points) than that of Clark's scale (17/24). Therefore it is to no surprise that a significant difference in the distribution of patients into one of these categories (mild, moderately severe and severe RV AGE) has been established.

Key words: rotavirus, gastroenteritis, child, Vesikari scoring system, Clark scoring system

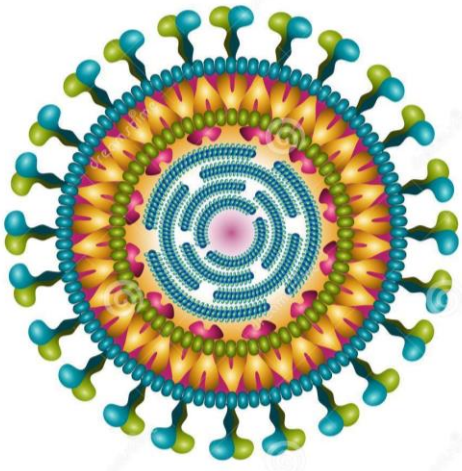
1. UVOD

1.1. Etiologija i epidemiologija

Rotavirus (RV) je najvažniji uzrok infektivnog proljeva u djece mlađe od 5 godina i odgovoran je za više od 140 milijuna epizoda godišnje, uzrokujući oko 440,000 smrti većinom u nerazvijenim zemljama (Parashar et al. 2003).

Rotavirus je dobio ime po tome što ima oblik kotača (lat. *rota* = kotač) na elektronskomikroskopskoj snimci (Begovac et al. 2006). Iako značajan uzročnik morbiditeta kod male djece, otkriven je tek 1973. g. kada su ga Bishop i suradnici dokazali u sluznici duodenuma u djeteta s akutnim gastroeteritisom.

Rotavirus spada u Reoviridae, porodicu dvolančanih, segmentiranih RNA virusa, bez ovojnice. Sastoji se od tri koncentrična proteinska omotača koji omeđuju 11 segmenata dvolančane RNA. Ovi segmenti kodiraju šest strukturnih proteina (VP1 do VP4, VP6 i VP7) i šest nestrukturnih proteina (NSP1 do NSP6). Iz tanke vanjske kapside izlazi 60 VP4 šiljaka, koji strše iz viriona. Virion rotavirusa je čestica oko 70 nm u promjeru, bez VP4 šiljaka (Krajinović 2007).



Slika 1. Struktura rotavirusa. Preuzeto iz: https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photo-rota-virus-particle-structure-file-eps-format-image36579335. Pristupljeno 14. rujna 2016.

RV može preživjeti satima na rukama i danima na čvrstim površinama, kao što su igračke ili površine za pripremu hrane (Dennehy 2000). RV je neovijen, što ga čini otpornim na lipidna otapala. Inaktiviraju ga fenoli, formalin i 95% etilni alkohol (Estes et al. 1996). Postoji 8 vrsta RV, označenih A-H. Infekcije u ljudi najčešće uzrokuje tip A (Krajinović 2007, Van Damme et al. 2006), unutar kojeg postoji više genotipova, klasificiranih na temelju strukture dvaju glikoproteina na površini virusa. Glikoprotein VP7 definira G genotipove, a VP4 definira P genotipove. Trenutno je opisano 27 G i 35 P genotipova. Budući da se geni koji kodiraju njihovu strukturu zasebno prenose u viruse ”potomke”, moguće su različite kombinacije. Ipak, većina epizoda bolesti uzrokovana je s nekoliko genotipova: G1P[8], G2P[4], G3P[8] i G9P[8]. Ako promatramo zasebno G genotipove, 5 genotipova (G1-G4 i G9) iz skupine A su odgovorni za oko 80% slučajeva diljem svijeta (Van Damme et al. 2006).

Rotavirus grupe B je 1983. g. prvi put identificiran kao uzročnik bolesti ljudi. Te godine izbila je velika epidemija uzrokovana ovim uzročnikom akutnog infektivnog proljeva (AIP) u seoskim dijelovima Kine u odrasloj populaciji stanovništva, pa se zbog toga u početku nazivao ADRV (engl. adult diarrheal rotavirus) (Hung et al. 1983).

Rotavirus grupe C uzrokuje povremeno epidemije AIP u djece mlađe od 4 godine u Japanu i Ujedinjenom Kraljevstvu (Ishmaru et al. 1990).

U sredinama s umjerenom klimom rotavirusne infekcije pokazuju tendenciju izbijanja tjekom zime, a u sredinama s tropskom klimom javljaju se tijekom cijele godine (Hulian et al. 1991).

Smrtni slučajevi su zabilježeni pretežno u nerazvijenim zemljama trećeg svijeta i povezani su s drugim rizičnim čimbenicima poput pothranjenosti, pridruženih infekcija ili ograničene zdravstvene skrbi. Broj smrtnih ishoda godišnje u Europi je oko 200 (The Pediatric Rotavirus Committee 2006, Soriano-Gabarro et al. 2006, Parashar et al. 2006).

Od RV AGE najčešće obolijevaju djeca u dobi od 6 mjeseci do 2 godine. Mlađi od 3 mjeseca rijetko obolijevaju zbog prijenosa imunoglobulina majčinim mlijekom. Do treće godine života 90% djece već ima protutijela na rotavirus. Imunitet nakon bolesti nije vezan za serotip pa se rotavirusni proljev može javiti više puta u životu (Begovac et al. 2006).
Prva infekcija obično je težega tijeka te može dovesti do život opasne dehidracije (Van Damme et al. 2006).
Jednom preboljela infekcija značajno umanjuje vjerojatnost reinfekcije, a 3 preboljele RV infekcije smanjuju rizik za novu epizodu RV AGE za gotovo 100% (Velazquez et al. 1996).

Starija djeca i odrasli rijetko obolijevaju, a uglavnom se radi o pojedinačnim infekcijama ili o manjim epidemijama unutar obitelji ili neke ustanove. Infekcija se širi uglavnom u zimskim mjesecima, no oko 20% infekcija događa se ljeti. Širenju epidemija pogoduje veliki broj virusa izlučenih stolicom zaraženih, otpornost virusa u okolišu te niska infektivna doza - samo 10 virusnih čestica (Begovac et al. 2006).

Izvor infekcije je čovjek, najčešće bolesnik s akutnim gastroenteritisom, a jedini dokazani put prijenosa je fekalno – oralni. Izlučivanje virusa stolicom počinje odmah po pojavi prvih simptoma i traje 4-7 dana (Begovac et al. 2006).
U imunodeficijentne djece rotavirus može uzrokovati kroničnu simptomatsku infekciju s produženim izlučivanjem virusa (Desselberger & Gray 2007).
U 1-2 % slučajeva virusna ekskrecija stolicom traje i do 20 dana (Richardson et al. 1998).
Vjerojatan je i kapljični put prijenosa bolesti (Krajinović 2007, Dennehy 2000).
Prijenos je moguć preko čestica virusa u zraku, posebno nakon povraćanja, te iz sekreta dišnih putova u akutnoj fazi bolesti (Vesikari et al. 2008).

RV je značajan uzročnik nozokomijalnih infekcija i predstavlja značajan udio infekcija stečenih u bolnici (21-81% svih nozokomijalnih crijevnih infekcija) uzrokujući značajno produljenje hospitalizacije i povećanje troškova zdravstvene zaštite (Parashar et al. 2006,

Gleizes et al. 2006, Buttery et al. 2011, Gianino et al. 2002, Le Roux et al. 2004, Mrukowicz et al. 1999)

Nozokomijalna RV infekcija uzrok je rehospitalizacije u 2-13% djece prethodno hospitalizirane zbog drugih razloga (Gleizes et al. 2006).

Nozokomijalne RV infekcije uglavnom se pojavljuju kod dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, dok se RV infekcije iz opće populacije pojavljuju u svim dobnim skupinama (Berner et al. 1999, Koch &Wiese-Posselt 2011).

Širenju epidemija u bolničkim uvjetima pogoduje što zaraženi izlučuju stolicom veliki broj virusa (1010 virusnih čestica po gramu izmeta), a infekcijska doza je vrlo mala (samo 10 virusnih čestica) (Graham et al. 1987).

1.2. Patofiziologija i patogeneza

Rotavirus je litički virus koji oštećuje epitelne stanice na vrhu resica tankog crijeva, dok stanice kripta ostaju neoštećene. Oštećenjem tih visoko diferenciranih apsortivnih stanica i bujanjem nediferenciranih stanica kripti, posljedično dolazi do gubitka apsorpcijske sposobnosti crijeva za vodu i natrij te nastaje proljev. Istovremeno, radi oštećenja mikrovila enterocita, dolazi do gubitka aktivnosti enzima hidrolaza (sukraza, alkalna fosfataza i laktaza). Radi nedostatka enzima pogoršava se osmotski poremećaj kojeg uzrokuje neprobavljana hrana (Snodgrass et al. 1977, Osborne et al. 1988).

Deficit laktaze induciran rotavirusnom infekcijom može trajati od 14-21 dana (Hyams et al. 1981).

U patogenezi rotavirusne infekcije važno je naglasiti tkivni i stanični tropizam (rotavirus inficira samo stanice epitela tankog crijeva). Postoje, doduše i neki radovi prema kojima je rotavirusni antigen nađen u gornjim dišnim putovima i u središnjem živčanom sustavu (Hongou et al. 1998).

1.3. Klinička slika

Inkubacija traje 1 do 7 dana. Bolest najčešće počinje povraćanjem i povišenom temperaturom koji traju 2 do 3 dana. Vrlo brzo se javlja proljev koji obično traje 6 do 7

dana, a stolice su vodenaste, bez fekalnih leukocita i eritrocita, a sluz se pojavljuje u oko 20% bolesnika. Dehidracija je uglavnom izotonična. U laboratorijskim nalazima može se vidjeti blago do umjereno povišena ureja i umjerena metabolička acidoza.
Od ekstraintestinalnih manifestacija mogu biti prisutni respiratorni simptomi, a zabilježena je i blaga jetrena lezija (Begovac et al. 2006).
Uz karakterističnu kliničku sliku javljaju se i asimptomatski slučajevi, teži oblici bolesti (kod bolesnika koji su pod imunosupresivnom terapijom), kao i kronični oblici bolesti (kod osoba s primarnom imunodeficijencijom kod kojih proljev može trajati i do 6 mjeseci). U odraslih i starije djece simptomi su mnogo blaži, najvjerojatnije radi stečenog imuniteta, premda je na životinjama dokazano da tijekom godina dolazi i do smanjenja broja rotavirusnih receptora na epitelnim stanicama resica tankog crijeva. U novorođenčadi je infekcija rijetko simptomatska zbog prenesenog pasivnog imuniteta od majke (Kovacs et al. 1987).
RV se spominje i kao uzročnik nekrotizirajućeg enterokolitisa u Jedinicama intenzivnog liječenja (Rotbart et al. 1988).

1.4. Dijagnoza

Radi karakterističnog izgleda RV je moguće lagano dokazati pomoću elektronskog mikroskopa, međutim u svakodnevnom kliničkom radu ova metoda nema široku primjenu. Za dokazivanje antigena RV grupe A u stolici bolesnika danas se uglavnom koriste testovima Latex aglutinacije, ELISA-test te imunokromatografija. Osjetljivost i specifičnost navedenih testova je do 90% . Ostale metode (kultura, PCR, elektroforeza RNK i elektronski mikroskop) nisu u rutinskoj upotrebi (Wilhelmi et al. 2001).

1.5. Liječenje

Liječenje RV gastroenteritisa je simptomatsko i temelji se na suportivnim mjerama kojima je cilj spriječiti dehidraciju, koja je glavni uzrok mortaliteta kod težih oblika RV AGE. Kod blažih oblika bolesti moguća je peroralna rehidracija unatoč oštećenju apsorptivnih stanica. Ukoliko se radi o djetetu tjelesne mase ispod 10 kg, za svako

povraćanje ili proljev nadoknađuje se 60 do 120 ml oralne rehidracijske otopine (ORS), a ukoliko se radi o djetetu tjelesne mase od 10 ili više kg, 120 do 240 ml oralne rehidracijske otopine. Unatoč deficitu laktaze i drugih enzima djeca se mogu hraniti bez ograničenja. U dojenčadi na prirodnoj prehrani nije potrebno prekinuti s dojenjem. Liječenje težih oblika bolesti, s težom dehidracijom ili nemogućnošću peroralne rehidracije, temelji se na parenteralnoj rehidraciji i to 20 ml/kg rehidracijske infuzijske otopine u bolusu, a nakon toga 100 ml/kg kroz četiri sata. Istovremeno, rehidracija se može vršiti i oralnom rehidracijskom otopinom ako dijete tolerira peroralni unos. (Mardešić et al. 2000).

Što se prehrane tiče, stav je da treba čim prije nastaviti s uobičajenom ishranom. Na taj način smanjuje se učinak infekcije na permeabilitet crijeva, kraće je trajanje bolesti i bolja je ishranjenost bolesnika. Nije potrebno uvoditi mlijeko bez laktoze (osim u teško pothranjene djece). Potrebna prilagodba prehrane uključuje otklanjanje jako zaslađenih jela i napitaka jer mogu osmotski pogoršati proljev (Raić & Votava-Raić 2002).

Opravdana je upotreba antiemetika samo ukoliko je prisutno uporno povraćanje. Najčešće se koristi ondansetron (blokator serotoninskih receptora) te metoklopramid (blokator dopaminskih receptora).

U slučaju težeg proljeva opravdano je dati antidijaroik. U upotrebi je racekadotril (inhibitor enkefalinaze).

Učinkovitost pripravka cinka dokazana je u nerazvijenim zemljama i to prevencijski i terapijski, iako mehanizam nije poznat, ali smanjuju učestalost i ukupno trajanje proljeva. U razvijenim zemljama ostaje pitanje upotrebe cinka.

Što se tiče učinka probiotika dokazano je da je koristan u prevenciji RV AGE, ali su se pokazali i učinkoviti u vrijeme bolesti jer imaju protuupalni učinak, skraćuju bolest za oko 0,7 dana (oko 17 sati) i smanjuju broj stolica za oko 1 do 2 na dan (Kliegman et al. 2011).

Prebiotici se smatraju korisnima jer stimuliraju rast zdrave (fiziološke) flore te poboljšavaju lokalnu imunost. Ima ih u majčinom mlijeku i pripravcima kravljeg kolostruma (Rabizadeh et al. 2010).

Antimikrobna terapija u liječenju RV gastroenteritisa nema veliko značenje. Rutinsko davanje antibiotika svakom djetetu beskorisno je i štetno (Mardešić et al. 2000).

1.6. Prevencija

Cijepljenje je jedina učinkovita mjera u prevenciji RV AGE. Trenutno su u upotrebi 2 živa atenuirana cjepiva koja se primjenjuju oralno, monovalentno (RV1) - Rotarix® i peterovalentno (RV5) - RotaTeq®.

Rotarix® je humano cjepivo koje sadržava samo serotip G1P[8]. Daje se dojenčadi u dvije doze, s najranijom dobi od 6 tj. za prvu dozu. Razmak između doza mora biti najmanje 4 tjedna. Maksimalna dob za drugu dozu je 8 mj. Rotari® dolazi u obliku praška i otapala za oralnu suspenziju.

RotaTeq® je peterovalentno rekombinantno humano-bovino cjepivo proizvedeno na način da su u goveđi soj koji nije patogen za ljude umetnuti geni za G1 - G4 i P[8]. Daje se u tri oralne doze. Incidiran je za aktivnu imunizaciju dojenčadi u dobi od 6 tjedana do 32 tjedna radi sprječavanja gastroenteritisa uzrokovanog RV. Prva doza daje se u razdoblju od 6 tj. do 14 tj. + 6 dana. Sljedeće doze daju se u razmacima od minimalno 4 tj, s tim da je maksimalna dob za posljednju dozu 8 mj. (American Academy of Pediatrics 2015)

Cijepljena djeca su oko 80% slučajeva zaštićena od svih oblika RV AGE, u oko 90% slučajeva zaštićena su od pojave teškog oblika rotavirusne bolesti. Cijepljenje je u nerazvijenim zemljama smanjilo smrtnost od proljeva za 45%. Kontraindikacije za davanje cjepiva RotaTeq® (RV5) su prethodna alergija na cjepivo ili latex, teška kombinirana imunodeficijencija, kao i intususcepcija u anamnezi. Potreban je oprez u slučaju akutnih i kroničnih crijevnih bolesti. Dopuštena je istovremena primjena ovog cjepiva s drugim cjepivima.

Nuspojave su rijetke, među njima najčešće proljev i povraćanje, vrućica i razdražljivost. Nema teških nuspojava. Invaginacija se pojavljuje jednako često kao i u djece kojoj je davan placebo. U slučaju pojave, uglavnom se javlja nakon druge i treće doze (Kliegman et al. 2011).

U RH RV cjepiva nisu dio nacionalnog imunizacijskog programa i koriste se u djece s različitim, uglavnom kroničnim, komorbiditetima.

2. CILJ RADA

Cilj ovog diplomskog rada je procijeniti težinu kliničke slike RV AGE u djece mlađe od 5 g. koristeći se dvjema ocjenskim ljestvicama, Vesikarijevom i Clarkovom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Uzorak

U ovu prospektivnu multicentričnu studiju uključeno je 735 djece dobi < 5 g. s RV AGE, koji su liječeni putem ambulantne službe, dnevne bolnice ili su hospitalizirani u jednoj od 3 hrvatske bolnice (Klinika za infektivne bolesti ”Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb, Klinički bolnički centar Split i Opća bolnica Čakovec) smještene u trima različitim regijama Republike Hrvatske (Sjeverna, Središnja i Južna Hrvatska). Od 735 ispitanika 498 liječeno je u Klinici za infektivne bolesti ”Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb, 173 u Kliničkom bolničkom centru Split, a 64 u Općoj bolnici Čakovec.

Istraživanje je provedeno od srpnja 2012. g. do srpnja 2014., obuhvaćajući dvije rotavirusne sezone.

3.2. Način prikupljanja podataka

Za vrijeme prvog kontakta s bolesnikom prikupljeni su demografski podaci poput datuma rođenja, spola, tjelesne težine i visine te važni anamnestički podaci (broj stolica, povraćanja, vrijednost tjelesne temperature). Svim pacijentima učinjena je analiza stolice na RV koristeći visokospecifični (98%) imunokromatografski test (Rota-AdenoGnost test®). Svi pozitivni uzorci čuvani su na -20 °C u mikrobiološkim laboratorijima (Zagreb, Čakovec, Split) do transporta u mikrobiološki laboratorij Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Zagreb gdje je PCR-om potvrđeno da se radi o RV infekciji.

3.3 Obrada podataka

Statistička analiza učinjena je u SAS programu (verzija 9.1.3; SAS Institute Ine., Cary, North Carolina, USA), a podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike, x^2 testom i prikazani tabelarno.

Na temelju dobivenih podataka procijenjena je težina RV AGE koristeći Vesikarijevu i Clarkovu ocjensku ljestvicu (Tablica 1 i Tablica 2).

Tablica 1. Vesikarijeva ocjenska ljestvica

Kriteriji		Broj bodova
Trajanje proljeva	1-4 dana	1
	5 dana	2
	≥ 6 dana	3
Maksimalan broj stolica u 24 h	1-3	1
	4-5	2
	≥ 6	3
Trajanje povraćanja	0 dana	0
	1 dan	1
	2 dana	2
	≥ 3 dana	3
Maksimalan broj povraćanja u 24 h	0	0
	1	1
	2-4	2
	> 4	3
Maksimalna vrijednost vrućice u bolesti (°C)	≤ 37	0
	37.1-38.4	1
	38.5-38.9	2
	≥ 39	3
Dehidracija	Nema	0
	1-5 %	2
	≥ 6 %	3
Liječenje	Ništa	0
	Peroralna rehidracija	1
	Parenteralna rehidracija	2

Na temelju zbroja bodova, Vesikarijeva ocjenska ljestvica klasificira RV AGE kao blagi (zbroj < 7), umjereno teški (zbroj 7-10) i teški (zbroj ≥ 11). Maksimalan zbroj iznosi 20.

Tablica 2. Clarkova ocjenska ljestvica

Kriteriji		Broj bodova
Broj stolica u 24 h	2-4	1
	5-7	2
	> 7	3
Trajanje proljeva	1-4 dana	1
	5-7 dana	2
	> 7 dana	3
Broj povraćanja u 24 h	0	0
	1-3	1
	4-6	2
	> 6	3
Trajanje povraćanja	0-1 dan	0
	2 dana	1
	3-5 dana	2
	> 5 dana	3
Maksimalna vrijednost vrućice u bolesti (°C)	< 38	0
	38-38.2	1
	38.3-38.7	2
	≥ 38.8	3
Trajanje vrućice	1-2 dana	1
	3-4 dana	2
	> 4 dana	3
Ponašanje djeteta	Uobičajeno	0
	Iritabilno	1
	Letargično	2
	konvulzije	3
Trajanje promijenjenog ponašanja	0 dana	0
	1-2 dana	1
	3-4 dana	2
	> 4 dana	3

Na temelju zbroja bodova, Clarkova ocjenska ljestvica klasificira RV AGE kao blagi (zbroj < 8), umjereno teški (zbroj 8-16) i teški (zbroj ≥ 17). Maksimalni zbroj bodova iznosi 24.

4. REZULTATI

Od ukupno 735 ispitanika 408 (55.5%) bili su dječaci, a 327 (44.5%) djevojčice. Prosječna dob ispitanika bila je 16.7 ± 12.8 mjeseci, s rasponom od 0 do 60 mjeseci. 190 (25.9%) ispitanika bilo je mlađe od 6 mjeseci. Ukupno 54 ispitanika (7.3%) imala su neki od kroničnih komorbiditeta u anamnezi. 167 djece (22.3%) imalo je pozitivnu epidemiološku anamnezu za AGE. Prosječno trajanje AGE prije prijema ili pregleda u bolnicama bilo je 1.69 ± 1.79 dana. Od ukupnog broja ispitanika 318 (43.3%) bilo je hospitalizirano, 269 (36.6%) liječeno je kroz dnevnu bolnicu, a 148 (20.1%) putem ambulantne službe.

Koristeći Vesikarijevu ocjensku ljestvicu, najmanji broj ispitanika, njih 87 (11.8%) imao je blagi RV AGE, a najveći broj, 450 (61.2%) teški RV AGE. Ukupno 198 (26.9%) ispitanika imalo je umjereno teški RV AGE.

Clarkova ocjenska ljestvica najveći broj ispitanika svrstala je u umjereno teški RV AGE, njih 510 (69.4%), dok je 190 (25.9%) djece imalo blagi RV AGE, a samo 35 (4.8%) teški RV AGE.

Razlika u distribuciji ispitanika u jednu od navedene 3 grupe (blagi, umjereno teški i teški RV AGE) između Vesikarijeve i Clarkove ocjenske ljestvice bila je statistički značajna ($p< 0.00001$).

Promatrajući skupinu ispitanika u dobi < 6 mj., Vesikarijeva ocjenska ljestvica svrstala je gotovo podjednaki broj ispitanika u skupinu umjerenog (70, 36.8%) i teškog (71, 37.4%) RV AGE, a 49 (25.8%) u skupinu blagog RV AGE. Distribucija po Clarkovoj ljestvici bila je sljedeća: najveći broj ispitanika 100 (52.6%) u skupini umjereno teškog RV AGE, zatim 85 (44.7%) u skupini umjerenog RV AGE te samo 5 (2.6%) u skupini teškog RV AGE.

I u ovoj dobnoj skupini razlika u distribuciji ispitanika u jednu od 3 grupe bila je statistički značajna između Vesikarijeve i Clarkove ocjenske ljestvice ($p < 0.00001$).

U Tablicama 3 i 4. prikazana je raspodjela hospitaliziranih ispitanika, odnosno ispitanika liječenih putem ambulantne službe, koristeći Vesikarijevu i Clarkovu ocjensku ljestvicu.

U obje skupine (hospitalizirani i ambulantno liječeni ispitanici) izračunata je statistički značajna razlika blagi, umjereno teški i teški RV AGE) između Vesikarijeve i Clarkove ocjenske ljestvice u distribuciji ispitanika u jednu od 3 skupine ($p < 0.00001$).

Tablica 3. Procjena težine bolesti hospitaliziranih ispitanika (N = 318)

	Vesikarijeva ocjenska ljestvica	**Clarkova ocjenska ljestvica**
Blagi RV AGE	60 (18.9%)	121 (38.1%)
Umjereno teški RV AGE	99 (31.1%)	180 (56.6%)
Teški RV AGE	159 (50%)	32 (8.4%)

Tablica 4. Procjena težine bolesti ispitanika liječenih putem ambulantne službe (N = 148)

	Vesikarijeva ocjenska ljestvica	**Clarkova ocjenska ljestvica**
Blagi RV AGE	25 (16.9%)	58 (39.2%)
Umjereno teški RV AGE	85 (57.4%)	90 (60.8%)
Teški RV AGE	38 (25.7%)	0 (0.0%)

5. RASPRAVA

Vesikarijeva i Clarkova ocjenska ljestvica razvijene su s ciljem objektivne procjene težine bolesti u bolesnika s AGE. Obje ljestvice korištene su i u procjeni učinkovitosti oba RV cjepiva (Ruiz-Palacios et al. 2006, Vesikari et al. 2006). Obje studije pokazale su sličnu zaštitnost protiv RV AGE bilo koje težine (74% i 70%), ali različitu protiv teškog RV AGE (98% i 86%). Navedena razlika vjerojatno je ”umjetno” stvorena, odnosno posljedica je različite definicije teškog RV AGE koristeći Vesikarijevu ili Clarkovu ocjensku ljestvicu. Zbroj ≥ 11 koristeći Vesikarijevu ljestvicu, odnosno ≥ 17 koristeći Clarkovu ljestvicu definira teški RV AGE. Međutim, razlika nije samo numerička, nego proizlazi i iz različitih kriterija koji su uključeni u ocjenske ljestvice. I Vesikarijevoj i Clarkovoj ljestvici zajednička je evaluacija trajanja i intenziteta povraćanja i proljeva te maksimalna vrijednost tjelesne temperature, a razlike su procjena dehidracije djeteta i provedena terapija kao kriteriji u Vesikarijevoj ocjenskoj ljestvici te trajanje povišene tjelesne temperature i procjena ponašanja djeteta u Clarkovoj ljestvici.

Nema puno znanstvenih studija koje na istom uzorku uspoređuju Vesikarijevu i Clarkovu ocjensku ljestvicu (Givon-Lavi et al. 2008., Lewis et al. 2012, Sowmynarayanan et al. 2012., Aslan et al. 2015.). Slično znanstvenim studijama koje su pokazale razliku u zaštitnosti rotavirusnih cjepiva od teškog RV AGE zbog korištenja različitih ocjenskih ljestvica, i ove studije pokazale su da se Vesikarijeva i Clarkova ocjenska ljestvica značajno razlikuju u definiciji teškog RV AGE. Givon-Lavi et al. proveli su studiju u koju je bilo uključeno 987 djece < 3 g s AGE. Vesikarijeva ljestvica je 755 (76%) slučajeva svrstala u skupinu teškog AGE, a Clarkova samo 262 (27 %). Svi slučajevi definirani kao teški AGE koristeći Clarkovu ljestvicu bili su u skupini teškog AGE koristeći Vesikarijevu ljestvicu. Slična distribucija zadržana je i kad se uzorak podijelio i na hospitalizirane/ambulantno liječene ispitanike, na različite dobne skupine, spol ili RV pozitivne/negativne ispitanike. Slične rezultate pokazale su i druge studije: Sowmynarayyanan et al. 2011. g. proveli su studiju u kojoj je Vesikarijeva ljestvica 66.1% pacijenata s RV AGE klasificirala kao teški AGE, a Clarkova samo 1.6%; Lewis et al. 2012. proveli su istraživanje u 5 zemalja u razvoju u Africi i Aziji – Vesikarijeva ljestvica je 40.6%, odnosno 56% RV AGE slučajeva definirala kao teške RV AGE, a Clarkova 9.5%, odnosno 6.3%; Aslan et al. proveli su studiju koja je uključila 200 djece s

RV AGE. Vesikarije ljestvica je 57% ispitanika klasificirala u skupinu teškog RV AGE, a Clarkova samo 1.5%. Zanimljivo je da je čak 24% ispitanika koji su po Clarkovoj ljestvici bili u skupini blagog AGE, po Vesikarijevoj su bili definirani kao teški AGE. Aslan et al. čak su pokušali i s numeričkom reklasifikacijom obaju ljestvica, međutim ni tada nije bilo adekvatne korelacije među ljestvicama.

Slične rezultate, odnosno značajnu razliku u definiciji teškog RV AGE pokazalo je i ovo istraživanje: Vesikarijeva ocjenska ljestvica najveći broj ispitanika svrstala je u skupinu teškog RV AGE (450, odnosno 61.2%), dok je Clarkova ljestvica samo 35 (4.8%) ispitanika klasificirala kao teški RV AGE.

Navedene razlike u definiciji teškog RV AGE mogu izazvati poteškoće pri usporedbi različitih studija o efikasnosti rotavirusnih cjepiva ako se nisu koristile iste ocjenske ljestvice. Stoga postoji sve veća potreba za razvojem i implementiranjem neke nove, univerzalne, ocjenske ljestvice.

Osim u procjeni efikasnosti cjepiva, Vesikarijeva i Clarkova ljestvica nalaze mjesto i u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Međutim, treba biti oprezan. Clarkova ljestvica ne sadržava kriterije stupnja dehidracije djeteta, kao niti terapije, te stoga često ”previdi” kliničku ozbiljnost bolesti. S druge strane, indikacije za parenteralnom rehidracijom često variraju od ustanove do ustanove, što može značajno utjecati na konačan zbroj bodova u Vesikarijevoj ljestvici.

6. ZAKLJUČAK

Vesikarijeva ocjenska ljestvica najveći broj ispitanika svrstava u skupinu teškog RV AGE, čak i kad se zasebno promatra dobna skupina < 6 mj. i hospitalizirani bolesnici. Jedino u skupini bolesnika liječenih putem ambulantne službe najveći broj ispitanika je u skupini umjereno teškog RV AGE.

Clarkova ocjenska ljestvica najveći broj ispitanika svrstava u skupinu umjereno teškog RV AGE, neovisno o tome promatraju li se svi ispitanici ili zasebno dobna skupina < 6 mj., kao i hospitalizirani ispitanici ili oni liječeni putem ambulantne službe.

U svim skupinama dobivena je statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika u 3 grupe (blagi, umjereno teški i teški RV AGE) između Vesikarijeve i Clarkove ocjenske ljestvice.

7. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru Prof. dr. sc. Goranu Tešoviću na stručnoj pomoći i savjetima pri izradi ovog rada, a ujedno i na razumjevanju, strpljenju, potpori te pružanju nesebične dobre volje tijekom školovanja.
Hvala dr. Maji Vrdoljak na pomoći pri prikupljanju i obradi podataka kao i svim ostalim suradnicima i kolegama iz Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Zagreb.

8. LITERATURA

1. American Academy of Pediatrics (2015) Rotavirus Infections. U: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Ur). Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, str. 684-8.
2. Aslan A, Kurugol Z, Cetin H, Karakaşlilar S, Koturoğlu G (2015) Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children. Infect Dis (Lond) 47:332-7.
3. Bhutta AZ (2011) Acute gastroenteritis in children. U: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman RE (Ur). Nelson Texbook of Pediatrics. 19.izd. Philadelphia: Elsevier Saunders, str. 2329-39.
4. Breintenfeld V, Beus A, Desnica B (2006) Gastrointestinalne infekcije i otrovanja hranom. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (Ur). Infektologija. Zagreb: Profil, str. 277-91.
5. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, Akikusa JD, Kelly JJ, Kirkwood CD (2011) Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's national childhood vaccine schedule. Pediatr Infect Dis J 30:S25-S29.
6. Dennehy PH (2000) Transmission of rotavirus and other pathogens in the home. Pediatr Infect Dis J 19:103-5.
7. Desselberger U, Gray J (2007) Rotaviruses. U: Zuckerman AJ. Principles and Practice of Clinical Virology. 6.izd. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd, str. 337-53.
8. Estes MK (1996) Rotaviruses and their replication. U: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Ur). Fields Virology. 3.izd. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, str. 1625-55.
9. Gianino P, Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Sartore M, Russo R, Mazzaccara A (2002) Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. J Hosp Infect 50:13-17.

10. Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R (2008) Comparison between two severity scoring scales commonly used in the evaluation of rotavirus gastroenteritis in children. Vaccine 26:5798-801.
11. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E (2006) Nosocomial rotavirus infection in European countries: A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. Pediatr Infect Dis J 25:S12-S21.
12. Graham DY, Dufuor GR, Estes MK (1987) Minimal infective dose of rotavirus. Arch Virol 92:261-71.
13. Hongou K, Konishi T, Yagi S, Araki K, Miyawaki T (1998) Rotavirus encefalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. Pediatr Neurol 18:354-7.
14. Huilan S, Zhen LG, Mathan MM, Mathew MM, Olarte J, Espejo R, Khin Maung U, Ghafoor MA, Khan MA, Sami Z (1991) Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries. Bull WHO 69:549-55.
15. Hung T, Chen GM, Wang CG, Chou ZY, Chao TX, Ye WW, Yao HL, Meng KH (1983) Rotavirus-like agent in adult non-bacterial diarrhoea in China. Lancet 2:1078-9.
16. Hyams J, Krause P, Gleason P (1981) Lactose malabsorption following rotavirus infection in young children. J Pediatr 99:916-8.
17. Ishimaru Y, Nakano H, Oseto M, Yamashita Y, Kobayashi N, Urasawa S (1990) Group C rotavirus infection and infiltration. Acta Paediatr Jpn 32:523-9.
18. Kačić M, Mardešić D. Bolesti probavnog sustava. U: Mardešić D i sur (Ur) (2000) Pedijatrija. 6. izd. Zagreb: Školska knjiga, str. 841-2.
19. Koch J, Wiese-Posselt M (2011) Epidemiology of rotavirus infections in children less than 5 years of age. Pediatr Infect Dis J 30:112-7.
20. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, Overturf G, Portnoy B (1987). Rotavirus gastroenteritis: Clinical and laboratory features and use of rotary test. Am J Dis Child 141:161-6.
21. Krajinović V (2007) Infekcija rotavirusom. Medix 70:101-4.

22. Le Roux P, Marshall B, Toutain F, Mary JF, Pinon G, Briquet E, Le Luyer B (2004) Nosocomial viral infections in a pediatric service: example of rotaviral gastroenteritis and respiratory syncytial viral bronchiolitis. Arch Pediatr 11:908-15.
23. Lewis KD, Dallas MJ, Victor JC, Ciarlet M, Mast TC, Ji M, Armah G, Zaman K, Ferraro A, Neuzil KM (2012) Comparison of two clinical severity scoring systems in two multi-center, developing country rotavirus vaccine trials in Africa and Asia. Vaccine 30(Suppl.1):A159-66.
24. Mrukowicz JZ, Krobicka B, Duplaga M, Kowalska-Duplaga K, Domañski J, Szajewska H, Kantecki M, Iwañczak F, Pytrus T (1999) Epidemiology and impact of rotavirus diarrhoea in Poland. Acta Paediatr (Suppl.88):53-60.
25. Osborne MP, Haddon SJ, Spencer AJ (1988) An electron microscopic investigation of time-related changes in the intestine of neonatal mice infected with rotavirus. J Pedriatr Gastroenterol Nutr 7:236-48.
26. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI (2006) Rotavirus and severe childhood diarrhoea. Emerg Infect Dis 12:304-06.
27. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI (2003) Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 9:565-72.
28. Rabizadeh S, Miller MA, Sears CL. Prebiotics, probiotics, and symbiotics (2010) U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Ur). Mandell, Douglas and Bennett's Priciples and Practice of Infectious Diseases. 7. izd. Philadelphia: Churchil Livingstone Elsevier, str.161-5.
29. Raić F, Votava-Raić A (2002) Pedijatrijska gastroenterologija. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 624-5.
30. Richardson S, Grimwood K, Gorell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R (1998) Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. Lancet 351:1844-8.
31. Rotbart HA, Levin MJ, Yolken RH, Manchester DK, Jantzen J (1988) An outbreak of rotavirus - associated neonatal necrotizing enterocolitis. J Pedriatr 112:454-9.

32. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis (2006) N Engl J Med 354:11-22.
33. Snodgrass DR, Angus KW, Gray EW (1977) Rotavirus in lambs:pathogenesis and patology. Arch Virol 55:263-71.
34. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraten T (2006) Burden of rotavirus disease in European Union countries. Pediatr Infect Dis J 25:7-11.
35. Sowmyanarayanan TV, Ramani S, Sarkar R et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization (2012) Vaccine 27;30
36. The Pediatric Rotavirus Committee (PROTECT) (2006) The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. Epidemiol Infect 134:908-16.
37. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Vander Wielen M (2007) Multicenter Prospective Study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL study. J Infect Dis 195:4-16.
38. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, Desgrandchamps D, Domingo JD, Sanchez FG, Gray J, Haditsch M, Johansen Kari, Lorgelly P, Lorrot M, Parez N, Resche V, Rose Mm (2006) Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. Lancet Infect Dis 6:805-12.
39. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM (1996) Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med 335:1022-8.
40. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine (2006) N Engl J Med 354:23-33
41. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usonis V; Expert Working Group; European Society for Paediatric Infectious Diseases; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2008) European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and

Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. J Pedatr Gastroenterol Nutr 46:615-8.

42. Wilhelmi I, Colomina J, Martin-Rodrigo D, Roman E, Sanchez-Fauquier A (2001) New immunochromatographic method for rapid detection of rotaviruses in stool samples compared with standard enzyme immunoassay and latex agglutination techniques. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20:741-3.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16. studenog 1963. godine, u Kozarevcu (Đurđevac). Srednju medicinsku školu završila sam 1982. godine u Bjelovaru, a Višu medicinsku školu 1995. god. u Zagrebu. Treću razlikovnu godinu sestrinstva završila sam 2007. godine pri Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu i stekla stručni naziv prvostupnice (baccalaurea) sestrinstva.

Diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu, upisala sam 2014/2015. ak. god.

Od 2012. godine suradniksam na Katedri za zdravstvenu njegu pri Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu.

U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb zaposlena sam od 2. kolovoza 1982. godine. Moje prvo radno mjesto bilo je na III. Odjelu za novorođenčad i dojenčad, gdje sam radila 10 godina kao sestra u smjenskom radu. Od 2. studenog 1992. godine počinjem raditi na Odjelu VI/prizemno posebno se educirajući za rad u Jedinici intenzivnog liječenja za djecu, sve do 1996. godine kada sam imenovana glavnom sestrom Odjela.

Posjedujem osnovna znanja iz područja računarstva (završila sam tečaj osnove informatike - programski paket Office, 2002. god.), a služim se i engleskim jezikom.