Kliničke i laboratorijske osobitosti pandemijske i sezonske influence u djece

Stričević, Gorana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:844299

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Gorana Stričević

Kliničke i laboratorijske osobitosti pandemijske i sezonske influence u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Gorana Stričević

Kliničke i laboratorijske osobitosti pandemijske i sezonske influence u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za infektivne bolesti djece, Klinike za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Goran Tešović

SADRŽAJ

1. UVOD 1
   1.1 Etiologija, struktura i replikacija 1
   1.2 Epidemiologija 3
   1.3 Patogeneza 6
2. KLINIČKA SLIKA 8
3. KOMPLIKACIJE 11
   3.1 Upala srednjeg uha 11
   3.2 Infekcije dišnih puteva 11
      3.2.1 Pneumonija 11
   3.3 Neurološke komplikacije 12
      3.3.1 Febrilne konvulzije 13
      3.3.2 Encefalitis/encefalopatija povezana s influencom (IAEE) 14
      3.3.3 Postinfekcijski encefalitisi/encefalopatije 15
      3.3.4 Reyeov sindrom 16
   3.4 Miozitis 17
   3.5 Posebno teški oblici influence 18
   3.6 Analiza podataka bolesnika liječenih u KZIB 18
4. DIJAGNOSTIKA 22
   4.1 Brzi dijagnostički testovi 23
   4.2 Imunofluorescentni testovi 24
   4.3 RT-PCR i ostali molekularni testovi 24
   4.4 Kultivacija virusa 25
5. TERAPIJA 26
   5.1 Simptomatska terapija 26
   5.2 Antivirusni lijekovi 27
      5.2.1 Oseltamivir 28
      5.2.2 Zanamivir 29
      5.2.3 Peramivir 30
   5.3 Terapija pandemijske influence 30
6. PREVENCIJA 32
   6.1 Trovalentno inaktivirano cjepivo 32
   6.2 Živo atenuirano cjepivo 34

6.3 Četverovalentno cjepivo 34
6.4 Nuspojave cijepljenja 36
6.5 Doza cjepiva 36
6.6 Zaštitnost cjepiva 37
6.7 Nesklad („mismatch“) cijepnih i cirkulirajućih sojeva virusa 37
6.8 Preporuke za cijepljenje 38
7. ZAHVALE 40
8. LITERATURA 41
9. ŽIVOTOPIS 45

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

RNA – ribonukleinska kiselina (*engl. ribonucleic acid*)

HA (H1, H2...) – hemaglutinin

NA (N1, N2...) – neuraminidaza

M2 – membranski protein

M1 – protein matriksa

M, NP – unutrašnji proteini virusne čestice

PB1, PB2, PA – transkriptaze

RNP – ribonukleoproteinski kompleks

NS – nestrukturni protein

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger ribonucleic acid*)

RSV – respiratorni sincicijski virus

TNF α – faktor nekroze tumora α (*engl. tumor necrosis factor alpha*)

IFN α – interferon α

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

HI – inhibicija hemaglutinacije (*engl. hemagglutination inhibition*)

RVK – reakcija vezanja komplementa

NT – neutralizacija

ELISA – enzimski imunotest (*engl. enzyme-linked immunosorbent assay*)

IgA – imunoglobulin A

CD4+, CD8+ - podvrste T limfocita

NK – prirodnoubilačke stanice (*engl. natural killer cells*)

pH1N1 – pandemijski soj virusa influence

GI – gastrointestinalni

GBS – Guillain-Barréov sindrom

IAEE – encefalitis/encefalopatija povezana s influencom (*engl. influenza-associated encephalitis/encephalopathy*)

ADEM – akutni diseminirani encefalomijelitis

PCR – lančana reakcija polimeraze (*engl. polymerase chain reaction*)

ANE – akutna nekrotizirajuća encefalopatija

IVIG – intravenski imunoglobulini

EEG – elektroencefalogram

Acetil-CoA – acetil koenzim A

CPK – kreatin fosfokinaza

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KZIB – Klinika za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“

AOM – akutna upala srednjeg uha (*engl. acute otitis media*)

DFA – direktna imunofluorescencija (*engl. Direct Fluorescent Antibody*)

IFA – indirektna imunofluorescencija (*engl. Indirect Fluorescent Antibody*)

RT-PCR – lančana reakcija polimeraze reverznom transkriptazom (*engl. reverse transcription polymerase chain reaction*)

EMA – Europska agencija za lijekove (*engl. European Medicines Agency*)

FDA – američka Agencija za hranu i lijekove (*engl. Food and Drug Administration*)

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija (*engl. extracorporeal membrane oxygenation*)

ACIP – savjetodavni odbor za imunizaciju (*engl. Advisory Committee on Immunization Practices*)

GSK – GlaxoSmithKline

ASO3 – arsenit

MF59 – imunološki adjuvans na bazi skvalena

CAV – cjepivo prilagođeno nižoj temperaturi (*engl. cold adapted vaccine*)

QIV – četverovalentno inaktivirano cjepivo (*engl. inactivated quadrivalent influenza vaccine*)

Q-LAIV – četverovalentno živo atenuirano cjepivo (*engl. quadrivalent live attenuated influenza vaccine*)

Kliničke i laboratorijske osobitosti pandemijske i sezonske influence u djece

Gorana Stričević

SAŽETAK

Studije provedene posljednjih godina su pokazale povećano opterećenje gripom kod djece. Tijekom sezonskih epidemija, incindencija bolesti je najveća u dječjoj populaciji. Influenca često potiče razvoj bakterijskih komplikacija poput akutne upale srednjeg uha i mala djeca se hospitaliziraju zbog bolesti povezanih s influencom u sličnim stopama kao i starija populacija. Djeca također imaju središnju ulogu u širenju influence u zajednici što znači da je socioekonomski utjecaj influence u pedijatrijskoj populaciji na djecu, kao i na članove njihovih kućanstava značajan. Povećano opterećenje gripom kod djece traži da se posveti povećana pažnja liječenju ove bolesti u najmlađim dobnim skupinama. Cijepljenje protiv influence se trenutačno preporučuje u nekim zemljama svijeta (npr., SAD, Kanada, Finska), ali usprkos preporukama stopa procijepljenosti ostaje niska u monogim područjima. Inhibitor neuraminidaze, oseltamivir, je odobren za liječenje influence u djece starosti minimalno godinu dana. Ako se s terapijom započne unutar 48 sati od pojave prvih simptoma, oseltamivir skraćuje trajanje bolesti za 1.5 dana te smanjuje učestalost pojave akutne upale srednjeg uha kao komplikacije za više od 40%. Inhibitori neuraminidaze su također učinkoviti za postekspozicijsku profilaksu influence u obiteljskom okruženju. Poteškoće u dijagnosticiranju influence na temelju kliničke slike su glavni ograničavajući čimbenik kod uvođenja antivirusne terapije u male djece. Ovo je pogotovo točno za primarnu zdravsvenu zaštitu, gdje će rutinska upotreba brzih testova za dokazivanje influence za sve febrilne pacijente tijekom razdoblja epidemije teško biti ostvariva.

KLJUČNE RIJEČI: gripa, djeca, epidemije, komplikacije, cijepljenje, oseltamivir, profilaksa, antivirusna terapija

Clinical and laboratory specifics of pandemic and seasonal influenza in children

Gorana Stričević

SUMMARY

Several studies carried out in recent years have provided increasing evidence for the great disease burden of influenza in children. During annual outbreaks, the attack rates of influenza are highest in children. Influenza frequently gives rise to bacterial complications such as acute otitis media, and young children are hospitalized for influenza-related illnesses at rates comparable to those seen in the elderly. Children also have a central role in the spread of influenza in the community, and the socioeconomic impact of pediatric influenza on children and on their household members is substantial. The great impact of influenza on children calls for increased attention to effective management of this illness in the youngest age groups. Influenza vaccination of young children is currently recommended in some countries (eg, the United States, Canada, and Finland) but despite the recommendations the vaccination rates remain low in many areas. For the treatment of influenza, the neuraminidase inhibitor oseltamivir is licensed for use in children 1 year of age or older. When started within 48 hours of the onset of symptoms, oseltamivir treatment shortens the duration of influenza by 1.5 days and reduces the development of acute otitis media as a complication by more than 40%. Neuraminidase inhibitors are also effective for postcontact prophylaxis of influenza in the family setting. The difficulty of diagnosing influenza on clinical grounds alone is an important limiting factor for the institution of antiviral treatment in young children. This is particularly true for the primary care where the routine use of influenza rapid tests for all febrile patients during a busy epidemic period may not be feasible.

KEY WORDS: influenza, children, annual outbreaks, complications, vaccination, oseltamivir, prophylaxis, antiviral treatment

1. UVOD

1.1 Etiologija, struktura i replikacija

Virus influence je veliki, jednolančani RNA negativni virus koji spada u porodicu Ortomiksovirusa koja između ostalih sadrži rodove influence A, B i C. Virusi influence A i B su od medicinskog značaja kao uzročnici sezonskih epidemija (influenca A i B) i pandemija (influenca A), dok virus influence C sporadično vežemo uz blage infekcije gornjeg respiratornog sustava. (1)

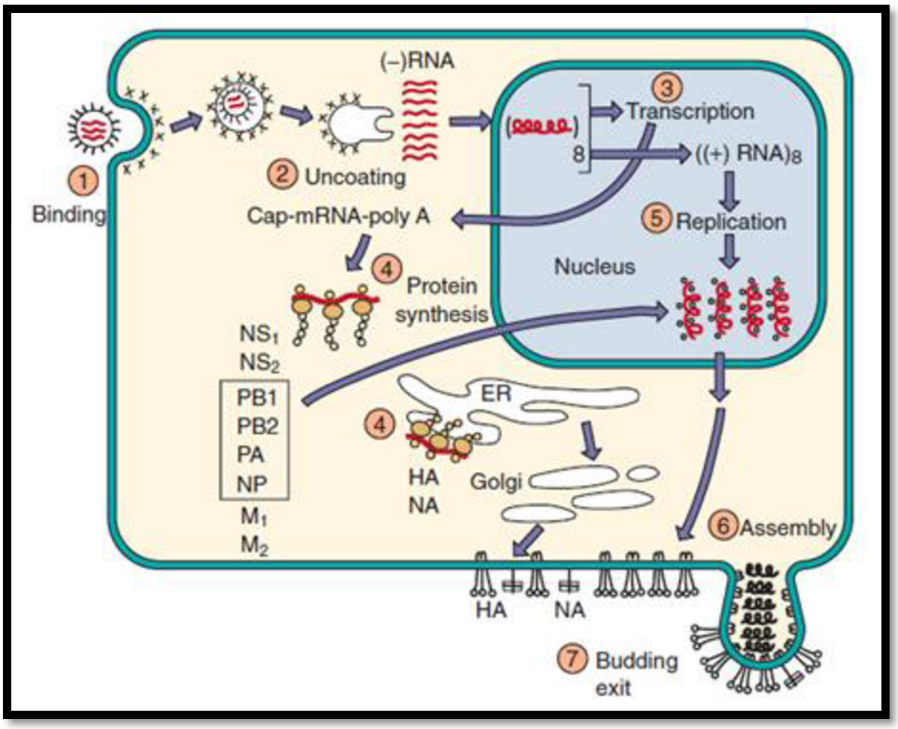
Virusne čestice su pleomorfne, sferičnog ili tubularnog izgleda, u promjeru od 80-120 nm. Lipidna ovojnica sadrži dva glikoproteina; hemaglutinin (HA) i neuraminidazu (NA), membranski protein (M2) i s unutarnje strane je obložena proteinom matriksa (M1). Ovisno o unutrašnjim proteinima (M i NP) influenca virusi se dijele na rodove A, B i C. Dakle, svi infuenca virusi roda A sadrže zajedničke antigene koji se razlikuju od antigena influenca virusa roda B. Daljnja podjela virusa roda A u podtipove se temelji na antigenima povezanima s HA i NA glikoproteinima. Opisano je sveukupno 16 HA i 9 NA podtipova. U čovjeka bolest, u pravilu, uzrokuju samo prva tri HA (H1, H2, H3) i prve dvije NA (N1, N2), a ostali HA i NA su životinjskog podrijetla. Genom virusa influence sastoji se od osam segmenata negativne jednolančane RNA povezanih s nukleoproteinom (NP) i transkriptazama (sastavni dijelovi RNA polimeraze: PB1, PB2 i PA) u ribonukleoproteinski kompleks (RNP). Dva nestrukturna proteina (NS) također su povezana s virusom: NS2 je nađen u virionu, a NS1 je pronađen jedino u inficiranoj stanici.

Hemaglutinin ima oblik palice, a sastavljen je u obliku trimera, odnosno tri HA polipeptida. Taj glikoprotein stanične membrane ima nekoliko funkcija. Služi kao ligand koji omogućuje virusu da se stopi sa sijalinskom kiselinom na površinskim receptorima epitelnih stanica, hemaglutinira eritrocite te potiče stvaranje neutralizacijskih protutijela. Mutacije gena za ovaj protein su odgovorne za shift i drift promjene.

Neuraminidaza, drugi površinski glikoprotein, izgleda poput gljive i sastavljena je od tetramera NA-polipeptida. Posjeduje enzimsku aktivnost kojom odstranjuje sijalinsku kiselinu i na taj način omogućava širenje novostvorenih virusnih čestica iz zaražene stanice. Uz to

služi kao ciljni protein za antivirusne lijekove zanamivir i oseltamivir koji inhibiraju njeno djelovanje. Neuraminidaza je također podložna shift mutacijama.

Umnožavanje virusa počinje vezanjem HA za sijalinsku kiselinu na površinskim receptorima; različiti HA (HA1-16) se vežu za različite receptore. Nakon toga slijedi endocitoza virusa, stapanje vezikule s endosomom i fuzija ovojnice virusa s membranom endosoma. M2 protein stvara protonski kanal u ovojnici te na taj način omogućuje zakiseljenje sadržaja ovojnice i prekid veze između M1 i NP što dovodi do izlaska nukleokapsida u citoplazmu stanice. Za razliku od većine RNA virusa, transkripcija i replikacija virusa influence se odvija u staničnoj jezgri, gdje transkriptaze (PA, PB1 i PB2) koriste oligonukleotidne fragmente mRNA stanice domaćina kao početnicu za sintezu virusne mRNA. (2,3).



Slika 1, Replikacija virusa influence. Prema Rosenthal & Pfaller (2013), str. 526.

Translacija mRNA se događa u citoplazmi pa novonastale polimeraze i nukleoproteini odlaze u jezgru gdje se povezuju sa segmentima negativne RNA u nukleokapside koje se uz pomoć NS proteina transportiraju do stanične membrane na mjesto koje sadrži M2, HA i NA

proteine. Približno osam sati nakon početka infekcije virusne čestice se djelovanjem neuraminidaze oslobađaju iz stanice domaćina uzrokujući njeno razaranje. (slika 1.)

1.2 Epidemiologija

Epidemije influence se pojavljuju sezonski, s početkom obično u kasnu jesen ili ranu zimu te mogu trajati sve do ranog proljeća (otprilike 6-8 tjedana). Uzročnici su virusi influence A i u manjoj mjeri B. Influenca se u zajednici širi kapljičnim putem i bliskim kontaktom. Predškolska i školska djeca u bliskom su kontaktu s drugom djecom te se influenca brzo širi u jaslicama, vrtićima, školama itd. Širenju virusa pogoduje i trajanje izlučivanja virusa influence u sekretima gornjih i donjih dišnih putova (katkad i dulje od tjedan dana). Prosječno godišnje od gripe oboli 1 od 10 odraslih te 1 od troje djece. Za vrijeme trajanja epidemije, virus influence je jedan od tri najčešće izolirana virusa kod djece s akutnom respiratornom infekcijom. Na vrhuncu aktivnosti, koji može trajati nekoliko tjedana, virus influence prednjači kao najvažniji uzrok infekcija donjeg respiratornog sustava kod djece koja su zatražila medicinsku pomoć ili bila hospitalizirana. Klinička prezentacija influence je varijabilna kod djece iz različitih dobnih skupina. Najugroženija su mala djeca koja nemaju dovoljno razvijen imunosni sustav i nisu ranije bila u kontaktu s virusom. Općenito, influenca se češće od ostalih respiratornih virusa povezuje s nespecifičnim febrilitetom i inekcijama donjeg respiratornog sustava. Sekundarna bakterijska pneumonija, akutna upala srednjeg uha, febrilne konvulzije, Reyeov sindrom, miozitis, encefalitis i Guillain-Barréov sindrom su najvažnije komplikacije influence. Djeca s kroničnim stanjima, pogotovo kardiovaskularnim i plućnim bolestima, su podložna egzacerbaciji postojeće plućne bolesti te su pod većim rizikom od razvoja težeg oblika i komplikacija influence. Ostali pokazatelji utjecaja influence u djece uključuju povećan broj posjeta liječniku, korištenje antibiotika i izostanke iz škole tijekom sezone influence. Školska djeca i adolescenti su najveći rezervoar i izvor širenja virusa influence u kućanstvu i zajednici, a vjerojatnost zaraženosti virusom influence u tim je dobnim skupinama nekoliko puta veća nego u odraslih. Iz te se skupine virus munjevito širi prema mlađim i starijim dobnim skupinama. Stoga, posredne posljedice influence u djece uključuju porast morbiditeta u odrasloj populaciji, povećan broj izostanaka s posla i povećanu smrtnost u visokorizičnim populacijama kao što su stariji i imunokompromitirani. Osim povećane smrtnosti, imunokompromitirane osobe prestavljaju dodatni rizik od širenja

infekcije zbog produljenog trajanja izlučivanja virusa, koje može potrajati i tjednima. S obzirom na to da u zimsko doba cirkulira veći broj raznih respiratornih virusa osim influence (RSV, parainfluenca, adenovirusi i drugi), može se javiti i koinfekcija gripe s drugim virusima, što otežava bolest, posebice u djece iz rizičnih skupina.

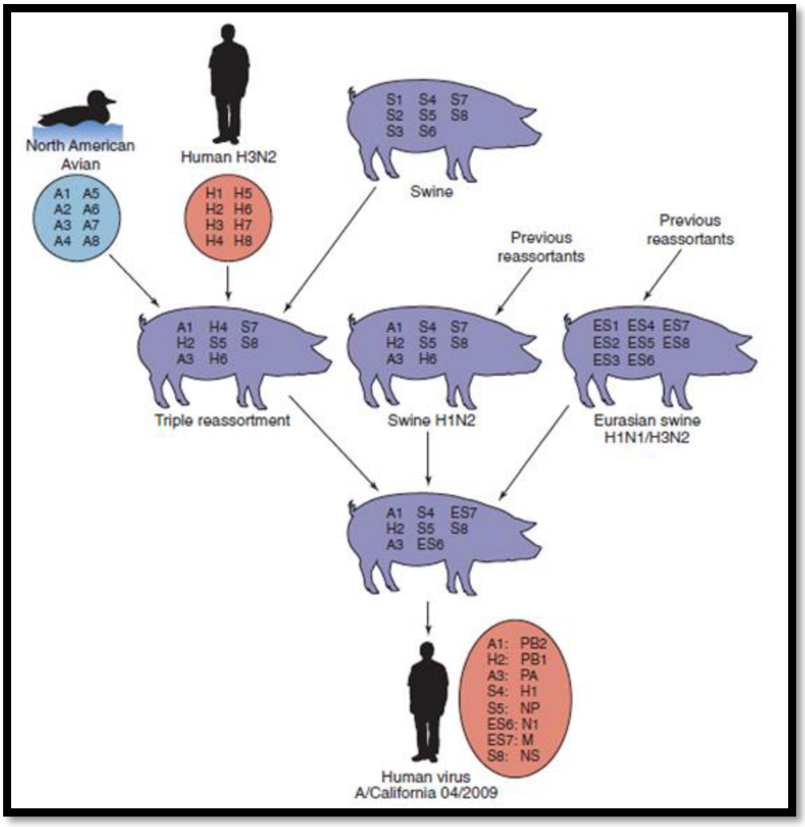
Za razliku od polio virusa i virusa ospica koji su zadržali antigensku stabilnost otkad su prvi put bili izolirani, virus influence tijekom godina pokazuje znatne varijacije u antigenskim svojstvima, naročito u HA i NA proteinima, za što su odgovorne dvije pojave - antigenski drift i shift (*hrv*. antigensko skretanje i antigenska izmjena). (2)

Pojam antigenski drift (skretanje) obuhvaća manje antigenske promjene u HA i NA koje se događaju svake godine. Može se objasniti točkastim mutacijama u virusnoj RNA ili supstitucijama malog broja aminokiselina u HA i NA proteinima. Protutijela koja su se stvorila na prethodni soj ne djeluju učinkovito na novi soj virusa te se na taj način imunosnom selekcijom iz populacije istiskuje stari, a u epidemiji dominira novi virusni soj. Antigenski drift nije odgovoran za promjene u podtipovima virusa.

Značajnije promjene u podtipovima događaju se rjeđe, svakih 10 do 20 godina, a uključuju rekombinaciju među različitim segmentima virusne RNA kad postoji istodobna infekcija sa više sojeva virusa influence u jednom domaćinu. Ovaj proces se zove antigenski shift (izmjena), kojeg vežemo uz virus influence roda A, a može se dogoditi kod ljudi i kod životinja, koje služe kao rezervoar različitih divljih sojeva virusa.

Potencijalno bilo koji od poznatih proteina HA i NA koji se trenutno povezuju uz virus influence A životinjskih domaćina može biti unešen u čovjeka, koji ne mora imati križno reaktivna protutijela da ga zaštite od infekcije. Ulazak virusa influence s novom kombinacijom HA i NA u neimunu populaciju te njegovo neometano i učinkovito širenje među ljudima može rezultirati globalnom pandemijom. U posljednjih 100 godina zabilježene su četiri velike globalne pandemije: 1918. (uzrokovana influencom A[H1N1]), 1957. (A[H2N2]), 1968. (A[H3N2]) i 2009. (A[H1N1]). Najozbiljnija pandemija influence u povijesti, poznatija kao španjolska gripa, dogodila se 1918. kada je procijenjeno da je virus uzrokovao smrt približno 50 milijuna ljudi (Za usporedbu, ukupni broj ljudskih žrtava prvog svjetskog rata iznosio je 40 milijuna ljudi.). Smatra se da je taj soj virusa nastao direktnom

prilagodbom ptičjeg virusa na čovjeka, a ne rekombinacijom. Posljednja pandemija influence, ona iz 2009 godine, nastala je rekombinacijom ljudskog, svinjskog i ptičjeg virusa (slika 2.) kada se novonstali H1N1 virus proširio iz Sjeverne Amerike po cijelom svijetu i zamijenio dotada prisutne sezonske tipove virusa. (4)



Slika 2, Nastanak pandemijskog H1N1 virusa iz 2009. godine rekombinacijom ptičjeg, ljudskog i svinjskog soja virusa. Prema Rosenthal & Pfaller (2013), str. 528.

Nekoliko novih sojeva influence, svi životinjskog podrijetla, je nedavno uzrokovalo epidemije kod ljudi. H5N1, virulentni soj ptičje gripe koji je prvi put zabilježen 1997. godine, uzrokovao je više od 600 smrtnih slučajeva u 15 različitih država, uz visoku stopu mortaliteta od 60 %. Još jedan soj ptičje gripe, H7N9 pokazao se kobnim za trećinu bolesnika u Kini tijekom epidemija iz 2013. i 2014. godine. Za razliku od navedenih sojeva ptičje gripe, H3N2v se normalno nalazi kod svinja, a označava se dodatnim slovom „v“ kad je otkriven i u čovjeku. Taj soj virusa uzrokuje blažu bolest, uglavnom kod djece koja su došla u kontakt sa svinjama,

najčešće na poljoprivrednim sajmovima. Međutim, za nijedan od prethodno spomenutih virusa (H5N1, H7N9, H3N2v) nije potvrđen prijenos s čovjeka na čovjeka. (1)

1.3 Patogeneza

Virus influence inficira epitel dišnog sustava, pogotovo cilindrične stanice s trepetljikama, koristeći HA da se prihvati za sijalinsku kiselinu. Endocitozom se unosi u stanicu i događa se replikacija, unutar četiri do šest sati. Nakon replikacije, virus se otpušta iz zaražene stanice te inficira susjedne stanice. Na ovaj se način infekcija širi iz malog broja žarišta na veliku površinu respiratornog sustava tijekom nekoliko sati. Inkubacija traje od 18 do 72 sata ovisno o količini zaraženog aerosola koji je došao u kontatkt s epitelnim stanicama. U sklopu primarne infekcije, replikacija se nastavlja kroz 10 do 14 dana. Virus influence uzrokuje litičku infekciju stanica respiratornog sustava s gubitkom funkcije trepetljika, smanjenim stvaranjem sluzi i deskvamacijom epitelnih stanica. Ove promjene pogoduju nastanku sekundarne bakterijske infekcije, bilo izravno kroz oštećeni epitel ili opstrukcijom normalne drenaže putem Eustahijeve cijevi. Jačina infekcije je povezana s količinom virusa u izlučevinama, dakle stupanj replikacije virusa je važan čimbenik u patogenezi. Virus influence se rijetko kad može dokazati izvan pluća, bez obzira na učestalu pojavu sistemnih simptoma - vrućice, glavobolje i mialgija. Dokazano je da je patogeneza sistemne infekcije rezultat oslobađanja određenh citokina (TNF α, IFN α, IL-6, IL-8) u krvotok.

Imunološki mehanizam uključen u završetak primarne infekcije i zaštitu od reinfekcije je složen. Smatra se da važnu ulogu imaju citokini koji inhibiraju umnožavanje virusa (TNF α i IFN α) te stanična i humoralna imunost. Protutijela u serumu mogu se izmjeriti u drugom tjednu nakon početka infekcije raznim metodama: inhibicijom hemaglutinacije (HI), vezanjem komplemeta (RVK), neutralizacijom (NT), ELISA metodom itd. Sekretorna antitijela koja stvara respiratorni epitel su učinkovita i neposredna zaštita stvorena tijekom infekcije virusom influence. Uglavnom pripadaju IgA razredu, a njihov titar veći od 4 je zaštitni. (1) Antitijela koja se stvaraju na virusni hemaglutinin su se pokazala najvažnijim medijatorima imunosti; titar veći od 40 se smatra dobrom zaštitom od infekcije. Stanična imunost, kako antigen specifična, tako i antigen nespecifična se aktivira rano nakon infekcije, a uključuje CD4+ limfocite, CD8+ limfocite i NK stanice usmjerene protiv unutrašnjih

proteina virusa (NP, M i P) kao i protiv glikoproteina ovojnice (HA i NA). Izlučivanje virusa obično prestaje 2-5 dana nakon pojave prvih simptoma.

2. KLINIČKA SLIKA

U djece se influenca manifestira slično kao i u odraslih, ali ipak s nekim posebnostima. Tradicionalno se vrućica, kašalj i odsutnost rinitisa smatraju karakterističnim trijasom simptoma rane influence, što nije slučaj kod znatnog broja oboljele djece. Prema istraživanju Silvennoinena i Peltole iz 2009. godine, u koje su bila uključena ambulantno liječena djeca mlađa od 13 godina, pokazano je da je prosječno trajanje simptoma bolesti prije dolaska u ambulantu bilo 3 dana za djecu mlađu od 7 godina i 2 dana za djecu od 7 do 13 godina. Od svih znakova i simptoma, vrućica je bila najistaknutija, pojavljujući se kod 95% djece svih dobnih skupina, a čak 98% kod djece mlađe od 3 godine. 59% djece mlađe od 3 godine je imalo vrućicu ≥ 39.0˚C. Vrućica ≥ 40.0˚C je opažena u 20% djece mlađe od 3 godine, dok je u starijim dobnim skupinama postotak djece sa vrućicom ≥ 40˚C bio manji i iznosio je 12% za djecu od 3 do 6 godina i 4% za djecu od 7 do 13 godina. Nije primijećena značajna razlika u trajanju simptoma koji su prethodili dolasku u ambulantu između febrilne i afebrilne djece. 77% djece se prezentiralo s kašljem i 7% s rinitisom. Rinitis je bio znatno češći kod djece mlađe od 3 godine u odnosu na starije dobne skupine djece. Gastrointestinalni simptomi su bili prisutni u 9% djece, a pogoršanje općeg stanja u 10% djece. Među djecom starosti od 7 do 13 godina, 39% ih je imalo glavobolju, a 13% se žalilo na bolove u mišićima, što pokazuje da glavobolja i vrućica, koje se inače smatraju patognomoničnim simptomima rane influence kod odraslih pacijenata, nisu osnovne značajke influence u pedijatrijskoj populaciji. Dvije trećine djece s bolovima u mišićima je imalo vrućicu ≥ 39.0˚C. Najviše izmjerene temperature kod febrilne djece između 7 i 13 godina se nisu značajno razlikovale među djecom s i bez bolova u mišićima. Preko 80 posto oboljele djece je bilo zaraženo virusom influence tipa A. (5)

Za prethodno zdravu djecu influenca je u većini slučajeva blaga samoograničavajuća bolest koja najčešće traje 2-5 dana.

Bolest uzrokovana pandemijskim tipom influence (pH1N1) je uglavnom blaga i nosi malen rizik od hospitalizacije ili smrti među prethodno zdravom djecom. Kod takvog tipa bolesti nešto češće su prisutni gastrointestinalni simptomi i gotovo ¼ bolesnika povraća i ima proljev. (6)

Tablica 1, Znakovi i simptomi u različitim dobnim skupinama djece tijekom prvog posjeta ambulanti. Prema Silvennoinen & Peltola (2009), str. 373.

Znak/simptom	**Dobna skupina**			**Ukupno djece (n=353)**
	<3 god. (n=101)	**3 – 6 god.** (n=160)	**7 – 13 god.** (n=92)	
Vrućica ≥ 37.5˚C	99 (98)	148 (93)	87 (59)	334 (95)
Vrućica ≥ 38.0˚C	95 (94)	145 (91)	77 (84)	317 (90)
Vrućica ≥ 39.0˚C	60 (59)	82 (51)	36 (39)	178 (50)
Vrućica ≥ 40.0˚C	20 (20)	19 (12)	4 (4)	43 (12)
Rinitis	87 (86)	120 (75)	67 (73)	274 (78)
Kašalj	79 (78)	119 (74)	74 (80)	272 (77)
Grlobolja	/	39 (24)	51 (55)	90 (36)
Glavobolja	/	29 (18)	36 (39)	65 (26)
Bol u mišićima	/	5 (3)	12 (13)	17 (7)
GI simptomi	6 (6)	16 (10)	9 (10)	31 (9)
Tonzilarni eksudat	1 (1)	5 (3)	4 (4)	10 (3)
Loše opće stanje	10 (10)	14 (9)	12 (13)	36 (10)
Laringitis	6 (6)	10 (6)	7 (8)	23 (7)
Konjunktivitis	7 (7)	12 (8)	12 (13)	31 (9)
Akutna upala srednjeg uha	19 (19)	17 (11)	1 (1)	37 (10)

Influenca je rijetka infekcija u prvih 6 mjeseci života, uglavnom s blagim simptomima, ali i velikim udjelom asimptomatskih pacijenata. Dio razloga rijetke pojavnosti influence u novorođenačkom razdoblju je vjerojatno povezan sa smanjenim kontaktom novorođenčadi i akutno bolesnih odraslih i djece. U male djece vrućica (koja zna potrajati i do tjedan dana) i simptomi infekcije gornjeg respiratornog sustava mogu biti jedine kliničke manifestacije gripe, zbog čega influenca u toj dobnoj skupini često ostaje neprepoznata. Blaži oblik bolesti se pripisuje transplacentarno prenesenim majčinim antitijelima stečenima bilo prirodnim putem ili cijepljenjem za vrijeme trudnoće (koja mogu pružati zaštitu od infekcije od tri do

čak šest mjeseci nakon rođenja), kao i majčinom mlijeku (zbog visoke koncentracije IgA-protutijela). Dojenčad, posebice ona mlađa od 6 mjeseci te novorođenčad, mogu imati netipične simptome i znakove (letargija, sindrom sepse, prestanak disanja, konvulzije itd.). U njih se mogu javiti i simptomi zahvaćanja središnjega živčanog sustava – poremećaj svijesti, konvulzije, prestanak disanja, znakovi podražaja moždanih ovojnica i drugi. Zbog toga je u djece tih dobnih skupina s nejasnom vrućicom u sezoni influence potrebno isključiti bakterijemiju/sepsu i meningitis. Rizični faktori za infekciju su mehanička ventilacija, blizanačka trudnoća, gestacijska dob i porođajna masa. (7) U literaturi je opisano nekoliko nozokomijalnih infekcija virusom influence A u neonatalnim intenzivnim jedinicama. (8)

3. KOMPLIKACIJE

Perzistiranje febriliteta dulje od 7 dana, kao i pojava simptoma drugih organskih sustava upućuju na komplikacije. One mogu biti posljedica direktnog učinka virusa – primarne komplikacije ili bakterijske superinfekcije – sekundarne komplikacije.

3.1 Upala srednjeg uha

Najčešća bakterijska komplikacija influence u djece je upala srednjeg uha koja se pojavljuje u 10-50% slučajeva, češće u djece mlađe od 5 godina. Virus influence potiče razvoj upale srednjeg uha tako što dovodi do promjena u cilijarnim i mucinoznim stanicama koje uzrokuju porast tlaka u srednjem uhu i disfunkciju Eustahijeve tube. Također oslabljuje funkciju polimorfonuklearnih leukocita u perifernoj krvi i na taj način djeluje na imunološki sustav. Bakterije koje se najčešće spominju kao uzročnici superinfekcije su *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Akutna upala srednjeg uha nastala kao komplikacija influence se težinom kliničke slike ne razlikuje bitno od uobičajene infekcije srednjeg uha. Dokazano je da cjepivo protiv influence smanjuje učestalost upale srednjeg uha, ali i potiče brže ozdravljenje u djece kod koje se upala ipak razvije sprječavajući tako potencijalne kasnije probleme kao što su nagluhost i teškoće u razvoju govora. (9)

3.2 Infekcije dišnih puteva

Uz virus influence često vežemo infekcije gornjih dišnih puteva, poglavito sinusitis, no influenca se može komplicirati širokim spektrom respiratornih bolesti poput laringitisa (krupa), traheobronhitisa i bronhiolitisa, a kao najopasnija infekcija s potencijalno fatalnim ishodom ističe se pneumonija.

3.2.1 Pneumonija

Upala pluća pojavljuje se u 2-3% izvanbolničkih i 12-20% hospitaliziranih pacijenata s dokazanim virusom influence. Ona se može prezentirati simptomima koji potječu izravno od respiratornih organa (kašalj, dispneja, auskultatorni nalaz) i općim simptomima infekcije (vrućica, glavobolja, zimica, tresavica...), dok se kod mlađe dojenčadi te u težim slučajevima javljaju simptomi zatajenja periferne cirkulacije (blijedilo, hladne okrajine unatoč visokoj temperaturi, tahikardija uz tihe srčane tonove, mekan filiforman puls). Procjena težine bolesti

važna je radi odluke o načinu i mjestu liječenja bolesnika. Najjednostavniji pokazatelj je tahipneja, zatim stupanj oksigenacije; saturacija hemoglobina kisikom 92% ili manje upućuje na težu upalu. Liječenje u bolnici opravdano je ako dođe do apneje, hroptanja, nemogućnosti uzimanja hrane i dehidracije, odnosno ako obitelj ne može pružiti adekvatnu terapiju i nadzor bolesnika kod kuće. Po svojoj etiologiji, pneumonija može biti primarna virusna, sekundarna bakterijska ili kombinacija virusne i bakterijske infekcije. Najteža od navedenih je primarna virusna pneumonija, koja se pojavljuje u 3-16% djece oboljele od influence i ima najvišu smrtnost, što se moglo uočiti i u pandemiji iz 2009 godine. Osim primarnih virusnih, česte su i sekundarne bakterijske upale pluća koje nastaju kao posljedica prethodne infekcije virusom influence, a najčešće su uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. Pneumonija čiji je uzročnik *Staphylococcus aureus* rijetka je komplikacija influence A, a javlja se češće kod prethodno zdrave djece. Stafilokokna upala pluća karakterizirana je teškim kliničkim tijekom, nerijetko kompliciranim razvojem akutne respiracijske insuficijencije i visokom smrtnošću. Istraživanja su pokazala da je visoka aktivnost virusa H1N1 iz 2011 godine povezana s povećanim rizikom od istodobnih invazivnih bakterijskih infekcija (*S.pyogenes* i *S.pneumoniae*) i infekcija virusom influence u djece i mlađih odraslih. Kod djece s astmom i drugim kroničnim plućnim bolestima influenca je poznat faktor egzacerbacije bolesti. Radiološka slika pneumonije povezane s virusom influence je nespecifična – u oko 50% oboljelih infiltrati su intersticijskoga karaktera, 25% ima infiltrate alveolarnog tipa, dok oko 25% djece ima miješane (intersticijsko-alveolarne) infiltrate. Liječenje antibioticima je potrebno samo u onih s visokom leukocitozom, povišenom koncentracijom CRP-a ili alveolarnim infiltratom na rendgenogramu. (6)

3.3 Neurološke komplikacije

Neurološke komplikacije pojavljuju se u 10% hospitalizirane djece s dokazanom influencom, a mogu se podijeliti na parainfekcijske i postinfekcijske. Incidencija im je 4 na 100000 djece na godinu, s tim da veliki broj ostaje neprepoznat odnosno neprijavljen. Mogu se prezentirati kao Reyeov sindrom, Guillain-Barréov sindrom (GBS), cerebelitis, transverzalni mijelitis, encefalitis/encefalopatija povezana s influencom (engl. *influenza-associated encephalitis-encephalopathy* – IAEE), postinfekcijski encefalitis (akutni diseminirani encefalomijelitis, engl. *acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), epileptički napadaji te febrilne

konvulzije. Epileptički napadaji najčešće su prisutna neurološka komplikacija (77% djece s dokazanom influencom i pridruženim neurološkim komplikacijama) , a javljaju se uglavnom u obliku febrilnih konvulzija (razlog prijma u 20% hospitalizirane djece s influencom). (6)

3.3.1 Febrilne konvulzije

Febrilne konvulzije nastaju zbog djelovanja visoke temperature na nezreli mozak. Pod najvećim rizikom od nastanka takve komplikacije su pacijenti u dobi od 6 mjeseci do 4 godine i djeca s postojećim neurološkim/neuromuskularnim bolestima. Febrilne konvulzije mogu se podijeliti na jednostavne (tipične) i složene (atipične) prema kriterijima prikazanima u tablici 2. Kriteriji za dijagnozu jednostavnih febrilnih konvulzija uključuju djetetovu dob od 6 mjeseci do 5 godina, generalizirani napadaj tipa grand mal ili generalizirani tonizam, najviše dva napadaja, trajanje do 15 minuta, temperaturu >38,5˚C, normalan neurološki status prije i poslije napadaja i normalan elektroencefalogram izvan napadaja. Dijagnoza složenih febrilnih konvulzija postavlja se ako makar i samo jedan od navedenih kriterija za jednostavne konvulzije nije zadovoljen. Jednostavne febrilne konvulzije benigna su bolest uz normalan kasniji psihomotorički i kognitivni razvoj.

Tablica 2, Kriteriji za razlikovanje jednostavnih od složenih febrilnih konvulzija. Prema Mardešić i sur. (2016), str. 951.

	Jednostavne febrilne konvulzije	**Složene febrilne konvulzije**
Dob	6 mjeseci – 5 godina	< 6 mjeseci ili > 5 godina
Trajanje napadaja	≤ 15 minuta	> 15 minuta
Aksilarna temperatura pri konvulzijama	> 38,0 ˚C	≤ 38,0˚C
Broj napadaja	≤ 2	≥ 3
Elektroencefalogram (prije i poslije napadaja)	Normalan	Abnormalan
Neurološki status (prije i poslije napadaja)	Normalan	Abnormalan

U febrilnog djeteta s napadajem konvulzija najvažnije je procijeniti postoji li akutna infekcija središnjeg živčanog sustava (meningitis ili encefalitis), što indicira lumbalnu punkciju i pregled cerebrospinalne tekućine u sve dojenčadi s febrilnim konvulzijama zbog činjenice da znakovi meningitičkog sindroma nisu raspoznatljivi u toj dobi. Odluka o lumbalnoj punkciji i pretrazi cerebrospinalnog likvora u djece starije od 12 mjeseci treba se uvijek temeljiti na kliničkoj slici te laboratorijskim nalazima i anamnestičkim podacima. Ako nije bila učinjena lumbalna punkcija pri prvom pregledu djeteta, obavezni su kontrolni pregled i pretrage u iduća 24 sata. Napadaj febrilnih konvulzija prekida se primjenom diazepama intravenski u dozi od 0,1 do 0,2 mg/kg ili primjenom rektalne klizme diazepama u dozi od 0,5 mg/kg po dozi. Može se primijeniti i midazolam bukalno u dozi od 0,2 do 0,3 mg/kg. U povišenoj temperaturi mogući su i epileptički napadaji u okviru nekih epileptičkih sindroma (napadaji iz temporalnog režnja povezani s temporalnom mezijalnom sklerozom, generalizirani napadaji s febrilnim konvulzijama, napadaji u okviru Dravetinog sindroma). (10)

3.3.2 Encefalitis/encefalopatija povezana s influencom (IAEE)

U skupinu encefalitisa/encefalopatije povezane s influencom (IAEE) ubrajamo više različitih stanja čije je zajedničko svojstvo da imaju patološki elektroencefalogram. Najblaži oblik IAEE s povoljnim ishodom bolesti je „klasična“ influentna encefalopatija koja nastaje na samom početku bolesti i ima uglavnom potpuno uredan likvorski nalaz te katkad pozitivan PCR na influencu iz cerebrospinalnog likvora. Akutna nekrotizirajuća encefalopatija (ANE) je brzoprogresivna encefalopatija, opisana prvi put 1995.godine u Japanu, koja se pojavljuje pretežno unutar 24-48 sati od početka simptoma influence. To je rijetka, ali iznimno teška komplikacija praćena visokim mortalitetom i trajnim i teškim neurološkim posljedicama u preživjelih. Obično se pojavljuje u djece koja su primoinficirana virusom influence. Dijagnostički kriteriji za ANE uključuju akutni nastanak encefalopatije s konvulzijama, izostanak pleocitoze u cerebrospinalnom likvoru ili porasta koncentracije amonijaka u krvi, simetrične multifokalne lezije mozga (bazalni gangliji, cerebralni tegmentum te peruventrikularna i cerebelarna bijela tvar) i isključenje sličnih bolesti (hipoksija, prolongirana hipotenzija, hemolitičko-uremijski sindrom, teške ozljede mozga, intoksikacija, metabolički poremećaji, neurodegenerativne bolesti) u djece s dokazanim virusom influence. Bolest se u 80% slučajeva pojavljuje u djece mlađe od 5 godina. O patogenezi nastanka ove

bolesti postoje brojne teorije, od kojih neke spominju jaku sistemsku upalnu reakciju i hipercitokinemiju, dok druge govore o diseminaciji virusa u mozak putem krvi. Mortalitet u bolesnika s ANE iznosi oko 30%, a najvažniji prediktori lošeg ishoda bolesti su abnormalni jetreni testovi i snižene vrijednosti trombocita, što najvjerojatnije nastaje kao posljedica šoka, multiorganske insuficijencije i diseminirane intravaskularne koagulacije u ovih bolesnika. Nema specifične terapije za ovu tešku komplikaciju. Suportivna terapija, antivirusna terapija (inhibitori neuraminidaze), pulsne doze metilprednizolona i visoke doze intravenskih imunoglobulina (IVIG) smanjuju mortalitet encefalopatije s 30 na 15%. (6)

3.3.3 Postinfekcijski encefalitisi/encefalopatije

Relativno česte komplikacije su postinfekcijski encefalitisi/encefalopatije koji se pojavljuju uglavnom u drugom tjednu (7-30 dana) nakon nastanka infekcije influencom u obliku Guillain-Barréova sindroma ili ADEM-a s varijabilnim oporavkom. (6) Guillain-Barréov sindrom (akutna upalna poliradikuloneuropatija) je najčešći uzrok akutnog paralitičkog sindroma u djece. Klinički se očituje bolovima u ekstremitetima radikularnog podrijetla s parestezijama te simetričnim razvojem mlohave slabosti, ataksije i arefleksije, najprije donjih ekstremiteta s tendencijom ascendenciji, razvojem tetrapareze i autonomne disfunkcije blagog stupnja (poremećaj znojenja, arterijska hipotenzija ili hipertenzija). Moguće su retencija mokraće, zahvaćenost mišića inerviranih kranijalnim živcima i respiratorna insuficijencija. U bolesnika se mogu pojaviti i znakovi oštećenja kortikospinalnih puteva (pozitivni Babinski znak ili hiperrefleksija). Dijagnoza se postavlja pretragom cerebrospinalnog likvora dobivenog lumbalnom punkcijom (vidljiva je albuminocitološka disocijacija – povišen sadržaj proteina >0.37 uz normalan broj stanica) i elektromioneurografijom koja pokazuje usporenu motornu i senzornu provodljivost. Treba obaviti i magnetsku rezonanciju središnjeg živčanog sustava i isključiti akutni diseminirani encefalomijelitis. Prognoza je u načelu povoljna i obično spontana regresija uslijedi nakon 3 tjedna. Ipak, katkad je moguće trajno neurološko oštećenje. Liječenje se provodi intravenskim davanjem gama-globulina, analgeticima i suportivnom terapijom.

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) je imunosno posredovani demijelinizacijski sindrom obilježen žarišnim neurološkim deficitima i encefalopatijom koja se očituje promjenama u ponašanju i poremećajima stanja svijesti. Žarišni neurološki simptomi

povezani su s odgovarajućom lokalizacijom oštećenja središnjeg živčanog sustava. Bolest je češća kod dječaka, s početkom prije desete godine, u prosjeku oko sedme godine života. Očituje se glavoboljom, povraćanjem, pozitivnim meningitičkim sindromom i katkad epileptičnim napadajima te poremećajima svijesti različita stupnja, od somnolencije do kome, nerijetko i povišenom temperaturom. Motorički poremećaji uključuju otežan govor, afaziju, hemiparezu ili paraparezu, uz hiperrefleksiju te ataksiju. Može se očitovati i parestezijama jedne strane tijela i udova. Rijetko se razvije optički neuritis ili transverzalni mijelitis, a može doći i do razvoja respiracijske insuficijencije. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike, anamneze o prethodnoj infekciji virusom influence te nalazom magnetske rezonancije mozga i kralježnične moždine koji pokazuje karakteristične demijelinizacijske uzorke u bijeloj tvari. Lumbalnom punkcijom se nalazi povišen broj mononuklearnih stanica (do 300 u mm^2) te proteinorahija iako nalaz može biti posve normalan. EEG pokazuje usporenu osnovnu cerebralnu aktivnost ili epileptiformna izbijanja. Liječi se kortikosteroidima, a u težim slučajevima primjenjuju se intravenski gama-globulini i plazmafereza te prema potrebi strojna ventilacija. Prognoza je redovito povoljna, osim u djece s naglim početkom bolova u torakalnoj regiji, koja imaju lošiju prognozu i često trajnu paraplegiju ili tetraplegiju. (10)

3.3.4 Reyeov sindrom

Posebno teška, ali rijetka komplikacija je Reyeov sindrom koji se uglavnom povezuje s influencom B. Točan uzrok tog sindroma se ne zna, ali se smatra da je potaknut interakcijom virusne infekcije i upotrebe acetilsalicilne kiseline ili antiemetika u djece koja imaju genetsku predispoziciju. (11) Klinički, Reyeov sindrom je karakteriziran prethodnom virusnom infekcijom koja se čini izliječenom, nakon koje dolazi do naglog nastupa povraćanja i poremećaja svijesti (tablica 3). Neurološki simptomi mogu brzo napredovati do napadaja, kome i smrti. Poremećaj funkcije jetre je prisutan kad počne povraćanje, uz koagulopatiju i povišene serumske razine aminotransferaza i amonijaka. Pacijenti ostaju anikterični, a serumski bilirubin je u granicama normale. Biopsija jetre pokazuje panlobularnu mikrovezikularnu steatozu bez dokaza upale ili nekroze jetre. Do smrti obično dolazi nakon povećanja intrakranijalnog tlaka i hernijacije mozga. Reyeov sindrom ide uz visoki mortalitet, ali pacijentima koji prežive jetrena funkcija se u potpunosti oporavlja, s tim da ih se treba pažljivo monitorirati zbog mogućih poremećaja u oksidaciji i transportu masnih kiselina. (1)

Tablica 3, Klinički stadiji Reyeovog sindroma. Prema Kliegman i sur. (2016), str. 1601.

Stadij	Simptomi u vrijeme prijma u bolnicu
I.	Pospanost, letargija, povraćanje, laboratorijski pokazatelji jetrene disfunkcije
II.	Zbunjenost, delirij, agresivnost, hiperventilacija, hiperrefleksija
III.	Pretkoma, napadaji, dekortikacijska rigidnost, reakcija zjenica na svjetlost očuvana
IV.	Napadaji, koma, decerebracijska rigidnost, gubitak okulocefaličkih refleksa, fiksirane zjenice
V.	Koma, gubitak dubokih tetivnih refleksa, zatajenje disanja, fiksno proširene zjenice, mlohavost, decerebracija, izoelektrična linija na EEG-u

Tablica 4, Bolesti koje imaju sličnu kliničku sliku ili patološki nalaz kao Reyeov sindrom. Prema Kliegman i sur. (2016), str. 1602.

Metaboličke bolesti: • Organske acidurije • Poremećaji oksidativne fosforilacije • Poremećaji ciklusa ureje • Poremećaji oksidaje masnih kiselina • Manjak acetil-CoA dehidrogenaze • Manjak karnitina • Fruktozemija
Infekcije središnjeg živčanog sustava (meningitis, encefalitis), intoksikacije
Hemoragični šok s encefalopatijom
Primjena određenih lijekova (npr. valproata)

3.4 Miozitis

U djece s influencom često se registrira umjereno i kratko povišenje kocentracije kreatin fosfokinaze (CPK). U manjeg broja djece pojavljuje se miozitis, koji je češća komplikacija

gripe kod djece nego kod odraslih, a uglavnom je opisivan uz infekciju virusom influence B. Iako miozitis pretežito ima blag i samoograničavajući tijek, opisani su slučajevi s teškim i za život opasnim komplikacijama. Predominantne kliničke manifestacije u svih bolesnika jesu jaka bol i osjetljivost mišića i listova obih nogu koja se u pravilu javlja kad se simptomi gripe počinju povlačiti, uz mioglobinuriju i bez izuzetno povišene koncentracije CPK u krvi. Klinička slika i shod većinom su blagi, no u 3% djece razvija se teška rabdomioliza koja je najčešći uzrok renalne insuficijencije u djece inficirane virusom influence. Rabdomioliza je češće opisivana u djevojčica (80%) i uz infekciju virusom influence A (85%). Najčešći pretpostavljeni mehanizmi nastanka miozitisa uključuju direktnu invaziju u mišiće virusom ili imunosno pokrenuto oštećenje. Miokarditis i perikarditis, nekoć često opisivani u bolesnika s influencom, posljednjih su desetljeća, osobito među djecom, vrlo rijetka komplikacija. (6)

3.5 Posebno teški oblici influence

Posebno teške oblike influence s raznim komplikacijama koje u najgorim slučajevima završavaju smrću mogu imati djeca mlađa od godine dana te ona s kroničnim bolestima dišnog sustava (od kojih je astma najčešća s udjelom od 77-89% među svom djecom s rizičnim čimbenicima), neurološkim bolestima (neuromuskularne bolesti, oštećenja kralježnične moždine, psihomotorna retardacija, konvulzivni poremećaji), prirođenim srčanim greškama, plućnom hipertenzijom, kroničnim bolestima jetre, kroničnim bubrežnim bolestima, kroničnim metaboličkim bolestima (dijabetes), hematološkim bolestima (leukemije, limfomi, hemoglobinopatije), primarnim i sekundarnim imunodeficijencijama. Otežano i ubrzano disanje, plavičasta, siva ili blijeda koža, poremećaji svijesti – pospanost, konfuzija, letargija, iritabilnost, odbijanje tekućine i hrane, dehidracija, vrućica s pojavom osipa – znakovi su koji upozoravaju na težu bolest ili komplikaciju te zahtijevaju hitnu hospitalizaciju djeteta. (7) Među hospitaliziranom djecom čak 10% njih se zaprima u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), a najčešći razlozi za prijam su respiracijska insuficijencija te akutni neurološki sindrom (konvulzije, poremećaj svijesti). (6)

3.6 Analiza podataka bolesnika liječenih u KZIB

U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (KZIB) od influence je u razdoblju od 1.1.2000 do 30.6.2009 bilo liječeno 759 bolesnika mlađih od 18 godina. 58,4% bilo je

muških, a prosječna dob pacijenata bila je 4,9 godina (30 d. – 17 g). Infekcija je dokazana u 265 (34,9%) bolesnika, a u njih 10,6% dokazan je virus influence B. 46/759 (6,1%) djece imalo je neku od kroničnih bolesti/stanja. Šestero je bilo mehanički ventilirano (0,8%), a 2 su bolesnika preminula (0,25%).

U drugom promatranom razdoblju od 1.7.2009 do 15.3.2011 u KZIB od influence je bilo liječeno 215 bolesnika mlađih od 18 godina, od čega je 129 (60,0%) bilo muških. Prosječna dob pacijenata bila je 6,3 godine (4 d. – 17 g.). U 115 (53,4%) bolesnika infekcija je dokazana. Među bolesnicima je njih 13,5% imalo neku od kroničnih bolesti. Šest bolesnika bilo je mehanički ventilirano (2,8%), dok je ukupna smrtnost iznosila 0,9%.

U prvome promatranom razdoblju, 13,3% svih pacijenata s dokazanom influencom imalo je neku od komplikacija na dišnom sustavu. Najčešće se pojavljivala akutna upala srednjeg uha (7% svih pacijenata), a slijede je sekundarna bakterijska i primarna virusna pneumonija (2,1% i 1,8%).

U drugom promatranom razdoblju, za vrijeme pandemije H1N1-influence, komplikacije na dišnom sustavu imalo je 24,6% pacijenata. Najčešća komplikacija bila je sekundarna (bakterijska) pneumonija (10,7%). Virusnu pneumoniju imalo je čak 9,3% pacijenata, dok je akutnu upalu srednjeg uha imalo samo 2,3% djece (tablica 5).

Tablica 5, Influenca u djece i adolescenata - KZIB, komplikacije na dišnom sustavu. Prema Tešović & Stemberger (2011), str. 42.

Komplikacija	**1.1.2000. – 30.6.2009. broj (%)**	**1.7.2009. – 15.3.2011**
AOM	53 (7,0%)	5 (2,3%)
Sekundarna (bakterijska) pneumonija	16 (2,1%)	23 (10,7%)
Virusna pneumonija	14 (1,8%)	20 (9,3%)
Sinusitis	14 (1,8%)	4 (1,8%)
Bronhiolitis	4 (0,5%)	1 (0,4%)
Ukupno	101 (13,3%)	53 (24,6%)

Od ostalih komplikacija (9,2% ukupnog broja hospitaliziranih pacijenata u prvom razdoblju) u najvećem su broju djece zabilježene konvulzije (6,7%), dok je miozitis dijagnosticiran kod 12 pacijenata (1,6%). Od sedmero djece s encefalopatijom, jedno je imalo postinfekcijski oblik bolesti.

U razdoblju pH1N1, od 9,3% djece s nekom od ostalih komplikacija influence, najveći je broj djece imao encefalopatiju (3,3%), a broj djece s konvulzijama (3,2%) bio je tek nešto viši od broja djece s miozitisom (2,8%). (tablica 6).

Tablica 6, Influenca u djece i adolescenata - ostale komplikacije. Prema Tešović & Stemberger (2011), str. 42.

Komplikacija	**1.1.2000. – 30.6.2009. Broj (%)**	**1.7.2009. – 15.3.2011. Broj (%)**
Miozitis	12 (1,6%)	6 (2,8%)
Konvulzije	51 (6,7%)	7 (3,2%)
Encefalopatija	7 (0,9%)	7 (3,3%)
Ukupno	70 (9,2%)	20 (9,3%)

Od sve djece liječene u klinici zbog sezonske influence 22,5% imalo je kompliciran tijek bolesti, dok je takav tijek imalo čak 33,9% djece s pH1N1 influencom. Na bolesnike s kroničnim stanjima otpada 7,7% bolesnika. Broj bolesnika s vrlo teškim komplikacijama relativno je nizak (mehanička ventilacija primijenjena u 0,8%, odnosno 2,8% bolesnika) kod obje skupine bolesnika. Smrtnost je vrlo niska (manja od 0,5%).

Uspoređujući ova dva promatrana razdoblja (tablica 7) , tj. bolesnike oboljele od sezonske i pandemijske influence, statistički značajna razlika među grupama uočena je u dobi, postojanju kroničnih stanja, učestalosti javljanja virusnih i bakterijskih pneumonija, ukupnom broju respiratornih komplikacija, potrebi za mehaničkom ventilacijom te javljanju encefalopatije.

Tablica 7, Usporedba osobitosti bolesnika sa sezonskom i pH1N1 influencom (2000. - 2009. vs. 2009. - 2011.). Prema Tešović & Stemberger (2011), str. 42.

	Sezonska influenca (N=759)	**pH1N1**
Dob	4,9 g. (30 d. – 17 g.)	6,3 g. (4 d. – 17 g.)
Kronična stanja	46 (6,1%)	29 (13,5%)
Umrli	2 (0,25%)	2 (0,9%)
Virusna pneumonija	14 (1,8%)	20 (9,3%)
Bakterijska pneumonija	16 (2,1%)	23 (10,7%)
Mehanička ventilacija	6 (0,8%)	6 (2,8%)
Ukupno respiratorne komplikacije	101 (13,3%)	53 (24,6%)
Konvulzije	51 (6,7%)	7 (3,2%)
Encefalopatija	6 (0,8%)	7 (3,3%)
Miozitis	12 (1,6%)	6 (2,8%)

Djeca oboljela od sezonske influence bila su u prosjeku mlađa i češće su u podlozi imala neku od ranije poznatih kroničnih bolesti.

Usporedbom s grupom djece oboljele od sezonske influence, kod djece zaražene pandemijskim sojem virusa primijećeno je statistički više komplikacija na dišnom sustavu, značajno veći broj virusnih i sekundarnih (bakterijskih) pneumonija te se u većem postotku javljala potreba za mehaničkom ventilacijom. Također, gledajući ostale komplikacije, među djecom s dokazanom pH1N1 influencom bilo je statistički više encefalopatija nego među oboljelima od sezonske influence. Nije dokazana statistički značajna razlika u smrtnosti među ovim skupinama bolesnika. (6)

4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika infekcije virusom influence ovisi o epidemiološkim, kliničkim i laboratorijskim značajkama. U kontekstu epidemije, s određenom sigurnošću može biti postavljena klinička dijagnoza influence u malog djeteta koje ima vrućicu bez vodećeg simptoma, slabost i respiratorne simptome, međutim simptomi se često ne mogu razlikovati od kliničke slike infekcije uzrokovane ostalim respiratornim virusima (respiratorni sincicijski virus, virus parainfluence, humani metapneumovirus, adenovirus, rinovirus itd.). Iako potvrda infekcije virusom influence dijagnostičkim testovima nije potrebna za odluku o propisivanju antivirusnih lijekova, pravovremena sumnja i pozitivan dijagnostički test u ranoj fazi bolesti mogu potaknuti liječnike na što raniju primjenu antivirusnih lijekova kod oboljele djece, ali i smanjiti nepotrebnu potrošnju ostalih antibiotika. Influenca se treba nastojati potvrditi relevantnim virološkim pretragama posebice u djece koja pripadaju rizičnim skupinama, hospitalizirane djece s akutnom febrilnom respiratornom bolešću (i onom koja je nastala za vrijeme hospitalizacije), u djece s pneumonijom iz opće populacije te u hospitalizirane djece s potencijalnim neurološkim komplikacijama influence. Postoji nekoliko dijagnostičkih testova za laboratorijsko dokazivanje virusa influence u uzorcima iz respiratornog sustava, a to su molekularni imunoeseji (brzi molekularni imunoesej, PCR reverznom transkriptazom i ostali testovi amplifikacije nukleinskih kiselina) i testovi za detekciju virusnih antigena (brzi test za dijagnostiku influence i imunofluorescentni test). Stanična kultura i serologija su od javnozdravstvenog i epidemiološkog značaja zbog vremena koje je potrebno da bi rezultati bili gotovi, stoga nema koristi od njihove primjene u kliničkoj medicini.

Osjetljivost i specifičnost bilo kojeg testa za influencu koji se upotrebljava na uzorcima iz respiratornog sustava može se razlikovati ovisno o vremenu koje je proteklo od početka bolesti do uzimanja uzorka za analizu, načinu prikupljanja i kvaliteti prikupljenog uzorka, rukovanju s uzorkom i vremenu koje je proteklo do njegove analize. Pozitivna i negativna prediktivna vrijednost dijagnostičkog testa za virus influence ovise o prevalenciji sezonskog virusa influence koji cirkulira u populaciji u tom trenutku te o karakteristikama testa (osjetljivost i specifičnost) u usporedbi sa testom „zlatnog standarda“ (molekularni imunoesej, stanična kultura virusa). (12)

Tablica 8, Dijagnostičke metode za dokazivanje virusa influence. Prema CDC (2019).

Metoda	**Tipovi virusa**	**Uzorci**	**Vrijeme do rezultata**
Brzi dijagnostički testovi za influencu (detekcija antigena)	A i B	Obrisak (nazofarinksa, nosa, grla). Aspirat (nazofarinksa, nosa)	Manje od 15 minuta
Brzi molekularni testovi (detekcija virusne RNA)	A i B	Obrisak (nazofarinksa, nosa)	15 – 30 minuta
Imunofluorescencija – direktna (DFA) ili indirektna (IFA) (detekcija antigena)	A i B	Obrisak nazofarinksa, Aspirat (nazofarinksa, bronha, nosa ili traheje)	1 – 4 sata
RT – PCR i drugi molekularni testovi (detekcija virusne RNA)	A i B	Obrisak (nazofarinksa, grla), aspirat (nazofarinksa, bronha, nosa, traheje), sputum	Varijabilno (1 do 8 sati, ovisno o vrsti testa)
Skraćena metoda kultivacije („shell vial technique“)	A i B	Obrisak (nazofarinksa, grla), aspirat (nazofarinksa, bronha, nosa, traheje), sputum	1 – 3 dana
Klasična kultivacija (stanična kultura virusa)	A i B	Obrisak (nazofarinksa, grla), aspirat (nazofarinksa, bronha, nosa, traheje), sputum	3 – 10 dana

4.1 Brzi dijagnostički testovi

Najčešće se koriste brzi testovi za dokazivanje antigena virusa u respiratornom traktu (obrisak ždrijela, nazofaringealni aspirat, obrisak nosa). Takvi testovi mogu otkriti radi li se o infekciji virusom influence A ili B, ali ne identificiraju podtipove virusa influence A. Iako se brzi dijagnostički testovi koriste upravo zbog njihove jednostavnosti upotrebe i brzih rezultata

(koji su gotovi u 10 – 15 minuta), mogu imati smanjenu osjetljivost, pogotovo kod novijih tipova virusa. Osjetljivost testa se kreće u rasponu od 50 do 70%, dok je specifičnost nešto veća, približno 95 do 100%. Dakle, lažno negativni rezultati se pojavljuju češće od lažno pozitivnih. Kod tumačenja lažno negativnih rezultata treba uzeti u obzir kliničku sliku i rizik od komplikacija kod pojedinog pacijenta. Ako na osnovi kliničke slike postoji sumnja na influencu kod pacijenta s visokim rizikom od razvoja komplikacija, rana empirijska terapija se daje bez obzira na negativni rezultat brzog dijagnostičkog testa, a za potvrdu infekcije se može učiniti neki od ostalih dostupnih dijagnostičkih testova, npr. RT-PCR (*reverse-transcription polymerase chain reaction*), test direktne imunofluorescencije ili izolacija virusa na staničnoj kulturi.

4.2 Imunofluorescentni testovi

Imunofluorescentni testovi su testovi za detekciju antigena koji zahtijevaju korištenje fluorecentnog mikroskopa i pokazuju rezultate za 2 do 4 sata sa umjerenom osjetljivošću i visokom specifičnošću. Dostupni su direktni (DFA) i indirektni (IFA) testovi koji mogu razlikovati influencu A od influence B, dok razlikovanje podtipova tim metodama nije moguće.

4.3 RT-PCR i ostali molekularni testovi

PCR reverznom transkriptazom (RT-PCR) i ostali molekularni testovi mogu otkriti prisutnost RNA virusa influence ili nukleinskih kiselina u uzorcima iz respiratornog sustava sa vrlo visokom osjetljivošću i specifičnošću. Neki molekularni testovi mogu otkriti i razlikovati infekciju virusom influence tipa A od infekcije tipom B; drugi razlikuju podtipove virusa influence A [A(pH1N1) ili A(H3N2)]. Ovi testovi mogu prikazati rezultate u vremenskom rasponu od 45 minuta do nekoliko sati, ovisno o vrsti primijenjenog testa. Koriste se u razlikovanju infekcija izazvanih virusom influence od onih uzrokovanih ostalim respiatornim patogenima te za teško imunosuprimirane pacijente ili identifikaciju uzročnika nozokomijalnih respiratornih infekcija.

4.4 Kultivacija virusa

Kultivacija virusa ne daje rezultate u kratkom vremenu kao prethodno navedene metode te se zato ne koristi u kliničkoj medicini. Kultivacija „shell vial“ tehnikom traje jedan do tri dana dok se na rezultate standardne kultivacije može čekati i do deset dana. Međutim, kultivacija omogućava detaljnu antigensku i genetsku klasifikaciju virusa influence. Prikupljanje uzoraka iz respiratornog sustava je od iznimne važnosti za nadzor i antigensku klasifikaciju novih sezonskih tipova influence A i B kako bi se uključili u cjepivo protiv influence za slijedeću godinu. (12)

5. TERAPIJA

5.1 Simptomatska terapija

Liječenje influence u djece je ponajprije simptomatsko: mirovanje, odgovarajuća hidracija i prehrana primjerena dobi djeteta, smirivanje kašlja, snižavanje povišene tjelesne temperature fizikalnim mjerama i/ili antipireticima (najčešće paracetamol i/ili ibuprofen) u obliku i dozi primjerenoj dobi i tjelesnoj masi djeteta. (14)

Tablica 9, Simptomatsko liječenje influence. Prema Kuzman & Puljiz (2011), str. 88.

Mirovanje (dok je temperatura povišena; u toploj prostoriji s ovlaženim zrakom)
Uzimanje dosta tekućine (topli napitci)
Antipiretici (paracetamol, ibuprofen) i fizikalni postupci za snižavanje temperature
Ostali simptomatski lijekovi (antitusici, dekongestivne kapi za nos)
Zabrana pušenja i pijenja alkohola

Temperaturu treba snižavati tek kada je povišena iznad 38,5˚C. Vrlo visoku temperaturu se svakako mora nastojati sniziti, a umjereno povišenu samo ako čini velike subjektivne teškoće bolesniku. U dojenčadi i male djece je snižavanje temperature od osobite važnosti, jer u njih visoka temperatura može izazvati konvulzije. Paracetamol je lijek prvog izbora kod liječenja povišene tjelesne temperature u djece. Može se koristiti u formi sirupa ili čepića za rektalnu primjenu. Primjenjuje se u dozi od 10-15 mg/kg svakih 4-6 sati, maksimalna dnevna doza iznosi 60 mg/kg/24 sata. Ibuprofen je drugi lijek koji se preporuča kao antipiretik, registriran je za primjenu u djece starije od 6 mjeseci. Kao antipiretik se primjenjuje u dozi 5-10 mg/kg svakih 6-8 sati. Diklofenak se kao antipiretik koristi u iznimnim (obično bolničkim) uvjetima. Kako snažno utječe na termostatski centar i nerijetko naglo i izrazito snižava tjelesnu temperaturu, čak i ispod normalnih vrijednosti, ne preporuča se za kućnu upotrebu. Iznimno, ukoliko se upotrebljava kao antipiretik, primjenjuje se u dozi od 1 mg/kg, ukupna dnevna

doza iznosi 2 mg/kg. Djeci se ne smiju davati preparati na osnovi acetilsalicilne kiseline zbog opasnosti od pojave Reyeovog sindroma. Pri upornom suhom kašlju korisni su antitusici, odnosno lijekovi koji supimiraju refleks kašlja, a kod produktivnog kašlja lijekovi koji pospješuju iskašljavanje (ekspektoransi, mukolitici). Za ublažavanje kašlja puno je važnija dobra hidracija bolesnika i ovlaživanje sobnog zraka od uporabe lijekova.

5.2 Antivirusni lijekovi

Dvije skupine antivirusnih lijekova su odobrene za liječenje influence u djece. Adamantani - amantadin i rimantadin, blokatori M2 ionskih kanala virusa, su učinkoviti samo protiv virusa influence tipa A i nisu odobreni za korištenje kod djece mlađe od 5 godina. (16) Genetske mutacije virusa su dovele do široko rasprostranjene rezistencije na amantadin među H3N2 i pH1N1 podtipovima virusa influence A, stoga se ta skupina lijekova više ne preporučuje za upotrebu. Druga skupina lijekova uključuje inhibitore neuraminidaze – oseltamivir i zanamivir, koji sprječavaju replikaciju i širenje virusa iz stanice blokiranjem aktivnog područja neuraminidaze i neutralizacijom njene osnovne zadaće kao enzima, a to je cijepanje sijalinske kiseline koje omogućuje prijenos virusa iz stanice u stanicu. (17, 18) Mogu se koristiti u terapiji već od drugog tjedna života (oseltamivir) ili od pete godine života (zanamivir). Ovi lijekovi se primjenjuju inhalacijom (zanamivir) ili peroralno (oseltamivir). Terapija inhibitorima neuraminidaze učinkovita je ako se započne što ranije, po mogućnosti unutar 48 sati od prvih simptoma bolesti. Ona u pandemijskoj i sezonskoj influenci skraćuje trajanje bolesti, ublažava simptome, smanjuje broj i težinu komplikacija, potrošnju antibiotika i potrebu hospitalizacije bolesnika. (19) Odluka o početku primjene terapije ne bi trebala čekati laboratorijsku potvrdu pozitivnim dijagnostičkim testom. Općenito, oba inhibitora neuraminidaze imaju dobru podnošljivost, a nuspojave su najčešće blage i uobičajene (mučnina, povraćanje). No zanamivir u astmatičara i drugih kroničnih plućnih bolesnika može uzrokovati bronhospazam i respiratorni distres sindrom pa se njegova primjena ne preporučuje bolesnicima s kroničnim plućnim bolestima. (20) Pri primjeni oseltamivira vrlo rijetko su zabilježeni i teški neurološki i psihijatrijski poremećaji (smetenost, encefalitis, delirij, halucinacije). Većina ovakvih nuspojava registrirana je u Japanu (gdje se oseltamivir najviše i upotrebljava) u djece i adolescenata, no nije sa sigurnošću utvrđena uzročno posljedična veza. (21)

5.2.1 Oseltamivir

Oseltamivir je predlijek aktivnog metabolita oseltamivir karboksilata. Nakon peroralne primjene brzo se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i uz posredovanje jetrenih esteraza pretvara se u oseltamivir karboksilat. Najviša koncentracija aktivnog metabolita postiže se 2 do 3 sata nakon uzimanja lijeka, a ona više od 20 puta nadmašuje koncentraciju predlijeka. (22, 23) Učinkovita protuvirusna koncentracija aktivnog metabolita, nakon peroralne primjene oseltamivira, nalazi se u plućima, bronhoalveolarnom sekretu te u nosnoj sluznici, srednjem uhu i traheji, odnosno na svim mjestima kamo se širi virus influence. Vezanje aktivnog metabolita na proteine plazme zanemarivo je, a iznosi približno 3%. Aktivni se lijek potpuno izlučuje putem bubrega. Prilagodba doze potrebna je u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min. Nema dovoljno podataka za bolesnike na hemodijalizi pa se preporučuje poseban oprez pri primjeni lijeka u toj populaciji. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s narušenom funkcijom jetre. Oseltamivir je učinkovit u liječenju influence u djece starije od godinu dana ako se sa liječenjem započne unutar 48 sati od početka bolesti. Primjenom oseltamivira u prethodno zdrave djece s influencom skraćuje se prosječno trajanje bolesti za 1,5 dana (za 3,1 dan ako se primijeni unutar 12 sati od početka simptoma), ublažavaju se simptomi bolesti, smanjuje se učestalost komplikacija (broj upala srednjeg uha smanjuje se za 44%), a time i učestalost propisivanja antibiotika. Općenito, oseltamivir djeca vrlo dobro podnose, a najčešće nuspojave su blage probavne smetnje, koje u pravilu ne zahtijevaju prekid liječenja oseltamivirom. Europska agencija za lijekove (EMA) je odobrila upotrebu oseltamivira za profilaksu i terapiju kod djece mlađe od godinu dana, u slučaju proglašenja pandemije gripe. Doza oseltamivira za liječenje gripe kod djece je 2-3 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno tijekom pet dana. Postekspozicijsku profilaksu treba ograničiti samo na djecu koja su izuzetno teško imunokompromitirana zbog većeg omjera između koristi od primijenjene terapije i rizika od potencijalnih nuspojava lijeka. Doza oseltamivira za postekspozicijsku profilaksu gripe kod djece je 2-3 mg/kg tjelesne težine jednom dnevno.

Tablica 10, Doziranje inhibitora neuraminidaze pri liječenju influence u djece. Modificirano prema Kuzman & Puljiz (2011), str. 89.

Lijek	**Tjelesna masa djeteta**			
	<15 kg	15-23 kg	24-40 kg	>40 kg
Oseltamivir	2x30 mg	2x45 mg	2x60 mg	2x75 mg
Zanamivir	2x10 mg			

5.2.2 Zanamivir

Zanamivir se primjenjuje u liječenju i prevenciji gripe kod odraslih i djece starije od 5 godina. Slabo se resorbira nakon peroralne primjene pa je pripravljen samo u obliku aerosola. Primijenjen inhalacijski postiže visoku koncentraciju u respiratornom sustavu. Izlučuje se putem bubrega, a budući da je sistemska bioraspoloživost vrlo malena, nije potrebna prilagodba doze kod bubrežnog oštećenja, za razliku od oseltamivira, koji se ne primjenjuje kod osoba s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min i kod osoba na hemodijalizi. (24) Može izazvati bronhospazam te je potreban osobit oprez pri primjeni kod osoba koje su sklone bronhospazmu. Preporučena doza zanamivira u terapiji influence je dva puta na dan po 2 inhalacije (jedna inhalacija je 5 mg zanamivira) u trajnju od 5 dana. U profilaksi gripe dnevna doza zanamivira je jednom dnevno na dan 2 inhalacije. Za teške i kompliciranе oblike bolesti može se razmatrati produljenje terapije i to u većim dnevnim dozama. Zanamivir u obliku praška za inhaliranje se ne smije primjenjivati u respiratoru pri mehaničkoj ventilaciji. (25) Trenutno se za hospitalizirane pacijente i one sa teškom bolešću i komplikacijama preporučuje liječenje peroralnim ili parenteralnim oseltamivirom (a ne inhalacijskim zanamivirom). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA: Food and Drug Administration) odobrila je 2009. godine žurnu registraciju i primjenu intravenskog oblika zanamivira u pandemijskoj influenci.

5.2.3 Peramivir

Peramivir je novi inhibitor neuraminidaze priređen za parenteralnu primjenu, a rabi se za liječenje teških oblika bolesti, odnosno kada je zbog nesuradnje bolesnika otežana ili nemoguća peroralna, odnosno inhalacijska primjena lijeka. (26, 27) FDA je u listopadu 2009. godine izdala hitno odobrenje za stavljanje lijeka u uporabu. Prema do sada objavljenim kliničkim istraživanjima, peramivir je učinkovit u liječenju influence kao oseltamivir, a podnošljivost mu je vrlo dobra.

5.3 Terapija pandemijske influence

Pandemijski virus A(H1N1) češće uzrokuje teže oblike bolesti s brojnim komplikacijama, u prvom redu primarnu virusnu pneumoniju pa se inhibitori neuraminidaze mnogo češće upotrebljavaju nego u sezonskoj influenci. Relativno često se registrira ARDS (akutni respiratorni distresni sindrom) s potrebom mehaničke ventilacije, a u dijela bolesnika i sa uspješnom primjenom ECMO-postupka (*extracorporeal membrane oxygenation*). (28) To su bili razlozi zbog kojih je FDA 2009. godine odobrila hitnu primjenu oseltamivira u djece mlađe od jedne godine i u trudnica te primjenu intravenskog oblika zanamivira i peramivira. U primjeni protuvirusnih lijekova, odnosno inhibitora neuraminidaze vrijede ista načela kao u liječenju sezonske influence. Pandemijski A(H1N1) virus, za razliku od sezonskog A(H1N1) ne pokazuje rezistenciju na oseltamivir niti na zanamivir, a posve je rezistentan na amantadin i rimantadin. Iako je većina hospitaliziranih bolesnika liječena peroralnom primjenom oseltamivira, intravenska primjena inhibitora neuraminidaze zanamivira i peramivira mnogo je bolji izbor, posebno za vrlo teške bolesnike. Primjena inhibitora neuraminidaze preporučuje se djeci i odraslima s klinički suspektnom ili dokazanom influencom, u hospitaliziranih i u bolesnika s teškom kliničkom slikom bolesti te u imunokompromitiranih i kroničnih bolesnika. (29)

Tablica 11, Preporuke za liječenje influence inhibitorima neuraminidaze. Prema Kuzman & Puljiz (2011), str. 91.

Djeca hospitalizirana zbog influence
Djeca s teškom, kompliciranom ili progresivnom kličkom slikom bolesti
Djeca s visokim rizikom od pojave komplikacija influence: • Mlađi od 2 godine • Kronični bolesnici (plućne, kardiovaskularne, jetrene, bubrežne, neurološke, neuromuskularne, hematološke i metaboličke bolesti uključujući i dijabetes) • Imunokompromitirani bolesnici • Djeca i adolescenti koji se dugotrajno liječe salicilatima

Istraživanja su pokazala da liječenje inhibitorima neuraminidaze (poglavito oseltamivirom) u hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom smanjuje težinu bolesti, pojavu komplikacija i stopu smrtnosti, posebno pri primjeni lijeka u prvih 48 sati od početka bolesti. (30, 31) Za razliku od vrlo visokog postotka rezistencije sezonskog virusa A(H1N1) na oseltamivir, pandemijski virus ima vrlo dobru osjetljivost, a samo katkad su izolirani sojevi rezistentni na oseltamivir, poglavito u imunokompromitiranih bolesnika, ali s dobrom osjetljivošću na zanamivir. (32) No pandemijski je virus redovito rezistentan na amantadin i rimantadin. U nekih imunokompromitiranih bolesnika s pandemijskom influencom zabilježen je povoljniji učinak primjenom dvostruke doze oseltamivira (2x150 mg), kao i u bolesnika sa ptičjom gripom A(H5N1). (33) Također se liječenje provodilo dulje od standardnih pet dana u teških i imunokompromitiranih bolesnika. Međutim nema randomiziranih kliničkih istraživanja pa ni zaključaka o prednosti ovih postupaka, kao ni o kombinaciji različitih protuvirusnih lijekova. Preporuka je da u imunokompromitiranih i drugih bolesnika koji se hospitaliziraju s težim oblikom bolesti, antivirusno liječenje treba početi i kada je prošlo više od 48 sati od početka bolesti. (34)

6. PREVENCIJA

Cijepljenje protiv influence je najbolji način prevencije bolesti. Studije koje su proučavale djecu procijepljenu protiv gripe pokazale su da se učinkovitost cjepiva kreće u rasponu od 50-80%, varira iz godine u godinu te je različita među različitim dobnim i rizičnim skupinama. Savjetodavni odbor za imunizaciju (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) preporučuje da se protiv influence cijepe sva djeca od 6 mjeseci do 18 godina osim ako imaju specifičnu kontraindikaciju za cjepivo. Da bi se zaštitila dojenčad mlađa od 6 mjeseci, koja zbog svoje dobi nisu kandidati za cijepljenje, savjetuje se da se cijepe svi članovi kućanstva i osobe koje dolaze u dodir s tako malim djetetom. Kemoprofilaksa antivirusnim lijekovima je sekundarna mjera prevencije i neadekvatna zamjena za cjepivo. Ona ne interferira s imunosnim odgovorom na inaktivirano cjepivo protiv gripe. (1) Oseltamivir je odobren za profilaksu influence u sve djece, a zanamivir je odobren za profilaksu influence u djece u dobi ≥ 5 godina. (15)

6.1 Trovalentno inaktivirano cjepivo

Tijekom proteklih 50-ak godina vakcinalna zaštita od influence počivala je na trovalentnom inaktiviranom cjepivu, uzgojenom na pilećim embrijima. U početku je cjepivo bilo cjelovirionsko, inaktivirano formalinom. Zbog razmjerno čestih pirogenih reakcija, a nerijetko i reakcija sličnih kratkotrajnoj gripi, razvijena su fragmentirana cjepiva (*split-virus vacccine*), tj. takva koja su sadržavala ne cijeli virion već dijelove viriona s antigenima hemaglutinina (HA) i neuraminidaze (NA) te kasnije i podjedinična cjepiva (*subunit vaccine*) koja se sastoje od jednoobraznih djelića viriona na kojima se nalaze samo H i N-antigeni. Reaktogenost ovih cjepiva bitno je manja od cjelovirionskog, ali je manja i imunogenost. Zbog toga se u ta cjepiva često dodaju adjuvansi. Inaktivirano cjepivo se daje intramuskularno; sadrži mrtve komponente virusa i ne može izazvati bolest. Iako virus influence ima ukupno 8 antigena, fragmentirana i podjedinična cjepiva sadržavaju samo 2 cjelovita antigena, H i N, koji pripadaju trima prevalentnim tipovima influence: tip A (H1N1), tip A (H3N2) i tip B. Primjena trovalentnih cjelovirionskih cjepiva u načelu je kontraindicirana u djece zbog visoke stope lokalnih i sistemskih (febrilnih) nuspojava. Pojavila su se pandemijska cjepiva od raznih proizvođača, u rasponu od cjelostaničnoga do podjediničnoga, dok su suvremena mrtva

trovalentna (sezonska) cjepiva fragmentirana ili podjedinična, a jedna i druga mogu biti neadjuvantirana i adjuvantirana. Primjeri cjepiva koja su bila dostupna zadnjih godina i u Hrvatskoj su navedeni u tablici. (35)

Tablica 12, Cjepiva protiv influence. Prema Richter (2011), str. 111.

Cjepivo	**Vrsta**	**Sastav i sezona**	**Doza hemaglutinina**	**Uzgoj**	**Adjuvans**
Celvapan (Baxter)	Cjelostanično	H1N1/2009.	15 µg	Vero stanice	Nema
Pandemrix (GSK)	Fragmentirano	H1N1/2009.	3,75 µg	Pileći embrij	Skvalen ASO3
Focetria (Novartis)	Podjedinično	H1N1/2009.	7,5 µg	Pileći embrij	Skvalen MF59
Vaxigrip (Sanofi Aventis)	Fragmentirano	Trovalentno 2010/11.	15+15+15 µg	Pileći embrij	Nema
Fluimun (Novartis)	Podjedinično	Trovalentno 2010/11.	15+15+15 µg	Pileći embrij	Nema
Fluad (Novartis)	Podjedinično	Trovalentno 2010/11.	15+15+15 µg	Pileći embrij	Skvalen MF59

Adjuvansima se postiže jači imunosni odgovor pa je po dozi moguće smanjiti količinu unesenog antigena. Međutim adjuvansi pridonose većoj stopi nuspojava (lokalne, febrilne), i to upravo u djece < 6 godina. (36, 37) Celvapan i Pandemrix, dva monovalentna pandemijska cjepiva, registrirana su u Europskoj zajednici bez prethodnih kliničkih studija na djeci. Naknadno istraživanje pokazalo je da je Pandemrix znatno imunogeniji, ali i znatno reaktogeniji: stopa serokonverzije u djece do 3 godine iznosila je 98,2% (Celvapan 80,1%), dok je stopa febrilnih reakcija > 38 °C iznosila 8,9% nakon prve doze i 22,4% nakon druge doze u djece < 5 godina (Celvapan 1,1% i 0%). (38) Osim toga, pojavila se sumnja da je Pandemrix povezan s narkolepsijom, koja se javljala jedanput na 12.000 djece cijepljene u dobi od 4 do 19 godina. (39) U Australiji je, nakon široke primjene trovalentnoga sezonskog

cjepiva Fluvax (fragmentirano neadjuvantirano cjepivo) u odrasloj populaciji, prigodom davanja djeci počevši od dobi od 6 mj. nadalje, došlo do gotovo masovne pojave febrilnih konvulzija, tako da je ispalo kako na svaku preveniranu hospitalizaciju djeteta zbog influence troje druge djece dobije febrilne konvulzije pa je indikacija za dječju dob ograničena na dob > 5 godina. (40) Oba ova primjera pokazuju da djeca mogu izraziti neočekivane reakcije unatoč tomu što je cjepivo vrlo sigurno u odraslih osoba.

6.2 Živo atenuirano cjepivo

Osim njega postoji i druga vrsta cjepiva protiv influence namijenjena za upotrebu kod djece, a to je živo atenuirano cjepivo koje se sastoji od oslabljenog virusa influence i primjenjuje se kao intranazalni sprej. Atenuirano, intranazalno cjepivo opisuje se još i engl. kraticom CAV - *cold adapted vaccine* - zbog toga što je virus prilagođen razmnožavanju na nižoj temperaturi koja vlada u nosnim hodnicima, a nije sposoban propagirati se na centralnoj temperaturi ljudskog tijela. Sadržava iste serotipske sojeve kao sezonsko trovalentno inaktivirano cjepivo. Primjenjuje se intranazalnim raspršivačem. Atenuirano cjepivo učinkovitije je od mrtvoga. U djece starije od 2 godine doseže zaštitnost od 79% u usporedbi sa 65%-tnom zaštitnosti inaktiviranog cjepiva. (41) To se objašnjava imunogeničnošću živog virusa koji snažnije stimulira diferencijaciju memorijskih limfocita i staničnu reakciju na virus. Stanična se reakcija na inaktivirano cjepivo dobije tek onda ako prije cijepljenja već postoje mjerljiva specifična protutijela. (42) Živo se cjepivo ne smije dati djeci mlađoj od 24 mj. jer se unutar 6 tjedana od primjene nerazmjerno učestalo javlja bronhoopstrukcija (3,8% prema 2,1% uz inaktivirano cjepivo), a unutar 6 mj. djeca su, u usporedbi s inaktiviranim cjepivom, bila značajno češće hospitalizirana zbog raznih dijagnoza, no opet najčešće (50%) respiratornih (6,1% prema 2,6%) (43); nadalje, ne smije se dati ni djeci od 2 do 5 godina s astmom ili recidivnim bronhoosptrukcijama; bez obzira na dob, ne smije se dati imunodeficijentnim osobama, osobama s Guillain-Barreovim sindromom uz bilo koje prethodno cijepljenje protiv influence i osobama s rizičnim osnovnim bolestima za komplikacije od influence.

6.3 Četverovalentno cjepivo

Trovalentno cjepivo sadrži dva soja influence A i jedan soj influence B dok četverovalentno cjepivo sadrži još jedan dodatni soj influence B uz prethodno navedene sojeve. I trovalentna i

četverovalentna cjepiva pružaju sličnu zaštitu protiv tri soja koja su im zajednička u sastavu, dok će četverovalentno cjepivo pružiti veći stupanj zaštite, pogotovo ako se njegova dodatna komponenta, soj influence B, podudara sa sojem koji je u toj sezoni influence u optjecaju u populaciji. (44) Postoje dvije vrste četverovalentnih cjepiva koje se primjenjuju u dječjoj populaciji (tablica 13).

Tablica 13, Četverovalentna cjepiva koja se primjenjuju u dječjoj dobi. Modificirano prema Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (2019).

		Četverovalentno inaktivirano cjepivo (QIV)	**Četverovalentno živo atenuirano cjepivo (Q-LAIV)**
Tvorničko ime cjepiva		Fluzone® Quadrivalent Flulaval® Tetra	FluMist® Quadrivalent
Način primjene		Intramuskularna injekcija	Intranazalni sprej
Može li cjepivo uzrokovati bolest?		Ne može, pošto QIV sadrži inaktivirani oblik virusa	Ne može, pošto se virus u cjepivu nalazi u oslabljenom obliku
Koje cjepivo se primjenjuje kod dojenčadi, starije djece i adolescenata?	**6 do 23 mjeseca**	✓	✗
	2 do 17 godina	✓	✓
Kod koga se cjepivo ne bi trebalo primjenjivati?		QIV se ne primjenjuje ako dijete: • Ima manje od 6 mjeseci • Ima u anamnezi anafilaktičku reakciju na prethodnu dozu cjepiva ili bilo koji sastojak cjepiva • U razdoblju od 6 mjeseci nakon prethodnog cjepiva protiv gripe razvije	Q-LAIV se ne primjenjuje ako dijete: • Ima manje od 2 godine • Ima u anamnezi anafilaktičku reakciju na prethodnu dozu cjepiva ili bilo koji sastojak cjepiva • U razdoblju od 6 mjeseci nakon prethodnog cjepiva protiv gripe razvije

	Guillain-Barréov sindrom	Guillain-Barréov sindrom • Ima ozbiljniji oblik astme koji zahtijeva primjenu kortikosteroida u liječenju • Ima oslabljen imunosni sustav zbog bolesti ili terapije
Stanja/bolesti koja zahtijevaju odgodu cijepljenja	• Pacijenti koji imaju akutnu bolest sa ili bez vrućice bi trebali čekati da simptomi prestanu prije nego se cijepe. Međutim, blaži oblici bolesti (npr. prehlada) ne spadaju u tu kategoriju. • Pacijenti sa značajnom kongestijom nosa bi trebali odgoditi cijepljenje Q-LAIV cjepivom dok se kongestija ne razriješi, zbog onemogućenog puta primjene cjepiva. Alternativa je QIV cjepivo. • Trudnicama se ne preporuča Q-LAIV cjepivo, ali za majke dojilje ne postoji kontraindikacija.	

6.4 Nuspojave cijepljenja

Najčešće nuspojave cjepiva su bol na mjestu uboda, crvenilo ili oteklina, a uz živo atenuirano cjepivo spominje se kongestija nosa, zbog načina primjene cjepiva. Inaktivirano i živo atenuirano cjepivo postaju dostupni svake godine krajem ljeta ili početkom jeseni. Sastav cjepiva odražava sojeve influence za koje se očekuje da će cirkulirati naredne sezone. Od sezone 2013./2014., inaktivirana cjepiva su dostupna u trovalentnom i četverovalentnom obliku.

6.5 Doza cjepiva

Mrtva cjepiva primjenjuju se intramuskularno u standardnom volumenu od 0,5 ml. Odraslima i djeci od navršene 3 godine naviše daje se jednaka doza kao za odrasle. Mlađoj se djeci, od 6 do 36 mj., daje polovica doze za odrasle (0,25 ml). Ako se dijete mlađe od 9 godina cijepi prvi put, daju se dvije doze u razmaku od 4 tjedna. Jedino registrirano živo cjepivo jest *Flumist*R; rabi se u Sjevernoj Americi, a u Europi nije registrirano. Indicirano je u dobi od 2 do 49 godina u zdravih osoba, dok je kod trudnica kontraindicirano. (45)

6.6 Zaštitnost cjepiva

Zaštitnost dobro korelira sa serološkim titrom na hemaglutinin. Vrijednost 1:40 smatra se zaštitnom. Hemaglutinin je virusni receptor za molekulu sijalinske kiseline na površini stanica respiratornog epitela. Zaštitni titar protiv hemaglutinina onemogućuje invaziju virusa u unutrašnjost stanice. Samim time onemogućena je potpuna imunosna reakcija na ostale proteine virusa (tzv. heterosuptipska imunost), a koji su, za razliku od hemaglutinina i neuraminidaze, stalniji i manje promjenljivi, tj. više konzervirani od soja do soja. Oni ne izazivaju imunost koja bi bila u stanju spriječiti infekciju, ali imunost na heterosuptipske, konzervirane antigene osigurava blažu sliku bolesti protiv mnogih sojeva koji se signifikantno razlikuju samo u H i N-antigenima. Stoga se postavlja pitanje cijepljenja djece protiv influence. Cijepljenjem se zaštićuju od cirkulirajućih sezonskih sojeva, kao i od pandemijskog soja, ali im se onemogućuje stvaranje šire imunosti protiv heterosuptipskih antigena koji opstaju nepromijenjeni tijekom mnogih godina i osiguravaju blažu kliničku sliku ako dođe do epidemije virusima koji antigenskim driftom promijene specifičnost H i N-antigena. (46) Ondje gdje su na snazi preporuke da se cijepe sva djeca od navršenih 6 mj. dalje (npr. SAD), ovakve spoznaje razlog su za preispitivanje sadašnje prakse i intenzivnije razmišljanje o drugim vrstama cjepiva, npr.široj primjeni atenuiranog cjepiva. (47)

6.7 Nesklad („mismatch“) cijepnih i cirkulirajućih sojeva virusa

Virus influence mijenja se tijekom replikacije tako da se kumuliraju točkaste mutacije u H i N-antigenima (antigenski *drift*) ili se miješaju čitavi segmenti RNK koji kodiraju cijele H i N-antigene različitih virusa s posljedičnim krupnim antigenskim promjenama (antigenski *shift*). Cjepivo mora svake sezone “predviđati”, tj. po serotipskom sastavu pratiti jednu i drugu promjenu. Za to se brinu referentni laboratoriji Svjetske zdravstvene organizacije koja, na temelju izvješća o identifikaciji serotipova i njihovoj prevalenciji, izdaje uputu o serotipskom sastavu cjepiva. Svi proizvođači cjepiva slijede propisani serotipski sastav za sljedeću sezonu. Predviđanje točnog serotipa daleko je od 100%-tne točnosti pa je prosječna zaštitnost trovalentnih cjepiva u djece mlađe od dvije godine, gledano tijekom niza godina, 59%, dok za mlađu djecu nema podataka. (48) Zaštitnost u pojedinoj sezoni ovisi o serotipskom slaganju antigena u cjepivu s antigenima divljeg virusa – uzročnika influence. Budući da se nova cjepiva moraju formulirati svake godine kako bi se podudarala s antigenskim promjenama

sojeva virusa u populaciji, slaba učinkovitost cjepiva protiv influence se već tradicionalno pripisuje neskladu („mismatch“) cjepnih i cirkulirajućih sojeva. Predviđanje antigenske podudarnosti cjepiva se može dodatno zakomplicirati mutacijama virusa stečenima tijekom proizvodnje. Takve mutacije vode do drugog oblika nesklada koji je još jedan od razloga slabije djelotvornosti cjepiva. Poznat je nesklad antigenskog sastava cjepiva u odnosu prema divljim virusima u sezoni 2007.-08., kada su serotipovi A/H3N2 i B bili različiti od više od 2/3 izoliranih virusa te sezone pa je zaštitnost iznosila svega 44%. (49) Posljedično tomu u SAD-u je te sezone zabilježeno povećanje broja umrle djece, s prosječnih 50-ak po sezoni na 83 (prosječne dobi 6,4 godina). (50) Međutim zaštitnost od influence koja odgovara serotipu sadržanom u cjepivu obično je 70-90%. (49) Redovitim cijepljenjem postiže se u cjepljenika, tijekom godina, kumulativna imunost i mreža protutijela različite specifičnosti, koja je dovoljno “sitna”, odnosno, dostatno križno zaštitna da zaustavi širenje infekcije. (51)

6.8 Preporuke za cijepljenje

U SAD-u se preporučuje cijepljenje sve djece počevši od navršenih 6 mj. Osobe s povišenim rizikom jesu sve one starije od 65 godina, djeca mlađa od 5 godina, djeca s neurorazvojnim poremećajima i trudnice (osobito u trećem tromjesečju). Djeca mlađa od 6 mjeseci najslabije su zaštićena od gripe. Zaštitu od gripe toj djeci mogu pružiti samo majčina protutijela prenesena transplacentarno za vrijeme trudnoće (bilo da je majka kao trudnica preboljela gripu ili se cijepila). Stoga je važno cijepiti trudnice, posebice ako u sezoni gripe budu u drugom ili trećem trimestru trudnoće. U novijem radu prikazano je da je cijepljenje trudnica značajno povezano sa smanjenjem rizika od infekcije virusom influence i smanjenjem hospitalizacija zbog influence i bolesti slične influenci (engl. „influenza-like illness“) kod djece u dobi do 6 mjeseci. U dojenčadi čije su majke u trudnoći cijepljene protiv gripe nađena je visoka razina protutijela protiv gripe (od rođenja pa sve do 3 mjeseca života), za razliku od dojenčadi necijepljenih majki.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo preporučuje cijepljenje svih osoba s povećanim rizikom od razvoja komplikacija gripe: osoba starijih od 65 godina ili osoba bez obzira na dob s osnovnom bolesti koja je rizični čimbenik. To su mahom kronične bolesti: kronične bolesti pluća (uključujući astmu), srčane bolesti (osim hipertonije), kronične bubrežne bolesti, kronične bolesti jetre, hematološke, neurološke, neuromuskularne i metaboličke bolesti

(uključujući šećernu bolest), smanjena imunost (imunodeficijencija) zbog bolesti ili zbog uzimanja lijekova, osobe mlađe od 19 godina na trajnoj terapiji salicilatima, radi izbjegavanja mogućeg nastanka Reyova sindroma, osobito (bolesno) pretile osobe, trudnice u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, ukućani djece mlađe od 6 mjeseci s nekom kroničnom bolešću ili osoba s teško oštećenom imunošću. Zbog velike ekspozicije redovito se cijepljenje preporučuje zdravstvenim radnicima. (35)

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof.dr.sc. Goranu Tešoviću, na pomoći i savjetovanju pri pisanju ovog diplomskog rada te na uloženom vremenu i trudu.

Također, hvala svim ostalim doktorima i profesorima, medicinskim sestrama i studentima koji su mi kroz cijeli studij prenosili svoje znanje i iskustva.

Hvala mojim dragim prijateljima i kolegama, predivnim ljudima koji su ispunili ovo razdoblje mog života smijehom i veseljem, koji su uvijek bili tu za mene i zbog kojih bih bez razmišljanja sve ponovno prolazila, svih šest godina fakulteta, bez obzira koliko je na trenutke bio težak i njegov kraj se činio nedostižnim.

I na kraju, najveće hvala od svih je za moju obitelj. Mama, tata i Nikola, bez vas ništa od ovoga ne bi bilo moguće. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene, čak i kad ja nisam vjerovala u sebe, hvala na podršci, riječima ohrabrenja i utjehe te na neizmjernoj ljubavi koju ste mi pružali. Nadam se da sam vas učinila ponosnima.

8. LITERATURA

1. Havers FP, Campbell AJ. Influenza Viruses. U: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. 20.izd. Philadelphia: Elsevier; 2016. Str. 1598-603
2. Harvey RA. Orthomyxoviridae. U: Cornelissen CN, Fisher BD, Harvey RA, ur. Lippincott's Ilustrated Reviews: Microbiology. 3.izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Str. 315-21
3. Rosenthal KS, Pfaller MA. Orthomyxoviruses. U: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, ur. Medical Microbiology. 7.izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. Str. 524-32
4. Cohen YZ, Dolin R. Influenza. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, ur. Harrison's Infectious Diseases. 3.izd. New York: McGraw Hill; 2017. Str. 783-9
5. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:372-5
6. Tešović G, Stemberger L. Komplikacije influence u djece. Medicus. 2011;20(1):39-44
7. Knezović I. Osobitosti influence u djece. Medicus. 2011;20(1):33-8
8. Wilkinson DJ, Buttery JP, Andersen CC. Influenza in the neonatal intensive care unit. J Perinatol. 2006;26:772-6
9. Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD, i sur. Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccine for Prevention of Otitis Media in Children. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:401-49
10. Barišić N. Bolesti živčanog sustava i mišića. U: Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 8.izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 951-1038
11. Glasgow JFT. Reye's Syndrome The Case For a Causal Link with Aspirin. Drug Safety. 2006;26(12):1111-21
12. Overview of Influenza Testing Methods | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2019 [pristupljeno 28.05.2019]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm

13. Influenza Virus Testing Methods | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2019 [pristupljeno 28.05.2019]. Dostupno na https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-testing-methods.htm
14. Puljiz I, Kuzman I. Gripa-uvijek aktualna bolest. Medicus. 2005;14(1):137-46
15. Kuzman I, Puljiz I. Protuvirusni lijekovi i liječenje influence. Medicus. 2011;20(1):87-93
16. Takeda M, Pekosz A, Shuck K i sur. Influenza A virus M2 ion channel activity is essential for efficient replication in tissue culture. J Virol 2002;76:1391-9.
17. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 2000;355:827-35.
18. Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. Drugs 1998;56:537-53.
19. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D i sur. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. Lancet 2006;367:303-13.
20. Williamson JC, Pegram PS. Respiratory distress associated with zanamivir. N Engl J Med 2000;342:661-6.
21. Pollack A. Childhood deaths in Japan bring new look at flu drug. New York Times November 18,2005.
22. Mcclellan K, Perry CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. Drugs 2001;61:263-83.
23. Dutkowski R, Thakrar B, Froleich E i sur. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. Drugs Safety 2003;26:787-801.
24. Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir: an update of its use in influenza. Drugs 2002;62:71-106.
25. Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. Clin Infect Dis 2010;50:620.
26. Yun NE, Linde NS, Zacks MA i sur. Injectable peramivir mitigates disease and promotes survival in ferrets and mice infected with the highly virulent influenza virus, A/Vietnam/1203/04 (H5N1). Virology 2008;374:198-209.
27. Banita S, Arnold CS, Parker CD i sur. Anti-influenza virus activity of peramivir in mice with single intramuscular injection. Antiviral Res 2006;69:39-45.

28. Davies A, Jones D, Gattas D. Extracorporeal membrane oxigenation for ARDS due to 2009 influenza (H1N1). JAMA 2010;303:942.
29. Fiore AE, Fry A, Shay D i sur. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011;60:1-24.
30. Uyeki T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). N Engl J Med 2009;361:e110.
31. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ i sur. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. Clin Infect Dis 2010;50:707-14.
32. Gaur AH, Bagga B, Barmen S i sur. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. N Engl J Med 2010;362:88-9.
33. Kumar D, Morris MI, Kotton CN i sur. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2010;10:18-25.
34. Aoki FY, Boivin G. Influenza virus shedding: excretion patterns and effects of antiviral treatment. J Clin Virol 2009;44:255-61.
35. Richter D. Cijepljenje djece protiv influence. Medicus. 2011;20(1):109-14
36. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A i sur. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:563-71.
37. Walker WT, Faust SN. Monovalent inactivated split-virion AS03-adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) vaccine. Expert Rev. Vaccines 2010;9:1385-98.
38. Waddington CS, Walker WT, Oeser C. i sur. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. BMJ 2010;340.
39. Montastruc JL, Durrieu G, Rascol O. Pandemrix degrees, (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. Vaccine 2011;3:29.
40. Kelly H, Carcione D, Dowse G, Effler P. Quantifying benefits and risks of vaccinating Australian children aged six months to four years with trivalent inactivated seasonal influenza vaccine in 2010. Euro Surveill 2010;15:19661.

41. Jefferson T, Smith S, Demicheli V i sur. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. Lancet 2005; 365:773-80.
42. Guthrie T, Hobbs CGL, Davenport V i sur. Parenteral influenza vaccination influences mucosal and systemic T cell-mediated immunity in healthy adults. J Infect Dis 2004; 190:1927-35.
43. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T i sur. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. N Engl J Med 2007;356:685-96.
44. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care [Internet]. Find.gov.on.ca. 2019 [pristupljeno 28.05.2019]. Available from: http://find.gov.on.ca/index.php?q=influenza+quadrivalent&page=1&owner=moh&lang=EN&Search.x=0&Search.y=0
45. Center for Disease Control (CDC). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR Recomm Rep 2008;57:1-59.
46. Bodewes R, Kreijtz JHCM, Rimmelzwaan GF. Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? Lancet Infect Dis 2009;9:784-8.
47. Heikkinen T, Peltola V. Influenza vaccination of children. Lancet Infect Dis 2009;9:784-8.
48. Jefferson T, Rivetti A, Hardnen A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst. Rev (2), 2008;CD004879.
49. Belongia E, Kieke B, Coleman L i sur. Interim withinseason estimate of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine: Marshfield, Wisconsin, 2007–08 influenza season. MMWR 2008;57:393-8.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza activity: United States and worldwide, 2007–2008 season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:692-7.
51. Bekker A, Chou C, Bernstein HH. Update on universal annual influenza immunization recommendations for children. Curr Opin Pediatr 2009;21:122-6.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19.04.1995. godine u Splitu, gdje sam završila Osnovnu školu Spinut. Srednjoškolsko obrazovanje sam završila u I. gimnaziji u Splitu, istovremeno pohađajući nastavu iz engleskog, talijanskog i španjolskog jezika u školi za strane jezike Centar Znanja.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na katedrama iz fiziologije, imunologije, kliničke propedeutike i pedijatrije.

Na trećoj godini fakulteta položila sam Tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskog vanjskog defibrilatora.

U 8. mjesecu 2017. godine sam provela mjesec dana na studentskoj profesionalnoj razmjeni u medicinskom centru u Houstonu, na odjelu kardiokirurgije i mehaničke potpore cirkulaciji, bolnice Baylor St. Luke's Medical Center.

2018. godine sam dobila dekanovu nagradu za postignut uspjeh u akademskoj godini 2017./2018.

Aktivno govorim engleski jezik te posjedujem osnovno znanje talijanskog i španjolskog jezika.