

# Javnozdravstveni značaj gripe

---

Šokec, Lidija

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Bjelovar University of Applied Sciences / Veleučilište u Bjelovaru**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:144:173519>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-20**



Repository / Repozitorij:

[Digital Repository of Bjelovar University of Applied Sciences](#)



VELEUČILIŠTE U BJELOVARU  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVA

**JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ GRIPE**

Završni rad br. 59/SES/2019

Lidija Šokec

Bjelovar, rujan 2021.



**Veleučilište u Bjelovaru**  
**Trg E. Kvaternika 4, Bjelovar**

## 1. DEFINIRANJE TEME ZAVRŠNOG RADA I POVJERENSTVA

Kandidat: **Šokec Lidija**

Datum: 09.07.2019.

Matični broj: 001287

JMBAG: 0314012414

Kolegij: **HIGIJENA I EPIDEMIOLOGIJA**

Naslov rada (tema): **Javnozdravstveni značaj gripe**

Područje: **Biomedicina i zdravstvo** Polje: **Javno zdravstvo i zdravstvena zaštita**

Grana: **Javno zdravstvo**

Mentor: **doc.dr.sc. Zrinka Puharić** zvanje: **profesor visoke škole**

Članovi Povjerenstva za ocjenjivanje i obranu završnog rada:

1. **mr.sc. Tatjana Badrov, predsjednik**
2. **doc.dr.sc. Zrinka Puharić, mentor**
3. **Đurđica Grabovac, dipl.med.techn., član**

## 2. ZADATAK ZAVRŠNOG RADA BROJ: 59/SES/2019

Studentica će opisati javnozdravstveni značaj gripe istražujući povijest, epidemiologiju, dijagnozu i prevenciju kroz podatke incidencije i prevalencije unutar 5 zadnjih godina u Hrvatskoj te predložiti provodljive javnozdravstvene mjere populacije poput edukacije i cijepljenja.

Zadatak uručen: 09.07.2019.

Mentor: **doc.dr.sc. Zrinka Puharić**



## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojim roditeljima, obitelji i prijateljima na strpljenju, potpori i razumijevanju tijekom studiranja i izrade završnoga rada. Posebna zahvala mentorici, doc.dr.sc. Zrinki Puharić, na pomoći tijekom izrade završnoga rada, na stručnim savjetima i strpljenju.

Zahvaljujem svim predavačima Odjela za sestrinstvo Veleučilišta u Bjelovaru, na prenesenom znanju i vještinama tijekom trogodišnjega preddiplomskoga stručnog studija sestrinstva.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. CILJ RADA.....	2
3. METODE .....	3
4. RASPRAVA.....	4
4.1. Povijest gripe .....	4
4.2. Etiologija gripe .....	6
4.3. Epidemiologija gripe .....	7
4.4. Infekcije virusom gripe kod ljudi .....	8
4.4.1. Sezonska gripa .....	8
4.4.2. Pandemijska gripa .....	8
4.4.3. Zoonotska ili varijantna gripa .....	8
4.5. Gripa kod starijih osoba.....	8
4.5.1. Klinička slika gripe kod starijih osoba.....	9
4.5.2. Komplikacije gripe kod starijih osoba .....	9
4.5.3. Dijagnoza gripe kod starijih osoba .....	10
4.5.4. Liječenje gripe kod starijih osoba .....	10
4.6. Gripa kod djece.....	10
4.6.1. Klinička slika gripe kod djece.....	11
4.6.3. Dijagnoza gripe kod djece .....	11
4.6.4. Liječenje gripe kod djece .....	13
4.7. Gripa u doba Covid-19 virusa .....	13
4.7.1. Perspektiva populacije .....	14
4.7.2. Učinci na kliničku praksu .....	14
4.7.3. Razvoj dijagnostičkih testova .....	15
4.8. Gripa u Hrvatskoj .....	16
4.8.1. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2015./2016. godine .....	16
4.8.2. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2016./2017. godine .....	16
4.8.3. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2017./2018. godine .....	17
4.8.4. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2018./2019. godine .....	18
4.8.5. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2019./2020. godine .....	18
4.9. Važnost prevencije gripe za javno zdravlje .....	19
4.9.1. Ciljevi programa cijepljenja protiv gripe .....	20
4.9.2. Sezonska imunizacija protiv gripe .....	21

4.9.3. Vrste cjepiva .....	22
4.9.4. Strategije za cijepljenje starijih osoba.....	22
4.9.5. Sigurnost cjepiva protiv gripe .....	22
4.9.6. Pобољшanje pripremljenosti za pandemiju gripe.....	23
5. SESTRINSKE DIJAGNOZE KOD OBOLJELIH OD GRIPE .....	24
6. ZAKLJUČAK .....	25
7. LITERATURA.....	26
8. SAŽETAK.....	30
9. SUMMARY .....	31

## 1. UVOD

Novonastalo ili *ponovno pojavljujuće* gripe uzrokovane jednim od virusa influence predstavljaju značajnu globalnu prijetnju javnom zdravlju. Prototipi su virusi gripe koji su glavni uzročnici respiratornih infekcija i smrtnosti ljudi. Virus gripe mogu uzrokovati zoonotske infekcije i prilagoditi se ljudima, što dovodi do stalnoga prijenosa i pojave novih virusa (1). Mehanizmi, pomoću kojih se virusi razvijaju u jednom domaćinu, uzrokuju zoonoznu infekciju i prilagođavaju se novoj vrsti domaćina, ostaju nerazjašnjeni. Infekcije virusom gripe veliki su javnozdravstveni problem i uzrokuju značajan morbiditet i mortalitet u cijelom svijetu. Procjenjuje se da sezonske epidemije virusa gripe uzrokuju 2–5 milijuna slučajeva teških bolesti i do 250.000–500.000 smrtnih slučajeva godišnje u cijelom svijetu (2). Sadašnja cjepiva protiv virusa gripe učinkovita su protumjera protiv infekcije, ali ih je, zbog antigenog pomaka, potrebno mijenjati gotovo svake godine. Ta cjepiva ne štite od novih pandemijskih sojeva, a pravodobna proizvodnja pandemijskih cjepiva ostaje problematična zbog ograničenja trenutačne tehnologije. Nedavno je učinjeno nekoliko poboljšanja kako bi se povećala imunološka zaštita izazvana sezonskim i pandemijskim cjepivima te ubrzala proizvodnja u slučaju pandemije (2). Važno je istaknuti da konstrukti cjepiva, koji induciraju široku ili čak univerzalnu zaštitu od virusa influence, trenutačno su u prekliničkom i kliničkom razvoju (2). Godišnje epidemije sezonske gripe predstavljaju značajan teret za društvo u smislu morbiditeta, mortaliteta, hospitalizacija i izgubljenoga radnoga vremena. Utjecaj gripe ovisi o mješavini izravnih i neizravnih učinaka i nije ju lako procijeniti. Prevencija i ublažavanje gripe ključna su strateška pitanja za javno zdravstvo. Uz HIV, tuberkulozu i infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom, gripa se u cijelom svijetu smatra prioritetom i njezina prevencija zahtijeva temeljito planiranje koje uključuje javni i privatni sektor (3). Danas pregledavamo dostupne dokaze za procjenu utjecaja prevencije gripe na javno zdravlje. Posebno smo usredotočeni na strategije imunizacije budući da je uporaba cjepiva najučinkovitija intervencija, a uključivanje intervencija bez cjepiva uvelike bi proširilo raspravu. Središnji dio rada usredotočen je na europskim iskustvima te prikazu podataka incidencije i prevalencije u Hrvatskoj u posljednjih pet godina.

## **2. CILJ RADA**

Cilj je rada opisati javnozdravstveni značaj gripe istražujući povijest, epidemiologiju, dijagnozu i prevenciju kroz podatke incidencije i prevalencije unutar zadnjih pet godina u Hrvatskoj te predložiti provodljive javnozdravstvene mjere populacije poput edukacije i cijepljenja.



### **3. METODE**

Metode rada uključivale su pregled i proučavanje stručne literature, na hrvatskom i engleskom jeziku, dostupne na internetu te u zdravstvenim i stručnim radovima. Korištene su pouzdane internetske stranice te članci iz stručnih časopisa.

## 4. RASPRAVA

Svake godine, osobito tijekom hladne sezone, mnogi ljudi obole od akutne respiratorne bolesti, odnosno gripe. Ova je bolest lako zarazna, stoga se vrlo brzo širi te često postaje epidemija ili globalna pandemija. Upala dišnih putova i druge tjelesne tegobe, koje nastanu u vrlo kratkom razdoblju, muče pacijenta nekoliko tjedana. Nakon toga, simptomi bolesti obično nestaju onoliko brzo koliko su se pojavili. Sada je poznato da se epidemije gripe pojavljuju često, ali nema redovnih razmaka između tih događaja. Epidemije se mogu razlikovati po svojim posljedicama, ali obično uzrokuju povećanu smrtnost starijih osoba. Postoji mnogo razloga zbog čega upravo ova zarazna bolest izaziva paniku i strah među stanovništvom. Činjenica je kako nitko nije 100% siguran, bez obzira je li poduzeo sve preventivne mjere. Osim toga, česti medijski izvještaji o smrtnim ishodima uzrokovanim komplikacijama influence i rapidnom širenju gripe pridonose nasjedanju laika na neutemeljene hipoteze, promoviranju antivakcijskoga pokreta te dovode u opasnost kako sebe tako i sebi bliske osobe. Široka rasprostranjenost gripe u svim populacijskim skupinama i granice adamantanskih spojeva potaknuli su istraživanje novih pristupa u prevenciji i kontroli gripe. Ovi pomaci, u posljednjih nekoliko godina, zasigurno će izmijeniti naš pristup liječenju i prevenciji gripe. Danas ne postoji 100% učinkovita prevencija protiv gripe. Glavni problem nedovoljne učinkovitosti zaštite je u tome što su protutijela za neutraliziranje virusa inducirana trenutačnim cjepivima blisko specifična za soj i cjepiva se moraju ažurirati svake godine, stoga su razvijeni različiti novi pristupi u pripremi cjepiva s ciljem proširenja spektra njihove učinkovitosti. Ovi pristupi obuhvaćaju korištenje novih adjuvansa kao komponenti inaktiviranih cjepiva, nove tehnike pripreme živih atenuiranih cjepiva (reverzna genetika) i novi dizajn cjepiva usmjeren na konzervirane antigene virusa influence A koji induciraju zaštitni imunitet ne samo protiv virusa influence, koji su antigeno slični (homologni) sojevima cjepiva, ali i protiv heterolognih virusa, čak i različitih podtipova.

### 4.1. Povijest gripe

Gripa je zanimljiva i tajanstvena bolest koja je uzrokovala burnu prošlost, a uzročnik je vrlo nestabilan i brzomutirajući. Prvi njezin opis potječe od Hipokrata, a naziv *influenca* potječe iz Italije (tal. *influenca* = utjecaj) jer se tada smatralo da nastaje pod utjecajem zvijezda i vode (Mlinarić-Galinović, 2013.). Godine 1892. njemački bakteriolog, Richard Pfeiffer, izdvojio je malu štapičastu bakteriju iz nosa pacijenta zaraženoga gripom, tada je mislio da je to uzročnik gripe (Van Epps, 2006.). Iz povijesti epidemija i pandemija gripe, koja se s određenom točnošću može pratiti unatrag posljednjih tristo godina, a s manje sigurnosti prije ovoga vremena, očito je da se epidemije javljaju negdje u svijetu godinama. Godišnje epidemije posljedica su antigenoga

zanošenja; pandemije, koje se javljaju u intervalima od 10 do 50 godina, posljedica su novih podtipova virusa koji su rezultat ponovnoga sortiranja virusa (4). Od 1932. godine, kada je virus gripe prvi put izoliran u laboratoriju, povijest ove infekcije može se zabilježiti i potvrditi laboratorijskom dijagnozom (4). U dva stoljeća prije ovog vremena infekcije se mogu prepoznati po poznatim znakovima i simptomima bolesti te po eksplozivnoj prirodi izbijanja (4). Iako dijeli mnoge simptome s drugim respiratornim infekcijama, gripa se osim toga predstavlja kao nagli početak trodnevne groznice s bolovima u mišićima. Drugo, epidemije se obično javljaju iznenada bez upozorenja, inficirajući veliki postotak ljudi i nestaju nakon nekoliko tjedana ili mjeseci. Epidemije gripe obično se najavljuju povećanjem broja pacijenata u bolnici, pogotovo starijih pacijenata s bronhopneumonijom, osobito povezanom sa *Staphylococcus aureus* te povećanjem broja smrtnih slučajeva, uglavnom kod starijih osoba i onih koji pate od kroničnih bolesti srca i pluća (4). Iz ovih zapažanja, epidemije se mogu bez poteškoća identificirati u povijesnom zapisu iako ta identifikacija postaje manje sigurna ako se ide dalje u prošlost; a upućivanje na gripu može se pronaći u znanstvenim i laičkim publikacijama od 1650. godine (4). Dramatičnije se javljaju pandemije gripe. One se pojavljuju iznenada u određenom geografskom području, raširene po cijelom svijetu inficirajući milijune ljudi i uzrokujući veliki broj smrtnih slučajeva (5). Dokazi o pandemijama također su prisutni u povijesnim zapisima koji uključuju deset vjerojatnih i tri moguće pandemije od 1590. godine (5). S obzirom na gore navedeno, ne čudi što je gripa ostala najviše proučavana od virusa i virusnih bolesti, sve do pojave HIV-a prije dva desetljeća. Unatoč tome, u prošlom je stoljeću malo učinjeno na promjeni obrasca infekcije gripom. Epidemije su uobičajeni godišnji događaji, vremenski i ozbiljno nepredvidivi. Međutim, povijest ukazuje na određene značajke koje čine epidemiju gripe vjerojatnijom. Prvo, epidemije se obično javljaju u zimskim mjesecima kada su karakteristične hladnoća, gužva ljudi i veća vlažnost. U područjima, gdje je karakteristična stalna visoka vlaga, infekcije se mogu pojaviti tijekom cijele godine. Drugo, u novije vrijeme epidemije se često prvi put vide u zemljama istočne ili južne hemisfere, a kasnije se šire u Europu i Sjevernu Ameriku (4). Sjetva zaraze može se dogoditi prije epidemija, nakon čega slijede epidemije kad se pojave optimalni uvjeti. Treće, vjerojatnije je da će se epidemije pojaviti kada se pojavi varijanta virusa koja pokazuje antigenske promjene u odnosu na prethodne sojeve, a protutijela, koja uzajamno reagiraju, stečena prethodnom infekcijom, niska su u postotku pozitivnoga titra (4). Odgovornost za praćenje varijacija virusa ima Svjetska zdravstvena organizacija koja je naručila više od stotinu istraživačkih laboratorija u različitim dijelovima svijeta za praćenje antigenih promjena u zaraženim virusima te učestalost i širenje infekcije. Konkretno, nedavne studije otkrile su složeniju vezu između antigenske evolucije, prirodne selekcije i ponovnoga razvrstavanja nego

što se ranije ostvarivalo (6). Unatoč napretku, ostalo je još mnogo toga za razumjeti o epidemiologiji virusa influence, osobito o procesima koji određuju snažnu sezonalnost virusa (6). Gripa je jedna od najvažnijih zaraznih bolesti čovjeka. Godišnja smrtnost koju uzrokuje gripa samo u Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje se na više od 36 000 dok povremene globalne pandemije mogu zaraziti 20–40% stanovništva u jednoj godini (7). Kao ozloglašeni slučaj, H1N1, pandemija španjolske gripe od 1918. do 1919. godine uzrokovala je vjerojatno 20-50 milijuna smrtnih slučajeva na globalnoj razini što ju je učinilo najrazornijom epidemijom bolesti u ljudskoj povijesti (8). Smatra se jednim od najdramatičnijih događaja u povijesti medicine, a izjave uključuju *najveći medicinski holokaust u povijesti* (8). Ograničenja ovih podataka mogu uključivati neregistriranje, nedostajuće zapise, pogrešnu dijagnozu i nemedicinsku certifikaciju, a mogu se uvelike razlikovati među lokacijama (9). Daljnja istraživanja pokazala su dosljednu reviziju procijenjene globalne smrtnosti od pandemije prema gore, za koju izračun iz 1919. godine iznosi oko 21,5 milijuna (8). U jednom dokumentu iz 1991. godine revidiran je mortalitet u rasponu od 24,7-39,3 milijuna (8), a poznato je da je umrlo 50 milijuna ljudi, možda i više (Taubenberger i Morens, 2006.). Virus iz 1918. godine bio je izuzetno virulentan, a mnoge smrti bila su posljedica sekundarne bakterijske pneumonije (8). Klinička slika u slučaju primarne, virusne pneumonije bila je izuzetno dramatična i dovođila je do smrtnoga ishoda kod mladih, zdravih ljudi za manje od dva dana (8). U manje teškim oblicima, većina bolesnika pokazivala je klasičnu kliničku sliku bolesti koja je trajala 3-5 dana i završavalo potpunim oporavkom (Kilbourne, 2006.). Za razliku od narednih epidemija, većina smrti u pandemiji bila je kod ljudi dobne grupe od 15 do 35 godina, a 99% svih smrti zabilježeno je kod ljudi mlađih od 65 godina (8). Epidemija je i u Hrvatskoj ostavila teške posljedice, iako je rijetko opisivana. Svoj je vrhunac epidemija u Hrvatskoj dosegla krajem ljeta 1918. godine (Hutinec, 2006.) Virus influence H1N1 iz 2009. godine odgovoran je za prvu pandemiju gripe u 21. stoljeću (9). Virus gripe H1N1 iz 2009.godine identificiran je u travnju 2009. godine kao prethodno nepoznati virus H1N1 (9). Virus H1N1 različit je od dosad cirkulirajućega podtipa, koji je uzrokovao prvu pandemiju, svinjsku gripu, nakon više od 40 godina (Mlinarić-Galinović, 2013.). U vremenu od nekoliko mjeseci nakon pojave u Meksiku, zahvatio je više od 290.000 pacijenata i uzrokovao najmanje 3486 smrtnih slučajeva na šest kontinenata (9).

## 4.2. Etiologija gripe

Osim sezonskih epidemija, virusi gripe uzrokuju pandemije u nepravilnim intervalima (10). Gripa je zarazna respiratorna bolest koju kod ljudi uzrokuju virusi influence A i influence B koji pripadaju porodici *Orthomyxoviridae*, dok za virus C je zaseban rod koji nije definitivno

klasificiran (11). Virusi A i B obavijeni su i kuglastoga oblika, a genom sadrži jednolančanu negativnu RNK sačinjenu od 8 segmenata veličine od 890-2341 nukleotida (Gürtler, 2006.). Gripa je segmentirani RNA virus iz obitelji *orthomyxoviridae* koji cirkulira godišnje. Poznato je da gripa A i B uzrokuju bolesti kod ljudi jer virus je segmentirani virus RNK ima sposobnost da u svom genomu napravi manje ili velike promjene, uzrokujući sezonske ili pandemijske epidemije bolesti (12). Diferenciraju se podtipovi influence A prema vrsti hemaglutinina i neuraminidaze koje se nalaze na njihovoj vanjskoj površini (npr. podtipovi H1N1 i H3N2). Na temelju površinskih antigena glikoproteina hemaglutinina i neuraminidaze, virusi influence A dijele se u 16 H i 9 N podtipova (Fouchier, 2005.). Protein hemaglutinina odgovoran je za virusne receptore vezanja s respiratornom epitelnom stanicom domaćina (12). Ovaj površinski protein prolazi kroz česte genetske mutacije koje omogućuju potencijalno cirkuliranje soja (12). Neuraminidaza, također glikoprotein, olakšava oslobađanje viriona iz zaraženih stanica te su ti antigeni nositelji virulencije, odnosno patogenosti virusa (11, 12). Virus gripe godinama izaziva veliki interes javnosti. Dva su razloga tome. Prvi je povezan s karakteristikom virusa da se stalno mijenja i svake se godine pojavljuje kao sasvim novi patogen (13). Drugi, možda i važniji razlog, jest taj što je gripa bolest velikih brojeva pa se smatra da godišnje od gripe oboli u svijetu najmanje 10% stanovništva, a u pandemijskim godinama i više (13). Za čovjeka su važni virus influence A (nositelj je čovjek, svinja, ptice i konj), virus influence B (nositelj je čovjek) i virus influence C (nositelji su čovjek i svinja) (14). Humani virusi influence A i B uzrokuju sezonske (godišnje) gripe dok virus influence C uzrokuje blage infekcije kod ljudi i ne uzrokuje epidemije (14).

### **4.3. Epidemiologija gripe**

Utjecaj gripe prepoznat je stoljećima. Njezina sezonalnost u umjerenoj klimi omogućila je statističke procjene smrtnosti i ozbiljnoga morbiditeta, poput hospitalizacije, bez virusološke identifikacije slučajeva (15). Većina smrtnosti povezanih s gripom javlja se kod starijih osoba, osim u tim skupinama, hospitalizacije protiv gripe javljaju se kod mlađe djece i trudnica. Morbiditet je teže identificirati, a za točne procjene potrebna je laboratorijska potvrda. Mlađi pojedinci imaju najveću učestalost bolesti uzrokovanih svim podvrstama. To je rezultiralo predloženim strategijama za kontrolu zajednice cijepljenjem mlađe populacije (15). Gripa je bolest s brzim širenjem i danas se još jedino ona, od svih infekcija, pojavljuje pandemijski (11). Obično se javlja epidemijski svake zime, a u duljim vremenskim razmacima nastaju pandemije. Način pojavljivanja, težina bolesti i zahvaćenost populacija ovise o tipu virusa, odnosno o njegovoj virulenciji i o stupnju imunosti u populaciji (11). Influenca A je tip koji je

najodgovorniji za izazivanje pandemije zbog velike osjetljivosti na antigenske varijacije. Gripa je vrlo zarazna, a obilježje infekcije je nagao početak groznice, kašalj, zimica ili znoj, mialgije i malaksalost (16). Epidemije uzrokovane virusom influence A javljaju se naglo, vrhunac dosežu za 2-3 tjedna, a obično traju 4-6 tjedana (11). Prvi znak epidemije je najčešće porast broja djece s povišenom temperaturom dok je sljedeći znak, koji upućuje na epidemiju, veliki porast hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom. Gripa se pojavljuje u hladnijem dijelu godine, kod nas obično od prosinca do travnja, dakle, zimi ili u rano proljeće. Virus se prenosi s čovjeka koji ima klinički manifestnu ili latentnu infekciju, izravnim dodiranjem ili posredno kapljičnim aerosolom te preko predmeta (11). Epidemija zahvaća sve dobne skupine iako najčešće i najteže oboljevaju djeca.

## **4.4. Infekcije virusom gripe kod ljudi**

### **4.4.1. Sezonska gripa**

Sezonska bolest uzrokovana cirkulirajućim virusima influence javlja se kod ljudi svake godine. Sve tri vrste (A, B i C) virusa gripe mogu uzrokovati sezonsku bolest.

### **4.4.2. Pandemijska gripa**

Virus gripe tipa A uglavnom je odgovoran za pandemije. Kao rezultat velike antigenske promjene u cirkulirajućim virusima influence, može se pojaviti novi soj na koji populacija nema imunitet. To može rezultirati brzim širenjem gripe s osobe na osobu i pandemijom. Pandemijski virus A (H1N1) uspostavljen je kao virus sezonske gripe kod ljudi.

### **4.4.3. Zoonotska ili varijantna gripa**

Kad virusi životinjske gripe inficiraju svoga prirodnoga životinjskoga domaćina, dobivaju ime po tom domaćinu, poput ptičje gripe, svinjske gripe ili gripe konja. Rijetko se ljudi mogu zaraziti ovim virusima gripe životinja što rezultira blagim do teškim respiratornim oboljenjima.

## **4.5. Gripa kod starijih osoba**

Godišnje virusi gripe izazivaju značajne bolesti kod starijih odraslih osoba, ovisno o virulenciji cirkulirajućega soja, prethodnoj izloženosti cirkulirajućem soju i učinkovitosti cjepiva protiv gripe. Kod starijih odraslih osoba često se javljaju atipično (npr. bez temperature) i s komplikacijama infekcije poput kronične opstruktivne plućne bolesti i egzacerbacija kongestivnog zatajenja srca (12). Metode prevencije uključuju antivirusne lijekove i cjepiva. Trenutačna cjepiva protiv gripe imaju umjerenu učinkovitost za sprječavanje hospitalizacije, ali su licencirana novija imunogena cjepiva namijenjena odraslim osobama starijim od 65 godina

(12). Antivirusni lijekovi koriste se kao pomoćna terapija, ali nisu namijenjeni kao primarna prevencija, osim za rizične bolesnike koji su alergični na cjepivo (17).

#### **4.5.1. Klinička slika gripe kod starijih osoba**

Inkubacija traje kratko, jedan do dva dana ili najdulje tri dana. Bolest nastupa vrlo naglo. Prateći simptomi, koji se javljaju, su visoka temperatura s izraženim općim simptomima (11). Temperatura može biti izrazito visoka, prelazeći i iznad 40°C, osobito u prva tri dana bolesti. Većina bolesnika žali se na jaku glavobolju, zatim mialgije, posebno u nožnim i leđnim mišićima (11). Bolesnici osjećaju potpunu klonulost i nemoć, javlja se gubitak apetita, mučnina, a neki bolesnici su pospani, smeteni i dezorijentirani. Respiratorni simptomi se ne javljaju u prvih nekoliko dana bolesti. Kada se pojave, temperatura pokazuje tendenciju snižavanja. Febrilna faza traje tri do šest dana. Tegobe poput osjećaja stezanja i žarenja u nosu kao i žareća bol iza prsne kosti, dijagnozu gripe čine sigurnijom i točnijom. Nerijetko se pojavljuje i suhi nadraženi kašalj, a kod nekih bolesnika i promuklost (11). Uz ove navedene simptome, obično se pridružuje i konjunktivitis. Tek potkraj akutne faze gripe javlja se hunjavica sa seroznom sekrecijom iz nosa, a suhi kašalj postaje produktivan (11). Izgled sluznice nosa i ždrijela je izrazito crven, ali nema eksudata. Auskultacijski se čuje normalan šum disanja ili oskudni znakovi bronhitisa koji nastaju zbog edema (11). Ovako težak oblik bolesti najčešće se javlja kod onih osoba koje nisu preboljele gripu, odnosno kod onih koji nemaju imunost na određeni tip virusa. Gripa je teška bolest koja je praćena sekundarnim bakterijskim infekcijama, a oporavak je dug i spor.

#### **4.5.2. Komplikacije gripe kod starijih osoba**

Karakteristika gripe kod starijih osoba je visoka učestalost komplikacija upale pluća. Smanjena razina albumina u serumu dobar je pokazatelj rizika od upale pluća nakon preboljele gripe (18). Loša prognoza gripe kod starijih osoba povezana je s velikom učestalošću komplikacija upale pluća. Brojne su komplikacije nakon gripe, koje mogu biti povezane samim virusom influence ili sekundarnim bakterijskim infekcijama (11). Miozitis kao komplikacija je vrlo rijetka, ali bolesnici s akutnim miozitisom imaju izrazitu bolnost zahvaćenih mišića pa obično postaju nepokretni (11). Upala pluća je česta i najteža komplikacija gripe koja se pojavljuje kod 10% bolesnika oboljelih od gripe. Upala je pluća odgovorna za većinu smrtnih slučajeva kod starijih osoba, posebno kod neotpornih i kroničnih bolesnika. Postoje dva osnovna, etiološki i klinički različita oblika upale pluća u influenci (11). Razlikujemo primarnu virusnu pneumoniju koja je uzrokovana samim virusom influence te sekundarna pneumonija nastala zbog superinfekcije različitim bakterijama (11). Pri upali pluća pojavljuju se simptomi poput

produktivnog kašlja, često praćen sukrvavim iskašljajem, otežan ekspirij uz hroptanje, dispneja i cijanoza (11). Uz ove navedene simptome, može se pojaviti i respiratorni distresni sindrom (11).

#### **4.5.3. Dijagnoza gripe kod starijih osoba**

Klinička dijagnoza influence moguća je tek kad se pojave respiratorni simptomi, a potvrđuje se specifičnim virološkim pretragama, izolacijom virusa, utvrđivanjem porasta titra specifičnih protutijela te dokazom antigena. Izolacija je uspješna samo u prva tri dana bolesti (11). Respiratorni sekreti uzimaju se nazofaringealnim obrisom, a uz uzeti iskašljaj moraju se odmah pohraniti u specijalni transportni medij i što prije dostaviti u virološki laboratorij. Za izolaciju je potrebno tri do sedam dana, za tipizaciju potrebno je još dodatnoga vremena (11). Za većinu pacijenata, u ambulantnim uvjetima, dijagnoza se postavlja klinički, a laboratorijska potvrda nije potrebna. Laboratorijsko ispitivanje može biti korisno kod hospitaliziranih pacijenata sa sumnjom na gripu i kod pacijenata kod kojih će potvrđena dijagnoza promijeniti odluke o liječenju (16). Brzi molekularni testovi poželjni su dijagnostički testovi jer su točni i imaju brze rezultate (16). Kompleti za brzu dijagnostiku doprinijeli su boljoj dijagnostici gripe u kliničkoj praksi.

#### **4.5.4. Liječenje gripe kod starijih osoba**

Osnovno liječenje gripe je simptomatsko, uz propisano mirovanje, nadoknade tekućine i elektrolita, uzimanjem antipiretika i antitusika (11). Kod liječenja sekundarnih bakterijskih infekcija koriste se antibiotici, no i dalje nema dokaza da profilaktična primjena antibiotika ima koristi u smanjenu broja i težini bakterijskih superinfekcija. Liječenje antivirusnim lijekovima može se razmotriti ako se pacijent javi unutar 48 sati od početaka simptoma. Korist od liječenja najveća je kada se antivirusna terapija započne unutar 24 sata od početka simptoma (18). Ovi lijekovi smanjuju trajanje bolesti za oko 24 sata kod inače zdravih pacijenata i mogu smanjiti rizik od ozbiljnih komplikacija. Nijedan lijek protiv gripe nije dokazano superiorniji.

### **4.6. Gripa kod djece**

Infekcija gripom uzrokuje značajan teret bolesti svake godine u pedijatrijskoj populaciji diljem svijeta. I zdrava i kronično bolesna djeca mogu naslijediti komplikacije bilo zbog samoga virusa ili sekundarne bakterijske infekcije. Djecu unutar rizičnih skupina treba testirati i liječiti inhibitorima neuraminidaze (18). Imunizacija protiv gripe dobro se podnosi i učinkovita je.

Kod djece gripa je jedan od najčešćih uzroka akutnih respiratornih bolesti i izostanka s nastave. Temeljna načela upravljanja uključuju brzo uvođenje mjera kontrole infekcije, ranu identifikaciju djece s većim rizikom, suportivnu skrb i antivirusne lijekove. Cjepivo i



kemoprofilaksa dvije su najčešće korištene metode za prevenciju gripe u djece. Trenutačno su inaktivirano cjepivo protiv gripe (IIV) i živo atenuirano cjepivo protiv gripe (LAIV) dostupni za upotrebu s dobrom učinkovitošću (19). Bonton za kašalj, uporaba maski za lice i higijena ruku najvažnije su mjere za smanjenje rizika od prijenosa infekcije s osobe na osobu.

#### **4.6.1. Klinička slika gripe kod djece**

Kao i svaku drugu virusnu respiratornu bolest, klinički gripu karakterizira akutna groznica, zimica, curenje iz nosa, kašalj, grlobolja, glavobolja i mialgija (20). Mogu se primijetiti proljev, povraćanje i bol u trbuhu. U nekomplikiranim slučajevima bolest se uglavnom javlja kao blaga bolest gornjih dišnih putova, a febrilna bolest traje tri do četiri dana s povlačenjem bolesti za sedam do deset dana (20). Suhi kašalj, međutim, u nekim slučajevima može trajati dulje. Dojenčad i mala djeca mogu izgledati jako bolesno i otrovno te imati bolest nalik sepsi, upalu pluća ili bronhiolitisu. Iako je opća prognoza za oporavak od gripe dobra, zabilježeni su smrtni slučajevi čak i kod djece bez čimbenika rizika (20). Vjerojatnost smrti veća je u prva tri dana bolesti.

#### **4.6.2. Komplikacije gripe kod djece**

Akutni otitis media, sinusitis, upala pluća i bronhitis česte su komplikacije gripe. Sekundarna bakterijska invazija oštećenoga respiratornoga epitela sa *Streptococcus pneumoniae* ili *Staphylococcus* uglavnom je odgovorna za ove komplikacije (21). Djeca s temeljnom bronhopulmonalnom displazijom, astmom, cističnom fibrozom, srčanim bolestima i neuromišićnim bolestima izložena su većem riziku od teških bolesti i komplikacija. Jedna od vrlo važnih, ali nedovoljno proučenih komplikacija gripe kod djece jest Reyeov sindrom. Češće se dovodi u vezu s virusom influence B nego A (11). Karakteriziran je encefalopatijom koja se javlja zbog edema mozga i masnom degeneracijom jetre (11).

#### **4.6.3. Dijagnoza gripe kod djece**

Dijagnoza gripe obično se postavlja na temelju kliničkih značajki simptoma sličnih gripi bez lokalizacije, osobito ako su epidemiološki povezani sa slučajevima gripe. Rutinska istraživanja mogu pokazati nespecifične hematološke i radiološke promjene, uključujući leukopeniju ili infiltrate/atektazu u nekim slučajevima (22). Laboratorijska potvrda nije potrebna u svim slučajevima. Međutim, to bi trebalo biti učinjeno kod sve djece s teškom bolešću koja zahtijeva hospitalizaciju ili u djece s većim rizikom od komplikacija. Pokazalo se da brza dijagnoza gripe smanjuje nepotrebne testove i antibiotike u pedijatrijskih pacijenata te

omogućuje racionalnu uporabu antivirusnih lijekova, rani otpust s hitnih službi i bolničkih odjela, te odgovarajuće mjere kontrole infekcije (22).

Potvrda gripe može se učiniti na sljedeći način:

1. kultura virusa
2. lančana reakcija polimeraze u stvarnom vremenu (RT-PCR)
3. četverostruki porast neutralizirajućih antitijela specifičnih za virus (22).

Izravno fluorescentno antitijelo ili neizravno fluorescentno bojenje protutijela za detekciju antigena gripe ima ulogu u otkrivanju virusnih antigena u eksfoliranim respiratornim epitelnim stanicama nanesenim na stakalca mikroskopa (23). Imunofluorescencija ima nešto nižu osjetljivost i specifičnost od izolacije virusa u staničnoj kulturi, ali rezultati su dostupni unutar nekoliko sati nakon predaje uzorka, omogućuju procjenu kvalitete uzorka i osjetljiviji su od brzih dijagnostičkih testova. Izvedba i učinkovitost ovih testova uvelike ovise o laboratorijskoj stručnosti i kvaliteti prikupljenoga uzorka (uzorci moraju uključivati stanice respiratornog epitela) (23). Detekcija nukleinske kiseline, odnosno testovi u stvarnom vremenu, (RT-PCR) kombiniraju korake amplifikacije i detekcije, skraćuju vrijeme ispitivanja, smanjuju unakrsnu kontaminaciju i daju pokazatelj virusnoga opterećenja (23). RT-PCR je najčešće korištena metoda molekularne amplifikacije za RNA viruse i smatra se zlatnim standardnim testom za dijagnozu gripe (23). RT-PCR pokazuje veću osjetljivost od virusne kulture, može se koristiti kao potvrdni test i koristan je za brzo razlikovanje vrsta i podtipova gripe (23). RT-PCR je također poželjan test za uzorke dobivene od osoba s poviješću izloženosti životinjama s mogućom bolešću gripe. Niti jedan test nije 100% osjetljiv. Lažno negativni RT-PCR vjerojatno je rjeđi kod djece nego kod odraslih jer je njihovo virusno opterećenje obično veće (23). Respiratorni uzorak za kulturu virusa i RT-PCR može se dobiti iz brisa nazofarinksa/grla ili aspirata dušnika u intubiranih pacijenata, po mogućnosti unutar četiri do pet dana od bolesti (23). Od svih ovih testova, test polimerazne lančane reakcije u stvarnom vremenu (RT-PCR) ostaje glavni oslonac dijagnoze. Prikupljanje i transport uzoraka treba obaviti prema smjernicama. Testovi za otkrivanje antigena temelje se na detekciji virusnih proteina pomoću specifičnih antitijela (22). Najčešće korišteni testovi za dijagnosticiranje gripe su izravna imunofluorescencija (DFA), enzimski imunološki test (EIA), imunokromatografija i fluoroimunski test (22). Jednostavni su za izvođenje i daju rezultate za 10 do 30 minuta. Budući da za brze testove otkrivanja antigena influence potrebno je 10<sup>4</sup> - 10<sup>6</sup> zaraznih čestica gripe za pozitivan rezultat, najbolje se pokazuju kod mladih pedijatrijskih pacijenata koji su *izbacili*

visoke titre virusa (22). Trenutačno dostupni testovi za otkrivanje antigena pokazuju smanjenu osjetljivost (70 – 90% u djece i 40–60% u odraslih) u usporedbi s RT-PCR-om i s virusnom kulturom (22). Osjetljivost različitih testova ovisi o metodi koja se koristi za prikupljanje uzoraka, dobi pacijenta, fazi epidemije i iskustvu osoblja.

#### **4.6.4. Liječenje gripe kod djece**

Jedno od osnovnih načela liječenja je odmah uspostaviti kontrolu infekcije kako bi se smanjilo širenje bolesti u zdravstvu ili kućanstvu. Rano uvođenje antivirusnih lijekova ako je indicirano i druga pomoćna skrb za sprječavanje teških bolesti i komplikacija. Poželjna je rana identifikacija djece s većim rizikom za prevenciju i nadzor bolesti. Svi klinički ili potvrđeni slučajevi gripe, koji zahtijevaju hospitalizaciju, trebaju se liječiti u izolacijskoj sobi. Ako to nije moguće, ti se slučajevi mogu riješiti u dobro prozračenom izolacijskom odjelu s razmakom od kreveta do kreveta od najmanje jednoga metra i osiguravanjem odvojenog materijala i zaliha te odlaganjem otpada. Mogućnosti liječenja prvenstveno ovisi o ozbiljnosti bolesti (24). Djeca s blažom bolešću mogu se liječiti kod kuće uz potpurnu njegu, uključujući odmor, odgovarajući unos tekućine, paracetamol za povišenu temperaturu i mialgiju (24). Aspirin uvijek treba izbjegavati zbog rizika od Reyeovog sindroma. Hospitalizacija i antivirusni lijekovi nisu indicirani kod blage bolesti. Djeca s faktorom rizika ili umjerenom do teškom bolešću ili kojoj je potrebna hospitalizacija liječena su održavanjem hidratacije, oksigenacije, antipiretika i antivirusnih lijekova (24). Treba posumnjati na sekundarnu bakterijsku infekciju ako se primijeti pogoršanje općega stanja, produljena temperatura ili ponavljanje groznice (24). U takvim slučajevima potrebno je koristiti odgovarajuće antibiotike prema bolničkoj politici. Preferira se korištenje kombinacije Ceftriaksona (50 mg/kg/doza, dva puta dnevno) i Vankomicina (15 mg/kg/doza, tri puta dnevno) (24). Većina djece s nekomplikiranom gripom osjeća se bolje do drugoga ili trećega dana bolesti. Antivirusni lijekovi, koji se koriste za liječenje gripe, su Oseltamivir, Zanamivir, Amantadin i Rimantadin (24). Međutim, Oseltamivir je široko dostupan i jednostavan za primjenu. Može se koristiti i za liječenje i za profilaksu. Iako se Oseltamivir općenito dobro podnosi kod djece, mogu se primijetiti mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, epistaksa i osip (24).

#### **4.7. Gripa u doba Covid-19 virusa**

Godišnja epidemija gripe značajno utječe na zdravstvene sustave u svijetu, stupanj morbiditeta i mortaliteta te odražava stupanj genetskoga pomaka ili pomaka u dominantnom soju virusa influence i djelotvornosti i obuhvatu cijepljenja (25). S pandemijom koronavirusa (Covid-19), kliničari se suočavaju s drugim respiratornim virusom povezanim s morbiditetom i

mortalitetom nekoliko puta većim od gripe, dijelom i zbog širenja u imunološki naivnoj populaciji. Prijetnja istodobne epidemije gripe i Covid-19 velika je briga za službenike javnoga zdravstva i kliničare.

#### **4.7.1. Perspektiva populacije**

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus (SARS-CoV-2), virus koji uzrokuje Covid-19 i gripa uvelike su različiti patogeni, ali postoje važna područja preklapanja (26). Oba virusa prvenstveno se prenose respiratornim kapljičnim putem, stoga bi se očekivalo da će usvajanje nefarmakoloških intervencija, poput obaveznih prekrivanja lica u javnosti, zatvaranja škola i prodajnih prostora i ograničenja kretanja, utjecati na učestalost obje infekcije u različitom stupnju (26). Studije su dosljedno pokazale obrazac smanjene učestalosti gripe 2020. godine (od siječnja do svibnja) nakon usvajanja NPI-a u usporedbi s prethodnim sezonama. Sličan trend dogodio se u SAD-u, s brojem oboljenja sličnih gripi 2019. - 2020. godinu. Sezona se smanjila ranije nego što se očekivalo (27). Prilikom tumačenja ovih podataka treba biti oprezan jer su stope testiranja na respiratorne viruse koji nisu SARS-CoV-2 uvelike smanjene tijekom početnoga vala pandemije. Očekivanje da će obrazac smanjenoga prijenosa gripe opstati tijekom sljedeće sezone gripe pretpostavlja stalno pridržavanje nefarmakoloških intervencija (27). Nastavak uporabe zaštitnih maski za lice i ponovno uspostavljanje lokalnih mjera izolacije tijekom razdoblja povećanoga prijenosa mogli bi značajno smanjiti stope infekcije za obje bolesti, no kako se ograničenja kretanja popuštaju, može se očekivati povećanje prijenosa i influence i SARS-CoV-2 (27).

#### **4.7.2. Učinci na kliničku praksu**

Prvo, pristup upravljanju oba virusa je drugačiji. Gripa se može liječiti inhibitorom neuraminidaze ili inhibitorom endonukleaze od kojih niti jedan nema antivirusno djelovanje protiv SARS-CoV-2 (28). Remdesivir je dostupan za liječenje Covid-19 prema odobrenju za hitnu uporabu. Budući da se primjenjuje parenteralno, rezerviran je za hospitalizirane pacijente (28). Također, važno je potvrditi dijagnozu Covid-19 kako bi se potaknulo rano sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima, osobito za pacijente koji mogu imati kontraindikacije za remdesivir (28). Mnogi drugi tretmani za Covid-19 su pod istragom, uključujući oralne antivirusne lijekove koji bi mogli imati važne implikacije na ambulantno liječenje. Drugo, bolest uzrokovana svakim virusom slijedi drugačiji tijek. Pacijenti s gripom obično imaju najteže simptome tijekom prvoga tjedna bolesti, dok pacijenti s Covid-19 mogu doživjeti duže trajanje simptoma s vrhuncem tijekom drugoga ili trećega tjedna bolesti (28). Razlike među virusima mogle bi omogućiti kliničarima da pacijentima pruže anticipativne smjernice o tome kako se očekuje razvoj

simptoma i kako se može pomoći u identifikaciji komplikacija kasnije tijekom bolesti (28). Treće, ispravno prepoznavanje virusa ima važne posljedice na kontrolu infekcije, uključujući odgovarajuće smjernice vezane s izolacijom i karantenom, preporuke za povratak u školu i na posao te identifikaciju slučajeva Covid-19 i praćenje kontakata. Kako počinje sezona respiratornih virusa 2020. godine, svaki pacijent koji ima nespecifična obilježja respiratorne virusne infekcije trebao bi se barem testirati na SARS-CoV-2, što je odmak od prethodne prakse u kojoj su se takvi pacijenti često vodili samo na temelju kliničkih kriterija (28). Dodatni sloj složenosti je u tome što je uočena koinfekcija gripom i SARS-CoV-2 pa pozitivan rezultat za jedan virus ne isključuje infekciju drugim (28). Još nije jasno trebaju li početna ispitivanja uključiti oba virusa ili treba li testiranje na gripu dodati nakon povratka rezultata SARS-CoV-2. Preferirani dijagnostički algoritam ovisit će o tome koji su dijagnostički testovi lokalno dostupni uz pažljivo razmatranje karakteristika ispitivanja, cijene, vremena obrade i problema u lancu opskrbe. Upravljanje pedijatrijskom populacijom može se razlikovati jer postoji nekoliko jedinstvenih karakteristika virusa u djece. Gripa je izvor značajnoga morbiditeta i mortaliteta kod djece, a smatra se da pojedinci u dobi od 5 do 17 godina imaju ključnu ulogu u širenju sezonskih izbijanja gripe (28). Nasuprot tome, putanja bolesti Covid-19 kod djece je tipično blaga. Djeca mogu imati manju vjerojatnost da će biti zaražena ili zaraziti druge. Iako je nadzor nad pedijatrijskim širenjem Covid-19 i dalje važan za usmjeravanje planova za ponovno otvaranje škola i vrtića, očekuje se da će zdravstveni učinci Covid-19 na djecu biti znatno niži nego kod starijih osoba (28).

#### **4.7.3. Razvoj dijagnostičkih testova**

Temelj napora u kontroli pandemije Covid-19 bio je masovni nadzor nad SARS-CoV-2. Povećanje dijagnostičkoga testiranja može se postići potvrđivanjem alternativnih vrsta uzoraka (kao što su brisevi nosa i sline) koji povećavaju lakoću prikupljanja i širenja brze dijagnostike na licu mjesta (28). Oboje bi olakšalo serijsko testiranje, što bi moglo poboljšati otkrivanje slučajeva, čime bi se smanjilo asimptomatsko i presimptomatsko širenje, uporaba osobne zaštitne opreme i trajanje izolacije. Važno je napomenuti da brojni proizvođači modificiraju postojeće testove kako bi omogućili višestruko testiranje influence, SARS-CoV-2 i respiratornoga virusa koristeći jedan test (27). Ovi testovi mogli bi ispuniti važnu potrebu za kliničare koji nastoje učinkovito dijagnosticirati infekciju, istovremeno smanjujući rizik i neugodnosti za pacijente i osoblje. Daljnji rad ostaje na provjeri valjanosti ovih testova za upotrebu sa slinom i za uporabu na licu mjesta.

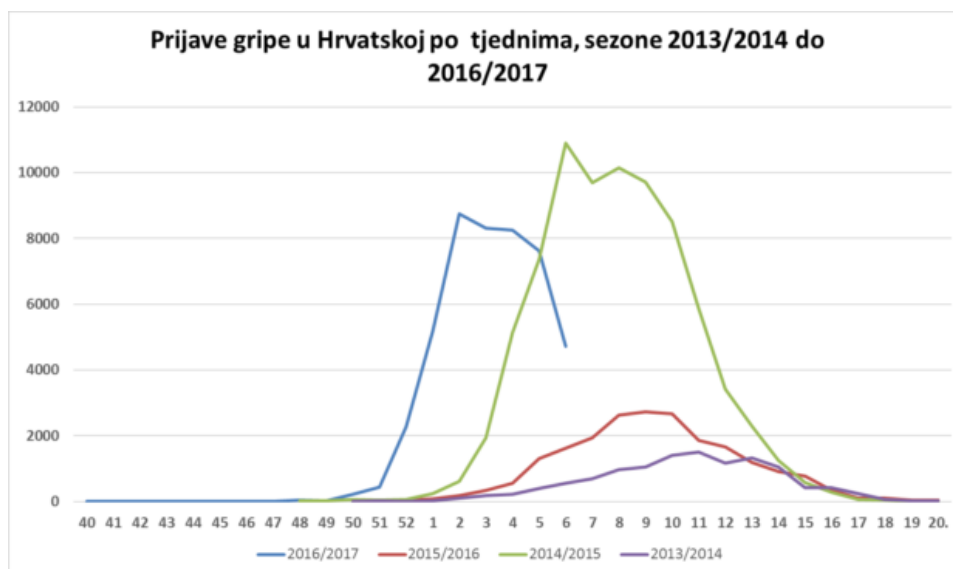
## 4.8. Gripa u Hrvatskoj

### 4.8.1. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2015./2016. godine

Referentni laboratorij za gripu u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo zaprimio je 21. prosinca 2015. godine osam uzoraka sa sumnjom na moguću infekciju virusom influence, u četiri testirana uzorka dokazan je virus influence tipa A (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2016. godine).

### 4.8.2. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2016./2017. godine

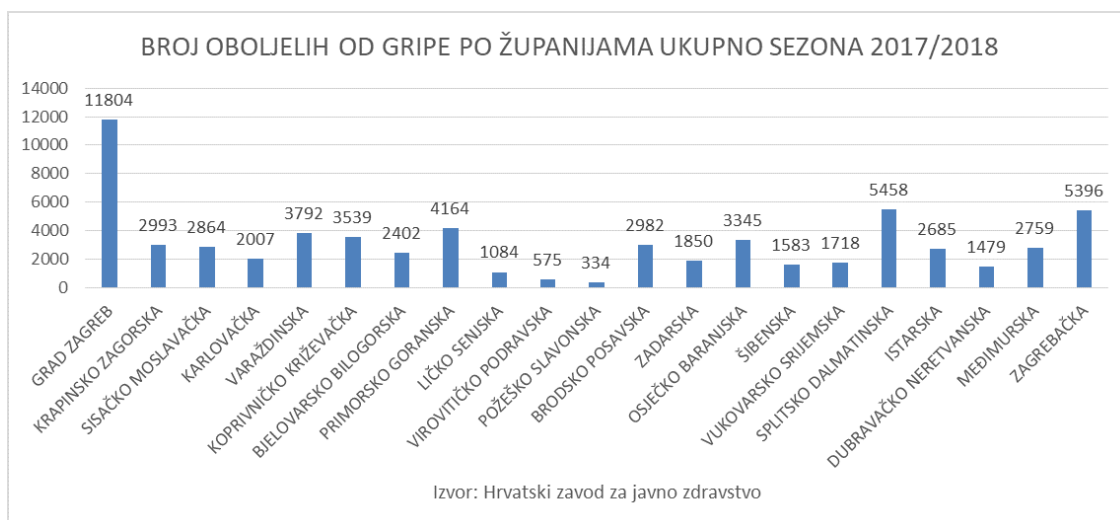
U sezoni 2016./2017. godine gripa je počela oko četiri tjedna ranije nego prethodnih godina. Do početka veljače iz svih krajeva Hrvatske zaprimljene su dojave o povećanom broju oboljelih od gripe, a u laboratoriju za dijagnostiku gripe zaprimljen je velik broj uzoraka i kontinuirano je rastao postotak pozitivnih rezultata u ispitivanim uzorcima. Do sada je putem uobičajenoga sustava prijavljivanja na temelju kliničke slike (sa ili bez laboratorijske potvrde) prijavljeno 45.852 oboljelih od gripe u Hrvatskoj. Najviše je prijava pristiglo iz Grada Zagreba (7.399) i Splitsko-dalmatinske županije (5.674) (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2017). Broj prijava gripe u ovoj i prethodne tri sezone po tjednima, prikazan je na slici 4.8.1.



**Slika 4.8.1.** Prijave gripe u Hrvatskoj po tjednima, sezone 2013./2014. do 2016./2017. godine (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2017.)

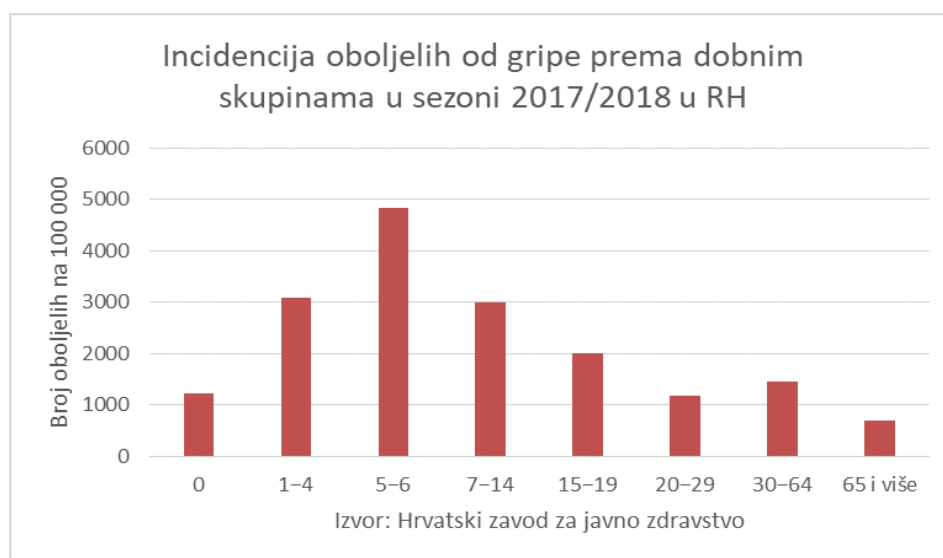
### 4.8.3. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2017./2018. godine

U sezoni 2017./2018. godine u Hrvatskoj je službeno registrirano ukupno 64 813 oboljelih od gripe. Najveći je broj ukupno oboljelih tijekom sezone zabilježen na području Grada Zagreba, Splitsko-dalmatinske i Zagrebačke županije (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2018). Najveći broj ukupno oboljelih po županijama prikazan je na grafikonu 4.8.2.



**Grafikon 4.8.2.** Ukupan broj prijava oboljelih od gripe prema županijama u sezoni 2017./2018. (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2018.)

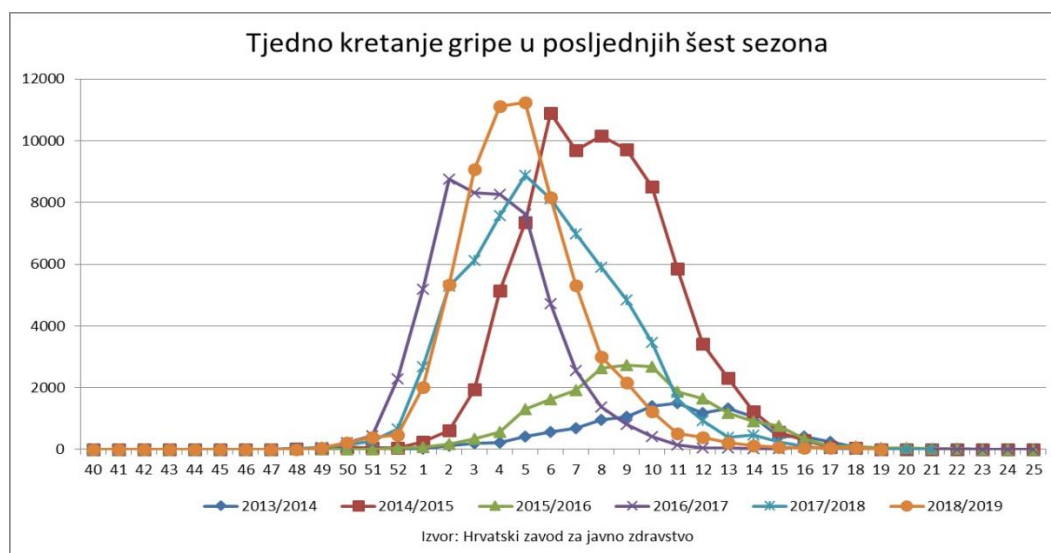
Najveća je incidencija gripe kod djece predškolske i školske dobi, a najmanja kod osoba u dobi od 65 godina i starijih, prikazano u grafikonu 4.8.3.



**Grafikon 4.8.3.** Incidencija oboljelih od gripe prema dobnim skupinama u sezoni 2017./2018. (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2018.)

#### 4.8.4. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2018./2019. godine

U Hrvatskoj je zaključno s 19. svibnja 2019. godine službeno registrirano ukupno 61 206 oboljelih od bolesti slične gripi. Kretanje gripe tijekom ove sezone u usporedbi s prethodnih šest sezona prikazano je na grafikonu 4.8.4.

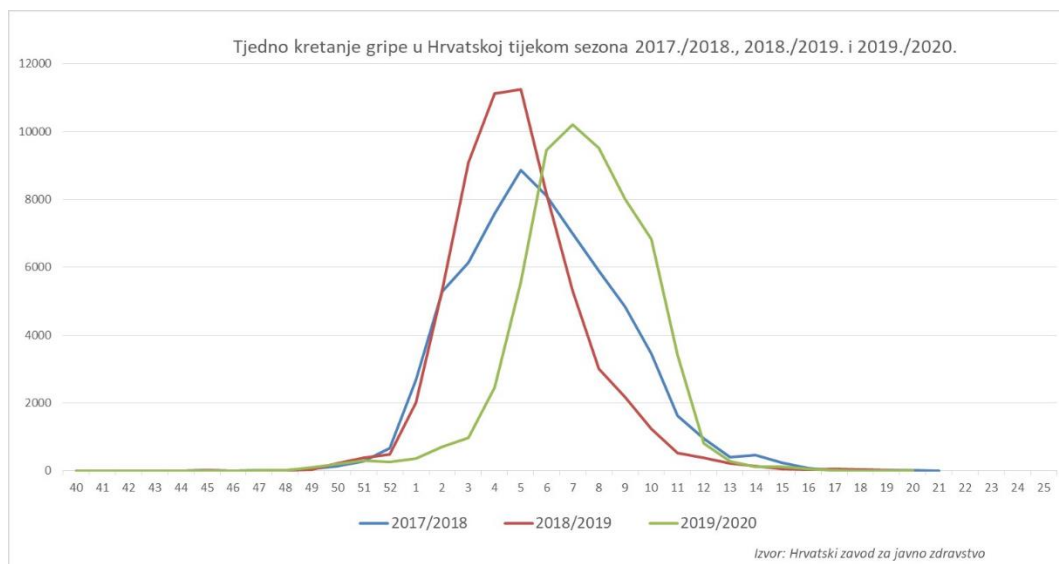


**Grafikon 4.8.4.** Tjedno kretanje prijave gripe tijekom zadnjih šest sezona gripe u Hrvatskoj (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2019.)

#### 4.8.5. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2019./2020. godine

Dana 20. studenoga 2019. godine potvrđen je virus gripe u uzorcima četvero bolesnika u Nacionalnom referentnom laboratoriju Svjetske zdravstvene organizacije za gripu u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2020.). U Hrvatskoj je, zaključno sa 17. svibnja 2020. godine, službeno registrirano ukupno 59 725 oboljelih od gripe, od kojih je 11 prijavljeno tijekom 20. tjedna 2020. godine (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2020.). Na grafikonu 4.8.5. prikaz je tjednoga kretanja gripe u Hrvatskoj u posljednje tri sezone.





**Grafikon 4.8.5.** Tjedno kretanje gripe u Hrvatskoj u posljednje tri sezone. (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2020.)

#### 4.9. Važnost prevencije gripe za javno zdravlje

Godišnje epidemije sezonske (međupandemijske) gripe predstavljaju značajan teret za društvo u smislu morbiditeta, mortaliteta, hospitalizacija i izgubljenoga radnoga vremena (29). Utjecaj gripe ovisi o kombinaciji izravnih i neizravnih učinaka i nije ju lako procijeniti. Ipak, postoji konsenzus u razmatranju prevencije i ublažavanja gripe kao visokih prioriteta za javno zdravstvo (29). Prevencija i ublažavanje gripe ključna su strateška pitanja za javno zdravstvo. Uz HIV, tuberkulozu i infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom, gripa se smatra prioritetom u cijelom svijetu, a njezina prevencija zahtijeva temeljito planiranje koje uključuje javni i privatni sektor (29). Zapravo, procjena utjecaja gripe nije lak zadatak, čak ni u prisutnosti dobrih sustava nadzora, zbog poteškoća u otkrivanju blagih i asimptomatskih infekcija i činjenice da se mnogi teški slučajevi bolesti pojavljuju nespecifično (30). Utjecaj epidemije gripe mješavina je izravnih i neizravnih učinaka kako na javno zdravlje tako i općenito na ekonomiju zemlje. Opterećenje bolešću nastaje zbog vrlo velikoga broja ljudi pogođenih blagom bolešću, zajedno sa znatno manjim, ali još uvijek značajnim brojem teških slučajeva koji zahtijevaju hospitalizaciju, a mogu čak i umrijeti (29). Smrtnost od gripe teško je izmjeriti jer testiranje na gripu ne provodi se rutinski u kliničkoj praksi zato što do trenutka, kada pacijent prerano umre od komplikacija početne infekcije gripom, virus se možda neće moći otkriti čak i ako kliničar razmatra testiranje na njega (30). Ukupna se smrtnost od gripe često procjenjuje pomoću statističkih metoda primijenjenih na vitalne statističke podatke. U Europi se *višak* svih uzroka prerane smrtnosti grubo prati putem mreže EuroMOMO za brojne zemlje; to se izračunava kao ukupan broj

smrtnih slučajeva zabilježenih tijekom epidemija gripe za koje se čini da *premašuju* očekivani broj smrtnih slučajeva u istom razdoblju u odsustvu gripe (30). Složenije procjene izvedene su za pojedine europske zemlje koje su u mogućnosti te dopuštaju istovremeni utjecaj drugih respiratornih infekcija, osobito respiratornoga virusa i razdoblja hladnoga vremena. Opterećenje gripom nije samo povezano sa smrću i invaliditetom. Sposobnost virusa influence utječe na veliki broj ljudi u ograničenom vremenu, obično nekoliko tjedana te može stvoriti snažan pritisak na zdravstvene sustave i javne službe u cjelini (29). Izostanci u školi i na poslu tijekom sezona gripe imaju nepovoljan utjecaj na produktivnost i, u najgorem slučaju, mogu čak poremetiti bitne javne usluge. Na kraju, ali ne i najmanje važno, pandemijski potencijal virusa gripe mora se uzeti u obzir pri procjeni javnozdravstvenoga značaja prevencije sezonske gripe. Uspostavljen je dobar sustav za prepoznavanje teške gripe, cijepljenje protiv rizika i ciljane skupine za sezonsku gripu, jačanje kapaciteta za proizvodnju cjepiva, implementacija sustava praćenja za procjenu sigurnosti i učinkovitosti cjepiva protiv gripe, predstavljaju čvrstu osnovu za svaki plan pripravnosti na pandemiju (31). Općenito, iskustvo pandemije iz 2009. godine bilo je da su sustavi, koji su bili na snazi za sezonsku gripu, radili podnošljivo dobro dok sustavi koji su prvi put uspostavljeni 2009. – 2010. godine nisu (32).

#### **4.9.1. Ciljevi programa cijepljenja protiv gripe**

Glavni je cilj programa prevencije gripe smanjiti utjecaj bolesti povezan s brojem blagih, umjerenih i teških slučajeva. Uklanjanje infekcija ili bolesti nije izvedivo. Poteškoće cijepljenja cijele populacije na godišnjoj razini nameću potrebu temeljitoga određivanja prioriteta s ciljem definiranja odabranih skupina stanovništva (33). Smanjenje broja teških slučajeva pruža dvostruku prednost izbjegavanja patnji ljudi, ali i smanjenje opterećenja zdravstvenoga sustava zbog hospitalizacije. Selektivno cijepljenje za zaštitu najugroženijih osoba poželjan je pristup u Europi kao i u ostatku svijeta. Izuzimajući gore navedene iznimke, starije osobe (65 godina ili starije), vrlo mala djeca (> 6 mjeseci starosti, budući da cjepiva nisu registrirana za uporabu u mlađe dojenčadi) i ona s temeljnim kliničkim stanjima predstavljaju primarnu metu sezonskih strategija cijepljenja (33). Europska istraživanja politika i pokrivenosti koja je proveo VENICE projekt otkrila su da sve zemlje izvjestiteljice preporučuju cijepljenje protiv gripe starijim osobama (obično 65 godina i starijim) i svim osobama starijim od šest mjeseci s kroničnim bolestima (kardiovaskularnim, plućnim, metaboličkim ili bubrežne bolesti ili imunodeficijencije). Međutim, nekoliko zemalja preporučuje cijepljenje zdrave djece, a otprilike jedna trećina zemalja preporučuje cijepljenje trudnica (32). Čak i u zemljama koje preporučuju cijepljenje u trudnoći, nisu dani podatci o obuhvatu cijepljenjem za ovu skupinu stanovništva pa

je teško donijeti zaključke o tome jesu li ove preporuke provedene (32). Cijepljenje trudnica štitilo bi same majke i dojenčad mlađu od 6 mjeseci sprječavajući širenje bolesti s majke na dijete i prijenosom majčinih protutijela (32). Osim gore navedenih rizičnih skupina (onih koje su cijepljene kako bi se smanjio vlastiti rizik od teških bolesti i komplikacija), cijepljenje protiv gripe često se preporučuje drugim populacijskim skupinama, a izraz 'ciljne skupine' zajednički je izraz za te skupine (33). To su odabrane kategorije koje se trebaju cijepiti ili za neizravnu zaštitu rizičnih osoba s kojima mogu biti u kontaktu ili za osiguravanje usluga poput zdravstvene zaštite, sigurnosti, prijevoza tijekom razdoblja gripe. Postoje značajni dokazi iz randomiziranih ispitivanja koji imuniziraju one u bliskom kontaktu s pacijentima s većim rizikom od teške bolesti gdje je manje vjerojatno da će imunizacija biti učinkovita (33). Prema nedavnom istraživanju VENICE, sve zemlje Europske unije preporučuju cijepljenje protiv gripe zdravstvenom osoblju (33).

#### **4.9.2. Sezonska imunizacija protiv gripe**

Infekcije virusom gripe veliki su javnozdravstveni problem i uzrokuju značajan morbiditet i mortalitet u cijelom svijetu. Sadašnja cjepiva protiv virusa gripe učinkovita su protumjera protiv infekcije, ali ih je potrebno mijenjati gotovo svake godine zbog antigenoga pomaka. Ta cjepiva ne štite od novih pandemijskih sojeva, a pravodobna proizvodnja pandemijskih cjepiva ostaje problematična zbog ograničenja trenutne tehnologije (34). Učinjeno je nekoliko poboljšanja kako bi se povećala imunološka zaštita izazvana sezonskim i pandemijskim cjepivima kako bi se ubrzala proizvodnja u slučaju pandemije (34). Ono što je važno, konstrukti cjepiva koji induciraju široku ili čak univerzalnu zaštitu od virusa influence trenutačno su u prekliničkom i kliničkom razvoju (1).

Značajan morbiditet i mortalitet povezan s gripom kod odraslih, u dobi od 65 godina i starijih, potaknuo je ranu preporuku cijepljenja protiv gripe u toj dobnoj skupini, na temelju podataka o učinkovitosti u mlađih odraslih osoba (34). Kasnije su brojne studije pokazale učinkovitost cjepiva kod starijih odraslih osoba, ali čini se da je niža nego u mlađih odraslih osoba. Razvijaju se nova cjepiva s povećanom imunogenošću kako bi se poboljšala zaštita starijih odraslih osoba (34). U međuvremenu, godišnje licencirana cjepiva protiv gripe moraju se primjenjivati godišnje kako bi se spriječilo procijenjenih 90.000 hospitalizacija i 5.000 smrtnih godišnjih slučajeva pripisanih gripu kod odraslih starijih od 65 godina (34).

### **4.9.3. Vrste cjepiva**

Cjepiva protiv virusa influence A i B izumljena su 40-ih godina 20. stoljeća. Ova rana cjepiva, nazvana cjepiva inaktivirana cijelim virusom, nastala su u embrioniranim kokošjim jajima (tehnologija koja i danas prevladava) i sastojala su se od grubo pročišćenoga cijeloga virusa inaktiviranoga formalinom i fenil-živim nitratom (35). Učinak antigenoga drifta zahtijevao je preoblikovanje cjepiva nakon samo dvije godine uporabe, a Svjetska zdravstvena organizacija uskoro je uspostavila mrežu za nadzor gripe za rano otkrivanje drift sojeva (35). Pandemija 1968. godine dovela je do razvoja trovalentnih inaktiviranih cjepiva (TIV) protiv virusa gripe (35). Nadalje, osim inaktiviranih cjepiva protiv gripe (IIV), koriste se i živa atenuirana cjepiva protiv gripe (LAIV). LAIV-i su obično osjetljivi na temperaturu i prilagođeni su hladnoći te će se učinkovito replicirati u gornjim dišnim putovima, ali ne i u donjim dišnim putovima (35). LAIV-i, koji se primjenjuju putem nazalnog spreja, paralelno su razvijeni u Rusiji (licencirano 1980.) i Sjedinjenim Američkim Državama (licencirano 2003.) (35).

### **4.9.4. Strategije za cijepljenje starijih osoba**

Odrasli, stariji od 60 godina, odnosno 65 godina, nerazmjerno pate od sezonske gripe, imaju visoku stopu komplikacija, pogoršanje osnovnih medicinskih komorbiditeta i prekomjernu smrtnost, stoga su starije osobe važan prioritet kampanja imunizacije protiv gripe (36). Nažalost, starije odrasle osobe općenito pokazuju slabiji imunološki odgovor na standardna cjepiva protiv gripe zbog imunogeneze što rezultira suboptimalnom učinkovitošću cjepiva (36). Nužan je razvoj poboljšanih cjepiva koja pojačavaju imunološki odgovor i poboljšavaju učinkovitost važna medicinska potreba. U tu svrhu razvijena su pojačana cjepiva protiv gripe koja su posebno usmjerena na ovu dobnu skupinu i nastoje prevladati inherentna ograničenja imunološkoga odgovora starijih osoba (36). Licencirano visoko dozirano trovalentno cjepivo protiv gripe (hdTIV) koje sadrži četiri puta veći sadržaj antigena od standardnog cjepiva i trovalentno cjepivo protiv gripe s adjuvansom MF59® (aTIV) dokazano su sigurni i dobro podnose uz jačanje imunološkog odgovora (36). Pružateljima zdravstvene zaštite za populaciju starijih odraslih osoba trebalo bi savjetovati da rutinski koriste ta pojačana cjepiva protiv gripe u sezonskim kampanjama imunizacije kako bi osigurali poboljšani imunitet protiv gripe i njezinih posljedica u ovoj posebno osjetljivoj dobnoj skupini.

### **4.9.5. Sigurnost cjepiva protiv gripe**

Praćenje sigurnosti cjepiva u Europi održava se spontanom prijavljivanjem bilo kojeg štetnoga događaja nakon imunizacije od strane liječnika, ljekarnika, medicinske sestre, pacijenta ili roditelja Nacionalnoj regulatornoj agenciji/Institutu za javno zdravstvo na nacionalnoj razini

(37). Teške i neuobičajene nuspojave tada treba prijaviti Europskoj agenciji za lijekove radi validacije i upravljanja rizikom ako je potrebno (37). Najčešći nuspojave prijavljene nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivima protiv sezonske gripe su lokalne reakcije na mjestu ubrizgavanja, poput boli, crvenila i otekline (15–20% cijepljenih) (37). Te su reakcije općenito blage, rijetko ometaju dnevne aktivnosti i obično nestaju za <2 dana bez liječenja. Sistemski događaji koji se mogu pojaviti nakon cijepljenja protiv gripe mogu, ali i ne moraju biti uzrokovani cjepivom. Najčešće sustavne reakcije uključuju groznicu, malaksalost, mialgiju, artralgiiju i glavobolju (37). Ove su se reakcije javljale mnogo rjeđe od lokalnih reakcija i najčešće pogađaju osobe koje nisu bile prethodno izložene antigenima virusa influence u cjepivu (npr. mala djeca). Kod odraslih je stopa sistemskih događaja slična nakon inaktiviranoga cjepiva protiv gripe i nakon placebo cjepiva. Neki ljudi imaju simptome koji se vide i kod infekcije gripom, međutim inaktivirana cjepiva protiv gripe ne mogu uzrokovati bolest (37). Komponente cjepiva rijetko mogu uzrokovati istinske alergijske reakcije koje se nazivaju i neposredne reakcije preosjetljivosti, kod određenih primatelja. Simptomi neposredne preosjetljivosti kreću se od blage urtikarije (koprivnjača) i angioedema (oteklina ispod kože) do anafilaksije. Cjepivo je sigurno za trudnice. Nijedna studija nije pokazala povećan rizik od majčinskih komplikacija ili nepovoljnih ishoda fetusa povezanih s inaktiviranim cjepivom protiv gripe (37).

#### **4.9.6. Pобољшanje pripremljenosti za pandemiju gripe**

Trenutačno postoje dva velika problema vezana s cjepivima protiv pandemijske influence koja se moraju riješiti. Prvi je zaostatak između identifikacije pandemijskoga virusa i razvoja i distribucije cjepiva (38). Kad se identificira novi pandemijski virus, potrebni su mjeseci za razvoj, testiranje, distribuciju i primjenu novog cjepiva (38). Nakon cijepljenja pojedinca potrebna su dodatna 2-3 tjedna dok se ne uspostavi zaštitni imunološki odgovor. Oštar primjer ovog problema je situacija 2009. godine, kada je većina pandemijskoga cjepiva protiv H1N1 distribuirana tek nakon što je drugi val pandemije pogodio stanovništvo (38). Drugo je pitanje niska imunogenost. Na primjer, trenutačna cjepiva kandidata za pandemiju protiv H5N1 i H7N9 induciraju relativno slab imunološki odgovor mjereno tradicionalnim korelatom zaštite, titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) (39). Raspravlja se o uzroku ove niske imunogenosti, a razvijaju se formulacije cjepiva i režimi za prevladavanje ovog problema, stoga je razvoj cjepiva za sojeve virusa influence s pandemijskim potencijalom opravdan kako bi se poboljšala naša pripremljenost za pandemiju (39). Brza proizvodnja cjepiva kao odgovor na novi soj virusa pandemijske influence ključna je za smanjenje globalnog morbiditeta i mortaliteta (38). Posljednjih godina opisano je nekoliko novih tehnologija koje poboljšavaju proces proizvodnje

cjepiva. Korištenje staničnih supstrata moglo bi učiniti proizvodnju cjepiva protiv virusa influence neovisnom o globalnoj opskrbi jajašcima embrija i omogućiti jednostavno povećanje procesa. Nekoliko staničnih linija, uključujući stanice bubrega pasa Madin – Darbey, stanice Vero (afrički zeleni majmun) i stanice Per C6 (ljudi), testirane su i uspostavljene za proizvodnju cjepiva protiv virusa influence (39). Osim toga, nove tehnologije sinteze gena u kombinaciji s obrnutom genetikom virusa influence sada omogućuju generiranje prilagođenih sojeva sjemena u vrlo kratkim vremenskim okvirima (39).

## **5. SESTRINSKE DIJAGNOZE KOD OBOLJELIH OD GRIPE**

### **1. Hipertermija u svezi s infekcijom virusa influence**

- Vodeća obilježja: povišena tjelesna temperatura, topla i crvena koža, ubrzano disanje, tresavica, zimica, ubrzan puls, dehidracija, promjene krvnog tlaka i tjelesne temperature, glavobolja, vrtoglavica, konvulzije, pojačano znojenje, gubitak apetita, pojačana žeđ.
- Ciljevi:
  - tijekom hospitalizacije neće doći do komplikacija povišene tjelesne temperature
  - tijekom hospitalizacije aksilarno mjerena tjelesna temperatura neće prelaziti 38,5°C
- Intervencije:
  - izmjeriti tjelesnu temperaturu sat vremena po primijenjenoj intervenciji
  - informirati liječnika o svakoj promjeni tjelesne temperature
  - pratiti promjene pacijentovoga stanja
  - mjeriti tlak, puls i disanje svakih 4 - 6 sati ili prema potrebi
  - primijeniti ordinirane antipiretike i fizikalne metode snižavanja tjelesne temperature
  - poticati pacijenta na unos tekućine (40).

## 6. ZAKLJUČAK

Unatoč brzom napretku u područjima dijagnostike, liječenja i razvoja cjepiva protiv virusa influence, stanovništvo je i dalje osjetljivo na istovremene epidemije gripe. Ljestvica morbiditeta i mortaliteta bit će izravno povezana sa snagom odgovora javnoga zdravstva koje mora naglasiti važnost dva trenutačno najučinkovitija alata za sprječavanje infekcija: široko rasprostranjenu primjenu sezonskoga cijepljenja protiv gripe i očuvanje nefarmakoloških intervencija dok se ne postigne imunitet zajednice učinkovitim cjepivom protiv gripe i/ili prirodnom infekcijom.

Kao kliničari i članovi lokalnih zajednica, liječnici i drugi zdravstveni djelatnici trebali bi promicati ove važne intervencije i ostati fleksibilni u pristupu dijagnostici u ovim izazovnim vremenima bez presedana.

## 7. LITERATURA

1. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Mar;14(3):167-82.
2. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe.* 2010 Jun 25;7(6):440-51.
3. Carrillo-Santistevan P, Ciancio BC, Nicoll A, Lopalco PL. The importance of influenza prevention for public health. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jan;8(1):89-95.
4. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001 Oct;91(4):572-9.
5. Yao Yu, Hai-Juan Qin, Xiao-Xiao Shi, Jia-Qi Song, Jia-Ping Zhou, Peng Yu, Zhen-Chuan Fan, Ming Zhong, Yang Yang, Thiosialoside-decorated polymers use a two-step mechanism to inhibit both early and late stages of influenza virus infection, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2020).
6. Nelson MI, Holmes EC. The evolution of epidemic influenza. *Nat Rev Genet.* 2007 Mar;8(3):196-205.
7. Taubenberger, J. K., Reid, A. H., Janczewski, T. A. & Fanning, T. G. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1857–1859 (2001).
8. Johnson, N. P. A. S. & Mueller, J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–20 'Spanish' influenza epidemic. *Bull. Hist. Med.* 76, 105–115 (2002).
9. Swedish KA, Conenello G, Factor SH. First Season of 2009 H1N1 Influenza. *Mt Sinai J Med.* 2010 Jan-Feb;77(1)
10. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Mar;14(3):167-82.
11. Begovac J., Božinović D., Lisić M., Barišić B., Schonwald S. *Infektologija*. Zagreb: Profil International, 2006.
12. Talbot HK. Influenza in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Dec;31(4):757-766.
13. Draženović V. *Knjiga o gripi*. Zagreb: LUK, d.o.o.; 2006.
14. Cvetinić Ž. *Bolesti koje su mijenjale svijet*. Zagreb: Medicinska naklada, 2019.



15. Monto AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine*. 2008 Sep 12;26 Suppl 4:D45-8
16. Gaitonde DY, Moore FC, Morgan MK. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15;100(12):751-758.
17. Sandhu SK, Mossad SB. Influenza in the older adult. Indications for the use of vaccine and antiviral therapy. *Geriatrics*. 2001 Jan;56(1):43-4, 47-8, 51.
18. Kumar V. Influenza in Children. *Indian J Pediatr*. 2017 Feb;84(2):139-143.
19. Pediatric influenza: Practice essentials, background, pathophysiology. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/972269overview#a7>. (30.09.2021.)
20. Parakh A, Kumar A, Kumar V, Dutta AK, Khare S. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1): an experience from a tertiary care center in north India. *Indian J Pediatr*. 2010;77:981–5.
21. Wrigth PF. Influenza viruses. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme, Schor N, Behrman R, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. chp: 250.
22. Rodrigo C, Méndez M. Clinical and laboratory diagnosis of influenza. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jan;8(1):29-33.
23. Guidelines for sample collection and handling of human clinical samples for laboratory diagnosis of H1N1 influenza. National Institute of Communicable Diseases. Dostupno na: <http://www.mohfw.nic.in/WriteReadData/1892s/5718778857Guidelines%20for%20Sample%20Collection.pdf> (30.09.2021.)
24. Wrigth PF. Influenza viruses. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme, Schor N, Behrman R, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. chp: 250.
25. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-675.
26. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1339-1441.
27. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong. *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e279-e288.

28. Li X, Xu W, Dozier M, et al. The role of children in transmission of SARS-CoV-2. *J Glob Health*. 2020;10(1):011101
29. Factsheet for professionals on seasonal influenza. European Centre for disease prevention and control (ECDC). Dostupno na: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/basic\\_facts/Pages/factsheet\\_professionals\\_seasonal\\_influenza.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx) (02.10.2021.)
30. Sprenger MJ, Mulder P, Beyer W, Van Strik R, Masurel N. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989. *Int J Epidemiol* 1993; 22:334 - 40;
31. Priority risk groups for influenza vaccination. ECDC guidance. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dostupno na: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0808\\_GUI\\_Priority\\_Risk\\_Groups\\_for\\_Influenza\\_Vaccination.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0808_GUI_Priority_Risk_Groups_for_Influenza_Vaccination.pdf) (02.10.2021.)
32. Naleway AL, Wendy J, Smith WJ, Mullooly John P. Delivering Influenza Vaccine to Pregnant Women. *Epidemiol Rev* 2006; 28:47 – 53.
33. National Seasonal Influenza Vaccination Survey in Europe. 2007/2008 Influenza season Collaboration between VENICE project and ECDC VENICE II July - October 2009. O'Flanagan D, Cotter S, Mereckiene J. Dostupno na: [http://venice.cineca.org/Final\\_2009\\_Seasonal\\_Influenza\\_Vaccination\\_Survey\\_in\\_Europe\\_1.0.pdf](http://venice.cineca.org/Final_2009_Seasonal_Influenza_Vaccination_Survey_in_Europe_1.0.pdf) (02.10.2021.)
34. Talbot HK, Libster R, Edwards KM. Influenza vaccination for older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jan;8(1):96-101.
35. Francis, T., Salk, J. E., Pearson, H. E. & Brown, P. N. Protective effect of vaccination against induced influenza A. *J. Clin. Invest.* 24, 536–546 (1945).
36. Schaffner W, van Buynder P, McNeil S, Osterhaus ADME. Seasonal influenza immunisation: Strategies for older adults. *Int J Clin Pract*. 2018 Oct;72(10):e13249.
37. Carrillo-Santistevé P, Ciancio BC, Nicoll A, Lopalco PL. The importance of influenza prevention for public health. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jan;8(1):89-95.
38. Kistner, O. et al. Cell culture (Vero) derived whole virus (H5N1) vaccine based on wild-type virus strain induces cross-protective immune responses. *Vaccine* 25, 6028–6036 (2007).

39. Dormitzer, P. R. Rapid production of synthetic influenza vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 386, 237–273 (2015).
40. Hrvatska komora medicinskih sestara. *Sestrinske dijagnoze*. Zagreb: Naklada slap, 2011.

## 8. SAŽETAK

Sezonska je gripa ozbiljna respiratorna bolest koja uzrokuje godišnje svjetske epidemije sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Pandemije gripe javljaju se svakih 40 godina i mogu nositi veći teret bolesti i smrti od sezonske gripe. I sezonska i pandemijska gripa imaju duboke ekonomske posljedice. Kombinacija trenutne učinkovitosti cjepiva i virusnih antigenih pomaka zahtijeva godišnje cijepljenje. Nove proizvodne tehnologije u razvoju cjepiva protiv gripe koriste staničnu kulturu i rekombinantne tehnike. Oboje omogućuje brže stvaranje i proizvodnju cjepiva. U posljednjih pet godina započele su brze i vrlo kreativne aktivnosti u istraživanju i razvoju cjepiva protiv gripe. Nove tehnologije cjepiva i strategije cijepljenja rješavaju potrebu za održivim alternativama metodama i poboljšanom učinkovitošću. Trenutačno postoje problemi neoptimalne učinkovitosti i potreba za godišnjom imunizacijom. Očigledna je potreba za učinkovitijim cjepivima i poboljšanim strategijama cijepljenja kako bi se imunizacija olakšala pružateljima usluga i pacijentima. Ublažavanje ove ozbiljne godišnje prijetnje zdravlju ostaje važan prioritet javnoga zdravlja.

**Ključne riječi:** gripa, cjepivo, nove tehnologije, imunizacija

## **9. SUMMARY**

Seasonal influenza is a serious respiratory illness that causes annual worldwide epidemics resulting in significant morbidity and mortality. Influenza pandemics occur about every 40 yrs, and may carry a greater burden of illness and death than seasonal influenza. Both seasonal influenza and pandemic influenza have profound economic consequences. The combination of current vaccine efficacy and viral antigenic drifts and shifts necessitates annual vaccination. New manufacturing technologies in influenza vaccine development employ cell culture and recombinant techniques. Both allow more rapid vaccine creation and production. In the past 5 years, brisk, highly creative activity in influenza vaccine research and development has begun. New vaccine technologies and vaccination strategies are addressing the need for viable alternatives methods and improved efficacy. At present, stubborn problems of sub-optimal efficacy and the need for annual immunization persist. There is an obvious need for more efficacious vaccines and improved vaccination strategies to make immunization easier for providers and patients. Mitigating this serious annual health threat remains an important public health priority.

**Key words:** influenza, vaccination, new technologies, immunization

## IZJAVA O AUTORSTVU ZAVRŠNOG RADA

Pod punom odgovornošću izjavljujem da sam ovaj rad izradio/la samostalno, poštujući načela akademske čestitosti, pravila struke te pravila i norme standardnog hrvatskog jezika. Rad je moje autorsko djelo i svi su preuzeti citati i parafraze u njemu primjereno označeni.

Mjesto i datum	Ime i prezime studenta/ice	Potpis studenta/ice
U Bjelovaru, <u>07.10.2021.</u>	LIDIJA ŠOKEC	Šokec Lidija

Prema Odluci Veleučilišta u Bjelovaru, a u skladu sa Zakonom o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, elektroničke inačice završnih radova studenata Veleučilišta u Bjelovaru bit će pohranjene i javno dostupne u internetskoj bazi Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu. Ukoliko ste suglasni da tekst Vašeg završnog rada u cijelosti bude javno objavljen, molimo Vas da to potvrdite potpisom.

Suglasnost za objavljivanje elektroničke inačice završnog rada u javno dostupnom nacionalnom repozitoriju

LIDIJA ŠOKEC

*ime i prezime studenta/ice*

Dajem suglasnost da se radi promicanja otvorenog i slobodnog pristupa znanju i informacijama cjeloviti tekst mojeg završnog rada pohrani u repozitorij Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu i time učini javno dostupnim.

Svojim potpisom potvrđujem istovjetnost tiskane i elektroničke inačice završnog rada.

U Bjelovaru, 07. 10. 2021.

Šokec Lidija  
*potpis studenta/ice*