

Stavovi i znanja trudnica o cijepljenju protiv gripe i njihova procijepljenost u gradu Splitu

Caktaš, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:807698>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Caktaš

**STAVOVI I ZNANJA TRUDNICA O CIJEPLJENJU PROTIV GRIPE I NJIHOVA
PROCIJEPLJENOST U GRADU SPLITU**

Diplomski rad

Akadska godina: 2019./2020.

Mentorica:

izv. prof. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević, dr. med.

Split, srpanj 2020.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Caktaš

**STAVOVI I ZNANJA TRUDNICA O CIJEPLJENJU PROTIV GRIPE I NJIHOVA
PROCIJEPLJENOST U GRADU SPLITU**

Diplomski rad

Akadska godina: 2019./2020.

Mentorica:

izv. prof. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević, dr. med.

Split, srpanj 2020.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Gripa..... | 1 |
| 1.1.1 Povijest..... | 1 |
| 1.1.2 Virusologija..... | 1 |
| 1.1.3 Epidemiologija | 4 |
| 1.1.4 Patofiziologija | 7 |
| 1.1.5 Klinička slika..... | 8 |
| 1.1.6 Komplikacije | 8 |
| 1.1.7 Dijagnoza..... | 9 |
| 1.1.8 Liječenje | 10 |
| 1.1.9 Rizične skupine | 11 |
| 1.1.10 Gripa u trudnica..... | 11 |
| 1.2 Cijepljenje protiv gripe..... | 13 |
| 1.2.1 Povijest..... | 13 |
| 1.2.2 Kontraindikacije | 16 |
| 1.2.3 Sigurnost cjepiva..... | 16 |
| 1.2.4 Cijepljenje trudnica | 17 |
| 1.2.5 Utjecaj cijepljenja na novorođenče | 18 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA..... | 19 |
| 2.1 Ciljevi istraživanja:..... | 20 |
| 2.2 Hipoteze: | 20 |
| 3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA | 21 |
| 3.1 Ustroj i protokol istraživanja | 22 |
| 3.2 Ispitanici | 22 |
| 3.3 Metode prikupljanja i obrade podataka | 22 |
| 3.4 Uzorak ispitanika..... | 23 |
| 3.5 Statistička obrada podataka | 23 |
| 4. REZULTATI..... | 24 |
| 4.1 Sociodemografska obilježja i karakteristike trudnoće ispitanica..... | 25 |
| 4.2 Procijepljenost trudnica protiv gripe na području grada Splita | 26 |
| 4.3 Znanje i stavovi trudnica o gripi i cijepljenju protiv gripe | 28 |
| 4.4 Usporedba znanja i stavova o gripi i cijepljenju protiv gripe po dobi i stupnju obrazovanja | 30 |
| 4.5 Stavovi trudnica o razlozima za cijepljenje protiv gripe i necijepljenje..... | 35 |
| 4.6 Izvori informacija o cijepljenju protiv gripe..... | 36 |
| 5. RASPRAVA..... | 38 |
| 6. ZAKLJUČAK | 42 |

| | | |
|-----|---------------------------------|----|
| 7. | POPIS CITIRANE LITERATURE | 44 |
| 8. | SAŽETAK | 51 |
| 9. | SUMMARY | 53 |
| 10. | ŽIVOTOPIS | 55 |

Zahvala

*Zahvaljujem mentorici na pomoći i strpljenju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.
Zahvaljujem svojim roditeljima i sestrama na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom fakulteta, kao i svojim prijateljima.*

POPIS OZNAKA I KRATICA

RNA – ribonucleic acid (ribonukleinska kiselina)

DNA – deoxyribonucleic acid (deoksiribonukleinska kiselina)

HA - hemaglutinin

NA – neuraminidaza

PA – polimeraza acidična podjedinica

PB1/PB2 – polimeraza bazična podjedinica

M1 – matriks protein

M2 – ionski kanal

BM2 – ionski kanal

NP - nukleoprotein

NS1/NS2 – nestrukturni protein

WHO – World Health Organization (Svjetska zdravstvena organizacija)

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control (Europski centar za spriječavanje i kontrolu bolesti)

ARDS – acute respiratory distress syndrome (akutni respiratorni distress sindrom)

BMI – Body Mass Index (indeks tjelesne mase)

HIV – human immunodeficiency virus (virus humane imunodeficijencije)

RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction

RIDTs - rapid influenza diagnostic tests (brzi influenza dijagnostički testovi)

DFA - direct fluorescent antibody test (direktni imunofluorescentni test)

IFA - indirect fluorescent antibody test (indirektni imunofluorescentni test)

VAERS - Vaccine Adverse Event Reporting System

1. UVOD

Gripa je akutna virusna infekcija respiratornog sustava koju uzrokuje virus gripe (influenca). Obično se javlja sezonski u zimskim mjesecima u manjim ili većim epidemijama. (1). Bolest može imati blažu ili težu kliničku sliku, a bolesnici u kojih dolazi do hospitalizacije ili smrtnog ishoda uglavnom pripadaju rizičnim skupinama (2).

Jedna od njih su i trudnice (3). Zbog stanja relativne imunosupresije u žena za vrijeme trudnoće, one su podložnije zaraznim bolestima, uključivo i gripu, stoga su u većem riziku od komplikacija gripe (4). Antenatalna imunizacija trudnica cjepivom protiv gripe može spriječiti razvoj gripe u majke, ali i njenog djeteta u prvih nekoliko mjeseci života (5).

1.1 Gripa

1.1.1 Povijest

Prvo spominjanje gripe seže iz davne 412. godine prije Krista, gdje Hipokrat u svojoj knjizi „Knjiga epidemija“ opisuje vjerojatni sindrom sličan gripu nazvan „groznica Perinusa“ ili „kašalj Perinusa“. Neki znanstvenici smatraju da je to prvi povijesni opis gripe, drugi smatraju da bi difterija bolje odgovarala opisu komplikacija. Naziv „influenca“ potječe iz 15. stoljeća iz Italije, a značila je bolest nastalu zbog negativnog utjecaja zvijezda. Prva pandemija gripe koja potpuno odgovara opisu gripe pojavila se 1580. godine proširivši se iz Azije i Rusije prema Europi i Africi. Jedna od najrazornijih pandemija bila je pandemija „Španjolske“ gripe koja je od 1918. do 1919. prouzročila smrt desetaka milijuna ljudi širom svijeta. Tijekom tih godina neki su znanstvenici počeli sumnjati da bakterija nije uzročnik bolesti nego virus, ali su tek 1932.-1933. znanstvenici Wilson Smith, sir Christopher Andrewes i sir Patrick Laidlaw uspjeli izolirati influenza virus A iz nazalnog sekreta zaraženih pacijenata (6).

1.1.2 Virusologija

Virus influenza pripada obitelji *Orthomyxoviridae*. To je RNA virus s ovojnicom i sadrži osam genskih segmenata koji kodiraju proteine (7). Postoje četiri tipa influenza virusa, a to su influenza A, B, C i D virusi (1). Svi rodovi influenza virusa se međusobno razlikuju u rasponu domaćina i patogenosti. Influenca A i B su strukturno slični, dok se influenza C razlikuje (7). Virus influenza B i C mogu inficirati samo ljude, a virus influenza A može inficirati ljude i razne životinje poput svinja, konja, pasa, mačaka, morskih sisavaca i ptica. Njegova opasnost je također u tome što posjeduje mogućnost prelaska vrste domaćina i

stvaranja pandemija (8). Virus influence D većinom inficira svinje i stoku, a nije poznato uzrokuje li bolest u ljudi (1).

Virus gripe A je obložen lipidnom membranom koja potječe od plazma membrane inficiranog domaćina. Ovojnica stvara barijeru unutar koje su komponente virusa zaštićene. Ispod ovojnice nalazi se matriks građen od M proteina. On obuhvaća virusni genom kojega čini jednolančana RNA s osam segmenata. Tih osam segmenata kodiraju deset virusnih proteina (9): tri podjedinice RNA polimeraze (PA, PB1, PB2), hemaglutinin (HA), neuraminidaza (NA), M1 matriks protein (M1), M2 ionski kanal protein (M2), nukleoprotein (NP), nestrukturani protein (NS1, NS2) (8).

Virus tipa A u svojoj lipidnoj membrani ima uložene HA i NA te manji broj ionskih kanala matriksa (M2). Ovojnica sa svoja tri proteina obavija matriks građen od M1 proteina koji zatvara jezgru virusne čestice. U jezgri se nalaze NS2 i ribonukleoproteinski kompleks koji se sastoji od virusnih RNA segmenata.

Virus tipa B je slično građen samo što on u ovojnici ima četiri proteina: HA, NA, NB i BM2 (10).

HA protein je važan za vezanje virusa i infekciju. On se veže za sijaličnu kiselinu, nakon čega virus bude unesen u stanicu endocitozom (10). Zbog niskog pH u kasnom endosomu dolazi do fuzije membrana endosoma i virusa te posljedičnog oslobađanja virusne RNA ovisne RNA polimeraze u jezgri gdje započinje virusna transkripcija (9).

NA protein važan je za oslobađanje novih virusnih čestica iz stanice domaćina. On ima aktivnost sijalidoze tako da cijepa veze koje HA protein stvorio sa sijaličnom kiselinom (10).

Virusi gripe neprestano se mijenjaju, a mogu se mijenjati na dva načina: antigensko skretanje (engl. *antigenic drift*) i antigenski otklon (engl. *antigenic shift*). Promjene u genima virusa gripe dovode do promjena na proteinima ovojnice: HA i NA. Hemaglutinin i neuraminidaza djeluju kao antigeni, što znači da ih naš imunološki sustav prepoznaje i može potaknuti proizvodnju protutijela važnih za suzbijanje infekcije. Zbog konstantnih promjena na površinskim proteinima virusa gripe, ljudi ne mogu steći trajnu imunost jer protutijela stvorena u prethodnim kontaktima s virusom ne pružaju zaštitu protiv izmijenjenog virusa.

Kao što je slučaj u svih RNA virusa, mutacije se u virusima gripe često događaju jer njihov sustav za replikaciju nema mehanizam za korekciju pogrešaka.

Manjim promjenama antigena (*drift*) neprestano nastaju male promjene u genima hemaglutinina i u manjoj mjeri na genima neuraminidaze. Tim malim promjenama nastaju virusi koji imaju slična antigenska svojstva. Dakle protutijela koja je proizveo naš imunološki sustav protiv jednog virusa gripe mogu prepoznati promijenjeni, ali antigenski sličan drugi virus. Taj proces naziva se unakrsna zaštita.

Nakupljanje mutacija antigenim driftom naposljetku može rezultirati stvaranjem antigeniski različitog virusa koji ne može biti uspješno neutraliziran protutijelima domaćina. Rezultat toga je da osoba ponovno može biti podložna infekciji.

Antigeni drift je glavni razlog zašto ljudi mogu oboljeti od gripe više puta i zašto je potrebno da se svake godine sastav cjepiva mijenja kako bi se održao korak s promjenama na virusima gripe (11).

Antigeni otklon (*shift*) je proces pri kojem naglo nastaje velika promjena virusa gripe. Pri tome dolazi do kombinacije najmanje dva različita virusa pri čemu nastaje novi HA ili novi HA i NA te posljedično formiranja novog tipa virusa. Ovo se može odviti kada dva virusa gripe inficiraju istu stanicu, a segmenti genoma se razmjenjuju tijekom replikacije.

Svinje se mogu zaraziti ne samo svinjskim, nego i ptičjim i ljudskim virusima gripe pa se smatra da su one potencijalni rezervoar („*melting pot*“) u kojem bi mogao nastati virus s pandemijskim potencijalom.

Virusi nastali kao rezultat antigenog shifta mogu izazvati pandemije jer se iznenada pojavljuju u populaciji koja nema imunitet i u kojoj ne postoji cjepivo koje bi moglo pružiti zaštitu protiv takvog soja. Na svu sreću antigeni shift se rijetko događa i svojstvo je samo virusa gripe tipa A, stoga su i pandemije gripe rijetke (12).

Virus gripe A može se podijeliti u podtipove s obzirom na HA i NA proteine. Postoji 18 HA podtipova i 11 NA podtipova. U prirodi je detektiran 131 podtip od mogućih 198 kombinacija. Postojeće podvrste virusa influence A koje cirkuliraju među ljudima su A(H1N1) i A(H3N2) (13).

Dok virusi gripe A čine veliku skupinu različitih podtipova, virusi gripe B formirani su u homogenu skupinu, a počeli su se razilaziti u dvije antigenski različite linije tek u 1970-ima. Ove virusne linije nazivaju se po prvim predstavnicima; B/Victoria/2/87 i B/Yamagata/16/88, kao linije Victoria i Yamagata (14).

1.1.3 Epidemiologija

Pandemijska gripa

Pandemija nastaje kada se pojavi novi soj virusa gripe koji može zaraziti ljude, a na koji većina ljudi nema imunitet i koji se učinkovito prenosi s osobe na osobu. Pandemijska je gripa mnogo teža od sezonske gripe s obzirom na broj oboljelih i umrlih.

Stručnjaci često procjenjuju da se pri tom zarazi četvrtina svjetske populacije. Pandemija može nastupiti u jednom valu ili u dva vala odvojena nekoliko mjeseci ili godina. Ponekad je drugi val jako ozbiljniji od prvog.

Postoje tri načina na koja bi moglo doći do novog pandemijskog soja virusa gripe:

- ako se čovjek ili životinja odjednom zaraze s dvije vrste virusa gripe, jednim ljudskim i drugim životinjskim sojem te prilikom njihove replikacije u stanici dođe do miješanja genetskog materijala što rezultira stvaranjem virusa koji je nov za čovjeka

- druga mogućnost je da se soj životinjske gripe promijeni i postane sposoban da zarazi ljude i među njima se prenosi

- treća mogućnost je da postojeći ljudski virus gripe mutira u novi tip virusa.

Sezonska cjepiva protiv gripe vrlo vjerojatno ne mogu biti korisna ako dođe do pandemije. Međutim, ona se mogu dati ljudima u uobičajeno doba godine, jer ne znamo hoće li sezonski virusi također cirkulirati u populaciji (15).

U posljednjih sto godina dogodile su se četiri pandemije gripe. Prva zabilježena je španjolska gripa (H1N1) iz 1918. godine koja je bila također bila i najteža pandemija gripe te je odnijela 50 milijuna života diljem svijeta. Druga je bila azijska gripa 1957. godine (8). Zatim je došlo do pandemije u Hong Kongu 1968-1979. godine. Zadnja pandemija gripe je bila svinjska gripa (H1N1) 2009. godine gdje je zabilježen prijenos sa svinja na ljude u Meksiku.

U Hong Kongu je 1997. godine dokumentiran izravan prijenos ptičje gripe na ljude (16).

Španjolska gripa

Smatra se da je španjolska gripa imala tri različita vala: jedan u proljeće 1918. godine, jedan u jesen 1918. godine, i jedan na zimu 1918.-1919. godine. Unatoč nedostatku podataka

iz nekih zemalja, vjeruje se da je od gripe oboljelo više od polovice svjetskog stanovništva. Ovaj pandemijski soj razlikovao se od sezonskih epidemija po tome što je obolijevao velik broj mladih, prethodno zdravih osoba između 18 i 40 godina.

Ne zna se točno gdje je krenuo prvi val gripe, ali podrijetlo drugog vala, koji je prouzrokovao većinu infekcija i smrti, općenito je dogovoreno. Smatra se da je krenuo s juga Engleske, konkretno iz Plymoutha i Davenporta. S obzirom na broj oboljelih i umrlih, pandemija španjolske gripe jedna je od najvećih javnozdravstvenih katastrofa u zabilježenoj povijesti. Stručnjaci su 1918. godine još vjerovali da gripu uzrokuje *Bacillus influenzae*, iako su se javljale neke sumnje jer liječnici nisu uspijevali pronaći bacile za vrijeme obdukcije. Liječnici su gripu često miješali s običnom prehladom, kolerom ili bubonskom kugom. U ranoj fazi lokalnih epidemija gripu često nisu smatrali ozbiljnom bolešću, mjere se nisu poduzimale sve dok nije bilo prekasno za obuzdavanje pandemije. Španjolska gripa donijela je bolest i smrti desecima milijuna ljudi diljem svijeta, no ta je tragedija doprinijela je napretku u medicinskim znanostima i razvoju javnog zdravstva, zbog čega je svijet bio spreman kada se pojavila iduća pandemija gripe, skoro 40 godina kasnije (17).

Azijska gripa

Novi soj virusa gripe (H2N2), pojavio se u veljači 1957. godine, u kineskoj provinciji Yunan. Virus se proširio u Hong Kong u travnju, zatim u Singapur, Tajvan i Japan prije nego što se globalno proširio tijekom ljeta 1957. godine. Kao i španjolska gripa, azijska gripa se pojavila u uzastopnim, nepredvidivim valovima, pri čemu je drugi val bio teži od prvog. Iako je virus cirkulirao ljeti, širenje u zajednicama bilo je ograničeno sve do ponovnog otvaranja škola, kada je pokrenut širi prijenos zaraze.

Smatra se da je azijska pandemija bila blage prirode sa stopom smrtnosti procijenjenom na 0,67%, uzrokovala je između jednog i dva milijuna smrti diljem svijeta. Proizvedeno je cjepivo za ovaj soj virusa, ali razvoj i distribucija su bili vrlo spori (17).

Hongkonška gripa

Pandemiju u Hong Kongu uzrokuje novi soj virusa gripe A (H3N2), koji je sadržavao novi H3 hemaglutinin i N2 iz soja virusa koji je uzrokovao azijsku gripu 1957. godine. Iako se vrlo lako prenosio među ljudima, ovaj soj je bio još blaži od onoga azijske gripe. Ova pandemija jedinstvena je po tome što se većina smrti povezanih s gripom u SAD-u dogodila u prvom valu, a u Europi i Aziji u drugom valu. Do toga je vjerojatno došlo zbog antigenog

drifta koji se dogodio u periodu između dva vala, što je rezultirano geografskim promjenama u stopi zaraze. Procjenjuje se da je hongkonška gripa uzrokovala smrt između 500 000 i 2 milijuna ljudi (17).

Svinjska gripa

Virus gripe H1N1 potekao je najvjerojatnije iz Meksika, u travnju 2009. godine. Prvi put je zabilježen gotovo istodobno u SAD-u i Meksiku. WHO je 11. lipnja 2009. godine proglasila globalnu pandemiju gripe, a do srpnja 2009. godine infekcija je zabilježena u 122 zemlje. Ovaj pandemijski soj virusa nastao je kombiniranjem genoma virusa koji se mogu pronaći u sjevernoameričkim i euroazijskim svinjama.

Pandemijska infekcija rezultirala je težom kliničkom slikom u mladima, djece i trudnica. Nakon pandemije, bilo je 18 500 laboratorijski potvrđenih smrti na globalnoj razini, ali se smatra da je stvarna smrtnost od posljedica gripe bila značajno veća. Procjenjuje se da je smrtnost bila između 151 700 i 575 400, što je osam do trideset puta veći broj.

Obuhvat cjepivom u SAD-u i velikom dijelu Europe bio je između 12,9% do 38,8% s izuzetkom Norveške i Švedske koje su imale nešto veću procijepljenost. Nefarmaceutske mjere poput preporuke za higijenu ruku i dobrovoljnog izoliranja simptomatskih osoba bile su široko primjenjivane kako bi pomogle u obuzdavanju širenja pandemije.

Sveukupno gledano, pandemija 2009. godine bila je blaga, ali to ne bi trebalo smatrati prediktivnim za ozbiljnost pandemija koje nas još čekaju (17).

Ptičja gripa u Hong Kongu

Tijekom ožujka i travnja 1997. godine došlo je do epidemije virusa ptičje gripe H5N1 u nekolicini peradarnica u provinciji Hong Konga. Virus je bio visoko patogen u pilića što je rezultiralo visokom smrtnošću ptica. U istom razdoblju, identičnim virusom se zarazio trogodišnji dječak i umro od komplikacija virusne infekcije. Kasnije je iste godine prijavljeno još 17 slučajeva zaraze, od kojih je njih 5 rezultiralo smrću. Virus H5N1 slabo su se širili s čovjeka na čovjeka, a u svakog potvrđenog slučaja vjerojatno je došlo do prijenosa s ptice na čovjeka (18).

Sezonska gripa

Od posljednje pandemije gripe, 2009. godine, sezonsku gripu uglavnom uzrokuju virusi gripe tip A (H3N2 i H1N1) te dvije linije virusa gripe tip B (19).

Gripa se lako prenosi s osobe na osobu, uglavnom kapljičnim putem i bliskim kontaktom. Prijenos se može dogoditi i neizravnim širenjem preko respiratornog sekreta na rukama, ubrusima i slično.

Na sjevernoj hemisferi, uključujući Europu, sezonska gripa uglavnom se pojavljuje u epidemijama između studenog i travnja svake godine. Na južnoj hemisferi sezona gripe traje između lipnja i listopada.

Sezonska gripa svake godine uzrokuje od 4 do 50 milijuna simptomatskih slučajeva u Europi, a svake godine 15 000 do 70 000 europskih građana umire od komplikacija gripe (19).

U Hrvatskoj je u sezoni gripe 2019./2020., do 17. svibnja 2020. godine, službeno zabilježeno 59 725 oboljelih od gripe (20). U sezoni 2018./2019. ukupno je prijavljeno 61 206 oboljelih od gripe i 107 umrlih od posljedica gripe (48).

Na globalnoj razini u današnje vrijeme godišnje 650 000 ljudi umre od respiratornih bolesti povezanih sa sezonskom gripom. Najviše smrtnih slučajeva javlja se među ljudima koji su stariji od 75 godina te u najsiromašnijim svjetskim regijama. Gotovo svi smrtni slučajevi djece mlađe od pet godina javljaju se u zemljama u razvoju (21).

1.1.4 Patofiziologija

Nakon što virus inficira respiratorni epitel započinje replikaciju. Virus može inficirati i druge stanice i započeti proces replikacije, ali uspješna proizvodnja HA proteina moguća je samo u stanicama respiratornog epitela. Meko nepce smatra se glavnim izvorom virusa koji se prenose s osobe na osobu putem aerosola. Razlog je taj što se na mekom nepcu nalazi najveća količina sijalične kiseline na koju se vežu HA proteini virusa, pa je tako i virus najzastupljeniji na mekom nepcu.

Virus influence može inficirati cijeli respiratorni trakt od nazalnih epitelnih stanica sve do alveolarnih. Ključni parametar određivanja težine bolesti je stupanj u kojem je zahvaćen

donji respiratorni trakt. Infekcija alveolarnih epitelnih stanica pokreće razvoj teške bolesti. Razvoj bolesti rezultat je direktnog djelovanja virusa putem apoptoze i nekroze epitelnih stanica u kombinaciji s upalom kao rezultatom aktivacije imunološkog sustava u borbi protiv širenja virusa (22).

1.1.5 Klinička slika

Inkubacija gripe iznosi od 1 do 4 dana. Bolest je karakterizirana naglim nastupom. Bolesnik se može prezentirati iznenadnim napadom vrućice, mialgije, glavobolje, može imati suhi kašalj, upaljeno grlo i kongestiju nosa (23). Vrućica može biti izrazito visoka, ponekad i preko 40 °C, a nerijetko je popraćena osjećajem zimice i tresavice. Febrilna faza bolesti u većini slučajeva traje do 7 dana, a u djece može i dulje (24). Gastrointestinalni simptomi poput mučnine i povraćanja su također česti (23). Respiratorni simptomi poput žarenja i napetosti u nosu i ždrijelu se javljaju u isto vrijeme ili s odgodom od nekoliko dana. Nakon toga se javlja suhi, nadražajni kašalj, ponekad i promuklost. Kada febrilitet popusti, razvija se hunjavica sa sekrecijom iz nosa, a suhi kašalj prelazi u produktivni. Kašalj, umor i slabost mogu potrajati i nekoliko tjedana.

Klinički se ne može razlikovati je li uzročnik virus gripe A ili B, dok virus gripe C uzrokuje blažu kliničku sliku bolesti (24).

1.1.6 Komplikacije

Među najznačajnije komplikacije gripe ubrajamo primarnu virusnu pneumoniju i sekundarnu bakterijsku pneumoniju. Virus influenza može sam uzrokovati tešku pneumoniju i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), ali može djelovati i zajedno s bakterijskom infekcijom. Sekundarnu bakterijsku infekciju najčešće uzrokuju *S. aureus* i *S. pneumoniae*. Primarna gripozna pneumonija karakterizirana je trajnošću ili pogoršanjem simptoma. Sekundarna bakterijska pneumonija pojavljuje se 1 do 3 tjedna nakon što su se simptomi gripe povukli kao „relaps“ bolesti, međutim bakterijska koinfekcija može se javiti i nekoliko dana nakon nastanka gripe. Influenca se također može prezentirati u obliku sepse koja podsjeća na bakterijsku sepsu, zato što dijele neke zajedničke puteve u imunološkom odgovoru na infekciju (22).

1.1.7 Dijagnoza

Pravovremena dijagnoza može smanjiti nepotrebno laboratorijsko testiranje drugih etiologija i korištenje antibiotika, poboljšati učinkovitost mjera prevencije i suzbijanja infekcije i povećati primjerenu upotrebu antivirusnih lijekova (25).

Dijagnoza bolesti temelji se na kliničkoj slici i epidemijskoj prirodi bolesti. Bolesnik koji pokazuje simptome gripe, u vrijeme kada su virusi gripe prisutni u zajednici, vrlo vjerojatno ima gripu. Međutim, osim kliničkih podataka, danas su nam dostupni testovi kojima možemo dokazati postojanje antigena virusa gripe (26).

Dijagnostički testovi kojima dokazujemo virus gripe uključuju molekularne testove i testove dokazivanja antigena. U molekularne testove ubrajamo brze molekularne testove (engl. *rapid molecular assays*), RT-PCR, testove amplifikacije nukleinskih kiselina i dr. U testove dokazivanja antigena ubrajamo brze testove za dokazivanje gripe (engl. *rapid influenza diagnostic tests*) i imunofluorescentne testove. Osjetljivost i specifičnost bilo kojeg testa za virus gripe se razlikuje. Ovisi o vrsti ispitivanja, vremenu od početka bolesti do uzimanja uzorka, o kvaliteti uzorka, rukovanju i obradi te vremenu koje je prošlo od uzorkovanja do provođenja testa (27).

Virus gripe se u izvanbolničkih bolesnika može dijagnosticirati brzim molekularnim testovima (engl. *rapid molecular assays*), a dostupni su i brzi testovi za dokazivanje antigena (engl. *rapid influenza diagnostic tests*). Za testove se uzima bris ždrijela ili nosa. U hospitaliziranih bolesnika može se napraviti RT-PCR za dokazivanje virusa (25).

Brzi molekularni testovi (engl. *rapid molecular assays*) otkrivaju virusne nukleinske kiseline prisutne u gornjim dišnim putevima s visokom osjetljivošću i specifičnošću. Rezultati su gotovi za 15 do 30 minuta.

RT-PCR i drugi molekularni testovi otkrivaju prisutnost virusne RNA i nukleinskih kiselina u respiratornim uzorcima s visokom osjetljivošću i specifičnošću. Nekim molekularnim testovima se mogu razlikovati infekcije virusima gripe A i B, te odrediti podtipove. Rezultati su gotovi za 45 minuta do nekoliko sati, ovisno o testu.

Brzi testovi za dokazivanje gripe (engl. RIDT-s) otkrivaju virusne antigene s umjerenom osjetljivošću i visokom specifičnošću. Rezultati su gotovi za 10 do 15 minuta. Ovim se testovima ne može odrediti tip virusa. Zbog niske osjetljivosti ovakvih testova

kliničari bi trebali biti oprezni kod negativnih rezultata, te ih potvrditi nekim od molekularnih testova.

Imunofluorescentni testovi detektiraju virusni antigen uz pomoć fluorescentnog mikroskopa s umjerenom osjetljivošću i visokom specifičnošću. Dostupni su nam DFA i IFA. Rezultati su gotovi za 2 do 4 sata.

Metoda uzgoja virusa u kulturi stanica je dugotrajna, ali omogućuje opsežnu antigenu i genetsku karakterizaciju virusa gripe.

Serološki testovi zahtijevaju uzimanje dva uzorka. Jedan uzorak se uzima u akutnoj fazi bolesti, a drugi u razmaku od 2 do 3 tjedna, u fazi rekonvalescencije, kako bi se procijenio četverostruki ili veći porast titra specifičnih protutijela (27).

1.1.8 Liječenje

Influenca je obično samoograničavajuća bolest u zdravih pojedinaca. Liječenje nekomplikirane bolesti u zdravih pojedinaca uključuje suportivnu terapiju, antipiretike, adekvatan unos tekućine, odmor te ograničavanje prenošenja bolesti na druge tako što se osobama preporučuje da ne idu na posao ili u školu. Bolesnici s težom kliničkom slikom influence mogu se liječiti antivirusnim lijekovima. Lijekovi su najučinkovitiji ako se ordiniraju unutar 48 sati od pojave simptoma (4).

Trenutno dostupni antivirusni lijekovi: inhibitori neuraminidaze (oralni oseltamivir, inhalacijski zanamivir, intravenski peramivir), cap-ovisni inhibitor endonukleaze (baloxavir marboxil) i amantadin i rimantidin. Amantadin i rimantidin se više ne preporučuju za liječenje influence A jer je zbog duge uporabe tih lijekova virus postao rezistentan (28).

Inhibitori neuraminidaze su analozi sijalične kiseline koji se kompeticijski vežu za aktivno mjesto na neuraminidazi kako bi inhibirali oslobađanje virusa sa stanične površine. Između 2007. i 2009. godine zabilježen je porast rezistencije na oseltamivir u sezonskim sojevima virusa gripe tip A. Danas je učestalost rezistencije na inhibitore neuraminidaze među cirkulirajućim sojevima rijetka.

Učinkovitost ovih lijekova je ograničena ako se ne primjene u prvih 48 sati nakon početka simptoma (29).

1.1.9 Rizične skupine

Rizik od razvoja komplikacija gripe ovisi o raznim čimbenicima poput starosti osobe i komorbiditeta koji mogu biti prisutni. Trenutno Svjetska zdravstvena organizacija i većina svjetskih zemalja pri cijepljenju daje prednost određenim rizičnim skupinama (30). Većina ljudi koja oboli od gripe razvije kliničku sliku blage bolesti, nije im potrebno liječenje i oporave se u manje od dva tjedna. Međutim, neki ljudi, imaju veću vjerojatnost od ostalih da će razviti komplikacije gripe ako budu zaraženi.

Dvije velike rizične skupine za razvoj komplikacija gripe su starije osobe i sve osobe starije od šest mjeseci koje boluju od kroničnih bolesti. Upravo stoga je osobama koje boluju od kroničnih bolesti koje zahvaćaju respiratorni sustav (npr. astma), kardiovaskularni sustav (koronarna bolest srca), endokrini sustav (npr. dijabetes), jetru (npr. ciroza jetre), bubrege (npr. kronično zatajenje bubrega), neurološki sustav preporučeno je cijepljenje. Ne postoji oštra dobna granica za starije osobe, ali većina europskih zemalja koristi prag od 65 godina. Osim prethodno navedenih, u rizične skupine ubrajamo i pretilo osobe s BMI > 40, imunokompromitirane osobe bez obzira je li to stanje uzrokovano liječenjem ili bolešću, trudnice, a cijepljenje se preporučuje i zdravstvenim radnicima koji su u kontaktu s pacijentima (31).

1.1.10 Gripa u trudnica

Zbog stanja relativne imunosupresije tijekom trudnoće i zbog promjena u anatomiji tijela žene smatra se da su trudnice pod većim rizikom od obolijevanja i smrtnosti od respiratornih infekcija uključujući gripu (32, 33, 34, 35). Trudnice imaju teži klinički tijek bolesti, kao i veći rizik nastanka srčanih ili plućnih komplikacija gripe. Pneumonija je jedna od komplikacija gripe i ona može progredirati u akutni respiratorni distres sindrom, koji dalje vodi prema respiratornoj insuficijenciji te potrebi za mehaničkom ventilacijom. Trudnice koje boluju od neke kronične bolesti poput astme, dijabetesa ili srčane bolesti, pod posebnim su rizikom za razvoj komplikacija gripe, hospitalizacije, prijema u jedinice intenzivne njege i smrti (36).

Tijekom prethodnih pandemija gripe 1918./1919. i 1957./1958. godine stopa smrtnosti bila je znatno veća među trudnicama nego u općoj populaciji, uz visoku stopu prekida

trudnoće (32, 35). Rizici hospitalizacije se povećavaju s napredovanjem trudnoće, s višim stopama hospitalizacije povezanih s gripom u žena zaraženih gripom tijekom trećeg tromjesečja (32, 37).

I sezonska i pandemijska gripa ima značajan utjecaj na majku, kao i na fetus. U prethodnim pandemijama gripe opisani su štetni ishodi trudnoće. Tijekom pandemije gripe 1918. godine zabilježene su visoke stope spontanog pobačaja i prijevremenog poroda. Tijekom pandemije azijske gripe iz 1957. godine studije su upućivale na mogući porast oštećenja središnjeg živčanog sustava i nekih drugih nepovoljnih ishoda poput spontanog pobačaja i prijevremenog poroda (38). Rezultati studije o perinatalnih ishodima za vrijeme pandemije 2009. godine ukazuju na to da je perinatalni mortalitet bio veći u novorođenčadi majki koje su imale gripu nego u novorođenčadi nezaraženih majki. Također je zabilježena veća stopa prijevremenih poroda u majki koje su imale gripu (39). Infekcija virusom gripe u majke tijekom trudnoće također povećava rizik od mrtvorodenčadi i te novorođenčadi s nižim APGAR indeksom (40).

APGAR indeks je metoda ocjenjivanja stanja novorođenčeta odmah nakon poroda i njegovom odgovoru na reanimaciju, ako je potrebna. Ocjena sadrži pet komponenti: (1) boja kože, (2) otkucaji srca, (3) refleksi, (4) mišićni tonus i (5) disanje. Svaka od komponenti dobiva ocjenu 0,1 ili 2. Dakle, na ovaj način možemo kvantitativno prikazati kliničke znakove poput cijanoze ili bljedila, poremećenog refleksnog odgovora, hipotonije, apneje itd. APGAR indeks se određuje 1 i 5 minuta nakon poroda, a ako je novorođenče ocijenjeno s manje od 7, ocjena se određuje još jednom u razmaku od 5 do 20 minuta. (41).

Istraživanja su pokazala povezanost infekcije virusom influence A i niske porođajne težine, a niska porođajna težina povezana je s većom osjetljivošću na bolesti kasnije u životu (40).

Virus gripe može i indirektno utjecati na fetus. Vrućica koja je posljedica gripe u majke u prvom tromjesečju trudnoće, povećava rizik od prirođenih malformacija ploda. Stoga se trudnicama preporučuje terapija inhibitorima neuraminidaze. Nema dovoljno podataka o utjecaju inhibitora neuraminidaze na fetus, ali korist terapije je svakako veća od potencijalnog rizika (36).

1.2 Cijepljenje protiv gripe

1.2.1 Povijest

Cijepljenje je jedno od najvećih medicinskih dostignuća. Nacionalni programi cijepljenja doprinijeli su smanjenju smrtnosti od mnogih zaraznih bolesti, a da bi bili uspješni u smanjenju prevalencije i incidencije bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem, moraju se postići visoki cijepni obuhvati. Time se postiže kolektivni imunitet („*herd immunity*“), odnosno, visoka procijepljenost populacije štiti i one necijepljene pojedince koji se zbog medicinskih kontraindikacija ne smiju cijepiti. Tako cjepiva, uz izravnu zaštitu dijelu populacije koji se cijepio, štite na neizravan način i zajednicu smanjujući rizik od infekcije među onima koji su ostali osjetljivi u zajednici (42). Cijepljenje je i dalje jedan od najboljih i najučinkovitijih načina prevencije infekcije virusom influence (43).

U 1940-tima doktori medicine Thomas Francis ml. i Jonas Salk razvili su prvo inaktivirano cjepivo protiv gripe. U proizvodnji su koristili oplođena kokošja jaja metodom koja se koristi i dan danas. Originalno cjepivo sadržavalo je samo virus influence A. Nakon otkrića virusa influence B 1940. godine, 1942. godine razvijeno je bivalentno cjepivo koje je pružalo zaštitu od influence tipa A i B. Primjena inaktiviranog cjepiva protiv gripe u civila dozvoljena je 1945. godine. *US Surgeon General*, 1960. godine, kao odgovor na značajnu smrtnost tijekom pandemije 1957–1958. godine, preporučio je godišnje cijepljenje protiv gripe za osobe s kroničnom bolešću, osobe starije od 65 godina i trudnice (44). Prvo cjepivo koje je sadržavalo samo površinske antigene hemaglutinin i neuraminidazu proizvedeno je 1976.-1977. godine. Zbog antigenog drifta virusa influence potrebno je prilagođavanje sastava cjepiva svake godine. Potreba za ažuriranjem cjepiva potaknula je implementaciju prvih sustava nadzora i proizvodnju prvog trovalentnog cjepiva, koje je uključivalo tri soja (A/H1N1, A /H3N2 i virus tipa B), kako bi se osigurala učinkovita zaštita tijekom pandemije 1978. godine (45). Posljednjih godina došlo je do razvoja cjepiva s adjuvansom poput MF-59 (skvalen) i AS03 (skvalen i α -tokoferol) koji su prihvaćeni od strane regulatornih agencija u EU, Kanadi i Sjedinjenim Državama (44-46).

Intradermalna primjena cjepiva Fluzone odobrena je 2011. godine. Taj način primjene cjepiva bolje je aktivirao imunski sustav od tradicionalne intramuskularne primjene, jer je aktivirao i primarni i stečeni imunološki odgovor preko antigen-prezentirajućih stanica iz dermisa. Uporaba prvog četverovalentnog cjepiva (Fluarix), koje je sadržavalo dva soja virusa

influenca A i dvije linije virusa influenza B, odobrena je 2012. godine. Prvo cjepivo napravljeno pomoću rekombinantne DNA tehnologije, FluBlock®, napravljeno je 2013. godine (45).

Najčešći način na koji se proizvede cjepivo protiv gripe je onaj temeljen na jajima te se koristi zadnjih 70 godina. Proizvodnjom cjepiva u oplodjenim jajima može se proizvesti inaktivirano cjepivo i atenuirano živo cjepivo. Proizvođači cjepiva dobivene viruse gripe ubrizgaju u oplodjena kokošja jaja, inkubiraju nekoliko dana te potom sakupljaju iz tekućine u jaju. Za proizvodnju inaktiviranih cjepiva virusi se inaktiviraju tj. ubijaju i virusni antigen se pročišćava. Za proizvodnju živih atenuiranih cjepiva živi virusi prolaze drugačiji proces, kojeg je svrha da se virus oslabi do razine na kojoj neće izazvati bolest, ali hoće imunološki odgovor. Sva se cjepiva provjeravaju i odobravaju prije uporabe.

Proizvodnja na bazi stanica koristi se za proizvodnju inaktiviranih cjepiva protiv gripe. Proizvođačima budu dodijeljeni virusi za uzgoj na staničnim kulturama sisavaca. Nekoliko dana virusi se repliciraju, a potom se uzme tekućina u kojoj se oni nalaze te se virusni antigen pročišćava.

Treći tip proizvodnje temelji se na rekombinantnoj tehnologiji. Ovdje nisu potrebni virusni kandidati za proizvodnju cjepiva kao u prethodno spomenutim tipovima proizvodnje, nego se rekombinantna cjepiva proizvode sintetski. Prvo je potrebno napraviti DNA za proizvodnju hemaglutinina, antigena kojega prepoznaje naš imunološki sustav. Ta se DNA potom kombinira s bakulovirusom i to rezultira rekombinantnim virusom. Bakulovirus pomaže pri prenošenju DNA u staničnu liniju gdje se antigen uzgaja (47).

Danas postoje tri vrste cjepiva protiv sezonske gripe: inaktivirano, živo atenuirano i rekombinirano HA cjepivo protiv gripe. Inaktivirano i rekombinirano se daju intramuskularno, a živo atenuirano je trovalentno cjepivo i daje se u obliku nosnog spreja (43).

Hrvatski zavod za javno zdravstvo je za sezonu gripe 2019./2020. nabavio četverovalentno cjepivo koje za razliku od trovalentnog cjepiva sadržava dvije linije virusa gripe tip B, Victoria i Yamagata. Sastav ovogodišnjeg cjepiva sukladan je preporuci Svjetske zdravstvene organizacije i sadržava A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like virus, A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like virus, B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage) i B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage) (48).

Učinkovitost cjepiva ovisi o nekoliko čimbenika, kao što su dob i zdravstveno stanje osobe koja se cijepi, vrstama i podvrstama virusa influence koji cirkuliraju te sezone i o sličnosti između cirkulirajućih virusa i onih koji su korišteni u proizvodnji cjepiva (49).

Kategorije za koje je preporučeno cijepljenje u Hrvatskoj:

- osobe životne dobi 65 godina i starije,
- štićenici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika (bez obzira na dob, uključujući i djecu),
- pacijenti s kroničnim bolestima, posebice bolestima srca i pluća uključujući i djecu, a posebno djecu s oštećenom plućnom funkcijom (cistična fibroza, kronična astma, bronhopulmonalna displazija) i s kongenitalnim manama,
- odrasli i djeca s kroničnim bolestima metabolizma (uključujući dijabetes melitus), kroničnim bolestima bubrega, hemoglobinopatijama, neurološkim i neuromuskularnim bolestima koje utječu na disanje i oštećenjem imunološkog sustava (uključujući oboljele od malignih bolesti, osobe na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima, osobe s HIV infekcijom itd.),
- djeca i adolescenti (6 mjeseci do 18 godina) na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu (radi izbjegavanja nastanka Reye sindroma uz influencu),
- u slučaju da se neka od osoba za koju je cijepljenje preporučljivo, zbog svog zdravstvenog stanja ne može cijepiti (kontraindikacija), umjesto njih se pod istim uvjetima trebaju cijepiti osobe iz njihove bliske okoline, npr. kućni kontakti (uključujući djecu), osobe koje pružaju kućnu medicinsku njegu i sl.,
- djelatnici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika,
- zdravstveni djelatnici,
- trudnice.

Za njih je cijepljenje u Hrvatskoj besplatno. Cijepljenje osoba koje pripadaju u neku od gore navedenih kategorija provodi se u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite i u zavodima za javno zdravstvo. Osobe koje nisu u rizičnoj skupini također se mogu cijepiti bilo kada u dogovoru s izabranim liječnikom (50).

1.2.2 Kontraindikacije

Cjepivo protiv gripe ne smiju dobiti djeca mlađa od 6 mjeseci i osobe s teškim, po život opasnim alergijama na neku sastavnicu cjepiva. Danas je preporučeno svim osobama koje imaju povijest alergije na jaja da se cijepe, a samo one koje su imale težu alergijsku reakciju trebale bi biti pod nadzorom medicinskog osoblja koje može prepoznati i liječiti teške alergijske reakcije. Cjepivo u obliku nazalnog spreja ne smiju primiti djeca mlađa od 2 godine, osobe starije od 50 godina, trudnice, osobe s teškim, po život opasnim alergijama na cjepivo protiv gripe ili bilo kojeg sastojka cjepiva, djeca od 2 do 17 godina koja primaju lijekove koji sadrže aspirin ili salicilat, imunokompromitirani bolesnici, osobe koje brinu ili su u bliskom kontaktu s imunokompromitiranim bolesnicima, djeca od 2 do 4 godine koja imaju astmu ili su imala povijest poteškoća u disanju u posljednjih 12 mjeseci, osobe koje su uzimale antivirusne lijekove protiv gripe u prethodnih 48 sati (51).

1.2.3 Sigurnost cjepiva

Štetne učinke cjepiva možemo podijeliti na uobičajene, rijetke i jako rijetke (Tablica 1). Uobičajeni štetni učinci (<1/100) inaktiviranog cjepiva su bol, otekline ili crvenilo na mjestu aplikacije, kratkotrajna groznica (1-2 dana) koja može biti visoka u djece (> 39 C °), kratkotrajni umor (1-2 dana), bolovi u mišićima (1-2 dana). Rijetki štetni učinci (<1/1000) su urtikarija i febrilne konvulzije u djece. Vrlo rijetki štetni učinci (<1/10.000) su anafilaksija i parestezije (52).

Tablica 1. Štetni učinci cjepiva protiv gripe

| | |
|--|--|
| Uobičajeni štetni učinci (<1/100) | <ul style="list-style-type: none">• bol, crvenilo i/ili otok na mjestu ubrizgavanja• kratkotrajna vrućica (1-2 dana), može biti visoka u djece (>39 C °)• kratkotrajni umor (1-2 dana)• bolovi u mišićima (1-2 dana) |
| Rijetki štetni učinci (<1/1000) | <ul style="list-style-type: none">• urtikarija• febrilne konvulzije u djece |
| Vrlo rijetki štetni učinci (<1/10.000) | <ul style="list-style-type: none">• anafilaksija• parestezije |

Za rekombinirano cjepivo tijekom kliničkih ispitivanja, najčešća reakcija na mjestu ubrizgavanja bila je bol, a najčešće sistemske nuspojave bile su glavobolja, umor i bolovi u mišićima. Najčešći štetni učinci živog atenuiranog cjepiva su curenje iz nosa ili začepljenost nosa, vrućica u djece u dobi od 2 do 6 godina i grlobolja u odraslih. Jedna studija ukazuje da to da su djeca od 24 do 59 mjeseci imala epizode zviždanja (engl. *wheezing*) nakon četverovalentnog cjepiva (53).

1.2.4 Cijepljenje trudnica

Smatra se da su trudnice pod povećanim rizikom za razvijanje teških komplikacija gripe za vrijeme pandemija gripe ili sezonske gripe. Osim toga, studije ukazuju na povećan rizik štetnih ishoda novorođenčadi majki koje su za vrijeme trudnoće bile zaražene gripom (54).

ECDC preporučuje cijepljenje protiv gripe svim trudnicama jer je to prvi i najvažniji korak u zaštiti od infekcije. Žene koje prime cjepivo za vrijeme trudnoće također pružaju zaštitu svom djetetu u prvim mjesecima života kad je ono premlado da bi bilo cijepljeno (55). ECDC i HZJZ preporučuju cijepljenje u bilo kojem tromjesečju podsjećajući na sigurnost cjepiva za majku i dijete (50, 55).

Cijepljenje u ranijoj trudnoći pružit će duži period zaštite od gripe, ali ranije cijepljenje može povećati vjerojatnost da imunost neće potrajati do porođaja. Niža razina antitijela pri porodu može smanjiti transplacentarni prijenos antitijela i korist za novorođenče. Cijepljenje u kasnijoj trudnoći razvije jači imunološki odgovor u trudnica i veći je transplacentarni prijenos antitijela. Međutim, pravovremenost cijepljenja ne smije ovisiti o gestacijskoj dobi djeteta nego bi cijepljenje trebalo biti u korelaciji sa sezonom gripe i dostupnosti cjepiva. Tako se cijepljenje ne smije odgoditi ako je žena u prvom tromjesečju a sezona gripe je već počela (56).

Sezonsko cjepivo protiv gripe primile su mnoge trudnice bez dokaza o štetnosti za njih ili njihove fetuse, ali s jakim dokazima o koristi zaštite majki i djece od posljedica gripe. Tijekom sezona gripe od 2000.-2003. procijenjeno je da je 2 milijuna trudnica cijepljeno protiv gripe, a vrlo je malo štetnih učinaka prijavljeno u VAERS (engl. *Vaccine Adverse Event Reporting System*), uglavnom reakcije na mjestu aplikacije cjepiva, vrućice, glavobolje

i mialgije. Ovi podatci upućuju na sigurnost i na iznimnu rijetkost štetnih učinaka cjepiva (57).

1.2.5 Utjecaj cijepljenja na novorođenče

Studije pokazuju da cijepljenje protiv gripe tijekom trudnoće nije povezano s učestalošću bilo kakvih štetnih ishoda porođaja (58, 59). Nema razlike u medijanu gestacije i porođajnoj težini novorođenčadi necijepljenih i cijepljenih trudnica bez obzira na tromjesečje u kojem su cijepljene (59). Kako nema licenciranih cjepiva protiv gripe za djecu mlađu od 6 mjeseci, ona ovise o majčinih zaštitnim IgG protutijelima koja su prije njihovog rođenja prešla transplacentarnu barijeru. Nakon rođenja novorođenčad dobiva protutijela IgG i IgA preko majčina mlijeka. Tako cijepljenje majke pruža mogućnost zaštite novorođenčadi od gripe. Stupanj i trajanje zaštite ovise o titru protutijela koje je razvila majka i o efikasnosti transplacentarnog prijenosa, što se maksimizira dovoljnim vremenskim intervalom između cijepljenja i porođaja. Majčina protutijela mogu ostati prisutna u cirkulaciji novorođenčeta i do šest mjeseci (57).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

2.1 Ciljevi istraživanja:

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi znanja i stavove trudnica o cijepljenju protiv gripe.

Sekundarni ciljevi

1. Istražiti procijepljenost trudnica protiv gripe na području grada Splita.
2. Ispitati postoji li povezanost između cijepljenja u sadašnjoj trudnoći i cijepljenja u prethodnim trudnoćama ili izvan trudnoće.
3. Utvrditi jesu li trudnice dobile preporuku da se cijepe i od koga.
4. Istražiti korelaciju znanja i stavova trudnica s dobi i razinom obrazovanja.
5. Utvrditi najčešće izvore informacija o cijepljenju protiv gripe.

2.2 Hipoteze:

1. Trudnice imaju nedovoljno znanje o gripu i cijepljenju protiv gripe.
2. Trudnice se ne cijepe protiv gripe sukladno važećim smjernicama
3. Trudnicama nije ponuđeno od strane ginekologa ili obiteljskog liječnika da se cijepe protiv gripe.
4. Trudnice koje su se cijepile u prethodnoj trudnoći ili izvan trudnoće su se cijepile i u ovoj trudnoći.
5. Trudnice s višim stupnjem obrazovanja imaju bolje znanje o gripu i cijepljenju protiv gripe.
6. Glavni izvori informacija o cijepljenju protiv gripe za trudnice potječu iz nestručnih izvora (internet, TV, prijatelji).

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1 Ustroj i protokol istraživanja

Ovo presječno istraživanje provedeno je od ožujka do srpnja 2020. godine u ginekološkim ordinacijama primarne zdravstvene zaštite u Splitu, Hrvatska. U početku je u istraživanju sudjelovalo troje ginekologa izabrano slučajnim odabirom, a naknadno je uključen još jedan ginekolog. Prije početka istraživanja odabrani ginekolozi su obaviješteni o svrsi i cilju istraživanja te je zajamčena anonimnost i povjerljivost podataka o pacijenticama. Uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu i suglasnost ginekologa istraživanje je provedeno za potrebe ovog diplomskog rada. Prije uručivanja upitnika trudnicama, medicinska sestra ih je informirala o ciljevima istraživanja te je naglasila da je istraživanje dobrovoljno i anonimno. Upitnik su trudnice ispunjavale same, u čekaonici ginekološke ordinacije te se prihvaćanjem ispunjavanja smatra da su dale svoj pismeni pristanak. Sudjelovanje je bilo dobrovoljno i nisu im davana nikakva plaćanja ili poticaji. U upitniku nisu traženi nikakvi identifikatori poput imena i prezimena čime je potpuna anonimnost ispitanica zajamčena.

3.2 Ispitanici

Ovo istraživanje provelo se nad trudnicama koje su dolazile na redovite ginekološke preglede u periodu od ožujka do srpnja 2020. Jedini kriterij uključenja bio je da su trudnice starije od 18 godina. Kriteriji za isključenje bili su maloljetnost, nesposobnost ili nedostatak volje za ispunjavanjem upitnika.

3.3 Metode prikupljanja i obrade podataka

Upitnik se sastojao od uvodnog objašnjenja ciljeva istraživanja, obavijesti o anonimnosti i dobrovoljnosti nakon čega su uslijedila pitanja. Sam upitnik sastavljen je od 33 pitanja, a za ispunjavanje je bilo potrebno odvojiti 5-10 minuta.

Prvi dio je sadržavao pitanja koja su se odnosila na demografske podatke (npr. dob, razina obrazovanja, bračni status, status zaposlenosti, mjesečni prihodi) te podatke o trudnoći i antenatalnoj zaštiti.

U ostatku upitnika uključena su pitanja o znanju trudnica o gripi (o učestalosti gripe, poznavanje ozbiljnih komplikacija gripe za majke i njihovu djecu), cijepljenju za vrijeme trudnoće (štetni učinci cjepiva za majke i djecu, korist cjepiva), te o preporukama za cijepljenje protiv gripe. Ispitani su njihovi stavovi o sigurnosti i učinkovitosti cjepiva te jesu li se cijepile u ovoj sezoni gripe ili u prethodnim trudnoćama.

Opcije odgovora uključivale su „da“, „ne“ ili „ne znam“ , a za neka pitanja, ovisno o tome zaokruženom odgovoru, nastavljala su se daljnja pitanja.

3.4 Uzorak ispitanika

Veličina uzorka procijenjena je pretpostavkom očekivanog pozitivnog stava prema spremnosti za primanje cjepiva protiv gripe tijekom trudnoće od 30%, intervala pouzdanosti od 95% i pogreške od 5%. Procijenjeno je da je potrebna veličina uzorka 323 trudnice. Procjena je napravljena programom „epitools“ (<https://epitools.ausvet.com.au/oneproportion>).

3.5 Statistička obrada podataka

Rezultati su prikazani apsolutnim (N) i relativnim (%) frekvencijama i grafički. Razlike u učestalosti opaženih frekvencija između promatranih skupina su ispitane hi-kvadrat testom. Statistički značajna razlika utvrđena je na temelju p-vrijednosti ($P < 0,05$).

Podatci su analizirani računalnim programom Microsoft Excel.

4. REZULTATI

4.1 Sociodemografska obilježja i karakteristike trudnoće ispitanica

U istraživanju su sudjelovale 323 trudnice. Glavne sociodemografske karakteristike ispitanica i karakteristike njihovih trudnoća prikazane su u Tablici 1. Većina trudnica (201, 62,2%) bila je u dobi od 30 do 39 godina. Podjednak broj trudnica je imao završenu srednju školu (136, 42,1%) i diplomski studij (150, 46,4%), a većina njih (264, 82,2%) se izjasnila da ima prosječna mjesečna primanja. Ukupno 294 (91%) trudnica je u braku/izvanbračnoj vezi.

Trećini trudnica (117, 36,2%) je ovo prva trudnoća. Glavnina ispitanica (254, 78,6%) je imala prvi ginekološki pregled u prvom tromjesečju.

Tablica 1. Karakteristike ispitanica

| Karakteristike | | N | % |
|--------------------------|-------------------------|-----|------|
| Dob | 18-29 | 108 | 33,4 |
| | 30-39 | 201 | 62,2 |
| | >40 | 14 | 4,3 |
| Stupanj obrazovanja | osnovna škola | 2 | 0,6 |
| | srednja škola | 136 | 42,1 |
| | diplomski studij | 150 | 46,4 |
| | poslijediplomski studij | 35 | 10,8 |
| Zaposlenje | da | 271 | 84,1 |
| | ne | 51 | 15,8 |
| Mjesečna primanja | ispodprosječni | 12 | 3,7 |
| | prosječni | 264 | 82,2 |
| | iznadprosječni | 45 | 14 |
| Bračni status | udana/izvanbračna veza | 294 | 91 |
| | neudana | 29 | 9 |
| Prva trudnoća | da | 117 | 36,2 |
| | ne | 206 | 63,8 |
| Pušenje | da | 45 | 14 |
| | prije da, više ne | 94 | 29,3 |
| | ne | 182 | 56,7 |
| Konzumacija alkohola | da | 7 | 2,2 |
| | prije da, više ne | 63 | 19,6 |
| | ne | 251 | 78,2 |
| Prvi ginekološki pregled | prvom (do 15. tjedna) | 254 | 78,6 |
| | drugom (16.-27. tjedan) | 40 | 12,4 |
| | trećem (28.-40. tjedan) | 29 | 9 |

4.2 Procijepljenost trudnica protiv gripe na području grada Splita

Protiv gripe je cijepljeno 10 (3,2%) ispitivanih trudnica. U nekoj od prethodnih trudnoća cijepilo se također 10 (3,2%) trudnica, dok se izvan trudnoće cijepilo 25 (7,8%), a njih 20 (6,2%) odgovorilo je da ne zna jesu li se cijepile protiv gripe izvan trudnoće (Tablica 2).

Tablica 2. Procijepljenost trudnica protiv gripe na području grada Splita (N=323)

| | | |
|---|---------|-------------|
| Cijepljene protiv gripe u ovoj trudnoći | Da | 10 (3,2%) |
| | Ne | 311 (96,9%) |
| Cijepljenje protiv gripe u nekoj od prethodnih trudnoća | Da | 10 (3,2%) |
| | Ne | 311 (96,9) |
| Cijepljene protiv gripe izvan trudnoće | Da | 25 (7,8%) |
| | Ne | 277 (86%) |
| | Ne znam | 20 (6,2%) |

Usporedba cijepljenja u sadašnjoj trudnoći i prethodnoj trudnoći nalazi se u Tablici 3. Primijećena je statistički značajna razlika u cijepljenju u sadašnjoj trudnoći između ispitanica koje su se cijepile i koje se nisu cijepile u prethodnoj trudnoći ($P < 0,001$). Sedam (70%) trudnica koje su se cijepile u sadašnjoj trudnoći, cijepile su se i u prethodnoj.

Tablica 3. Usporedba cijepljenja u ovoj i prethodnoj trudnoći

| | | Cijepljenje u prethodnoj trudnoći | | <i>P</i> |
|----------------------------------|----|-----------------------------------|-------------|----------|
| | | Da N=10 | Ne N=308 | |
| Cijepljenje u sadašnjoj trudnoći | Da | 7 (70%) | 3 (1%) | <0,001 |
| | Ne | 3 (30%) | 305 (99%) | |

*hi-kvadrat test

Usporedba cijepljenja trudnica izvan trudnoće i cijepljenja u trenutnoj nalazi se u Tablici 4. Statistički značajna razlika u cijepljenju u prijašnjoj trudnoći primijećena je između

ispitanica koje su se cijepile u trenutnoj trudnoći i koje se nisu cijepile u trenutnoj trudnoći ($P < 0,001$). Ukupno 6 (60%) trudnica koje su se cijepile protiv gripe u trenutnoj trudnoći cijepile su se i izvan trudnoće.

Tablica 4. Usporedba cijepjenja trudnica izvan trudnoće i u trenutnoj trudnoći

| | | Cijepjenje izvan trudnoće | | | <i>P</i> |
|---------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-----------|----------|
| | | Da | Ne | Ne znaju | |
| Cijepjenje u sadašnjoj trudnoći | Da N=10 | 6 (60%) | 4 (40%) | 0 (0%) | <0,001 |
| | Ne N=308 | 19 (6,2%) | 270 (87,7%) | 19 (6,2%) | |

*hi-kvadrat test

Samo je 12 (3,7%) trudnica potvrdilo da im je ginekolog ili obiteljski liječnik predložio da se cijepe za vrijeme trudnoće (Tablica 5). Trudnicama je u 83,3% (N=10) slučajeva cijepjenje predložio ginekolog.

Tablica 5. Ponuda cijepjenja protiv gripe u trudnoći

| | | N=321 | |
|---|----|-------------|--|
| Dobivena ponuda cijepjenja protiv gripe u trudnoći (bilo kojoj) | Da | 12 (3,7%) | |
| | Ne | 309 (96,3%) | |

Trećina trudnica bi se pristala cijepiti protiv gripe da im to predloži ginekolog ili obiteljski liječnik (Tablica 6).

Tablica 6. Stav trudnica o cijepjenju protiv gripe u sadašnjoj trudnoći

| | | N=311 | |
|---|----|-------------|--|
| Da Vam ginekolog ili obiteljski liječnik predloži da se cijepite protiv gripe u sadašnjoj trudnoći, biste li se cijepili? | Da | 102 (32,8%) | |
| | Ne | 209 (67,2%) | |

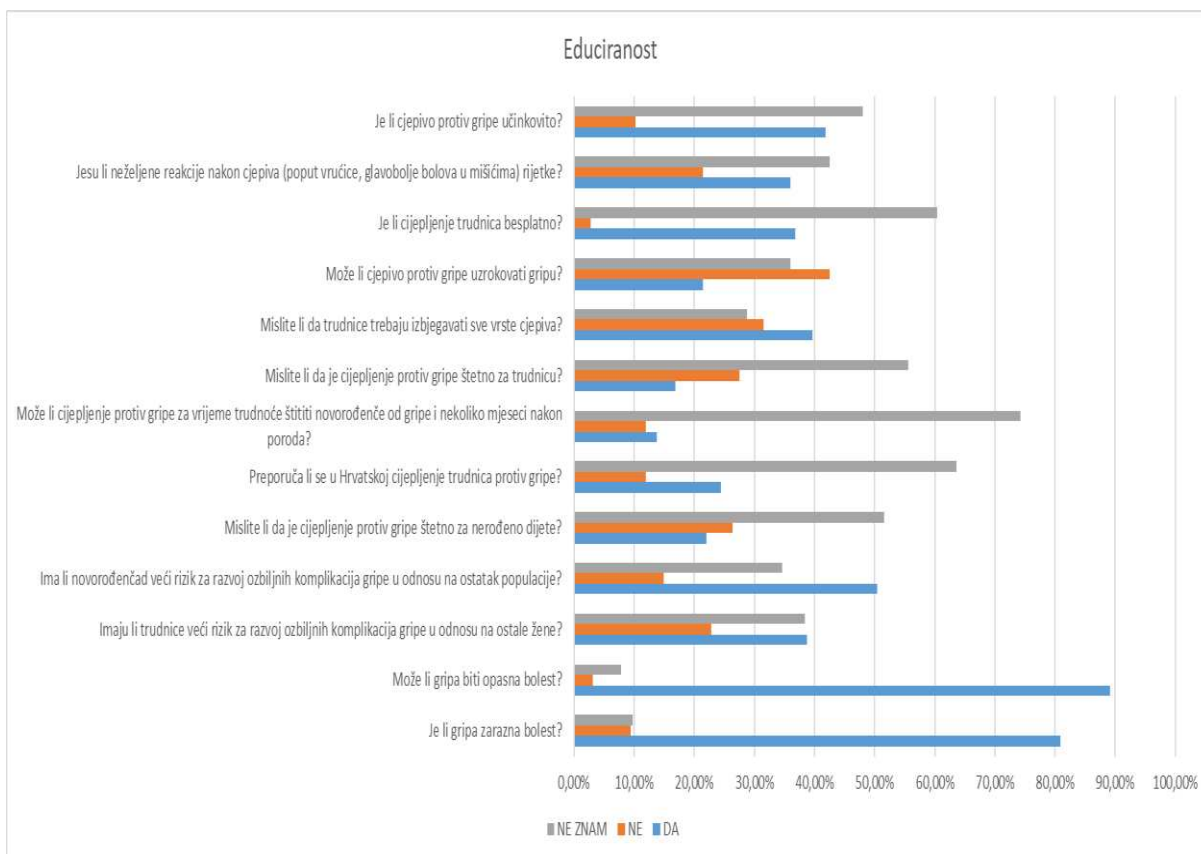
4.3 Znanje i stavovi trudnica o gripi i cijepljenju protiv gripe

Znanje je ispitano na temelju odgovora na 13 pitanja. Od ispitanica se tražilo da odaberu jedan odgovor (da, ne i ne znam) (Tablica 7, Slika 1).

Na pitanje je li gripa zarazna bolest, 258 (80,9%) trudnica dalo je točan odgovor, a 286 (89,1%) odgovorilo je točno na pitanje može li gripa biti opasna bolest, iako njih 196 (61,2%) nije bilo svjesno da trudnice imaju veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe u odnosu na ostale žene. Polovina trudnica (162) smatra da novorođenčad ima veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe, dok njih 164 (51,2%) ne zna je li cijepljenje protiv gripe u trudnoći štetno za nerođeno dijete. Većina trudnica (237, 74,3%) ne zna da cijepljenje protiv gripe za vrijeme trudnoće pruža zaštitu novorođenčetu i nekoliko mjeseci nakon poroda. Svega 88 (27,5%) trudnica smatra da cijepljenje protiv gripe nije štetno za trudnicu, a 127 (39,7%) smatra da trudnice trebaju izbjegavati sve vrste cjepiva. Ukupno je 137 (42,6%) trudnica odgovorilo da cjepivo protiv gripe ne može uzrokovati gripu, a njih 116 (36%) ne zna odgovor na to pitanje. Skoro je podjednak broj trudnica koje smatraju da je cjepivo protiv gripe učinkovito (135, 41,8%) i onih koje ne znaju odgovor na to pitanje (155, 48%). Samo 78 (24,5%) zna da je u Hrvatskoj preporučeno cijepljenje trudnica protiv gripe.

Tablica 7. Znanja i stavovi trudnica o gripu i cijepljenju protiv gripe

| Pitanje | Odgovor | N | % |
|--|---------|-----|------|
| Je li gripa zarazna bolest? | Da | 258 | 80,9 |
| | Ne | 30 | 9,4 |
| | Ne znam | 31 | 9,7 |
| Može li gripa biti opasna bolest? | Da | 286 | 89,1 |
| | Ne | 10 | 3,1 |
| | Ne znam | 25 | 7,8 |
| Imaju li trudnice veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe u odnosu na ostale žene? | Da | 124 | 38,8 |
| | Ne | 73 | 22,8 |
| | Ne znam | 123 | 38,4 |
| Ima li novorođenčad veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe u odnosu na ostatak populacije? | Da | 162 | 50,5 |
| | Ne | 48 | 15 |
| | Ne znam | 111 | 34,5 |
| Mislite li da je cijepljenje protiv gripe štetno za nerođeno dijete? | Da | 70 | 22 |
| | Ne | 84 | 26,4 |
| | Ne znam | 164 | 51,6 |
| Preporučuje li se u Hrvatskoj cijepljenje trudnica protiv gripe? | Da | 78 | 24,5 |
| | Ne | 38 | 11,9 |
| | Ne znam | 203 | 63,6 |
| Može li cijepljenje protiv gripe za vrijeme trudnoće štiti novorođenče od gripe i nekoliko mjeseci nakon poroda? | Da | 44 | 13,8 |
| | Ne | 38 | 11,9 |
| | Ne znam | 237 | 74,3 |
| Mislite li da je cijepljenje protiv gripe štetno za trudnicu? | Da | 54 | 16,9 |
| | Ne | 88 | 27,5 |
| | Ne znam | 178 | 55,6 |
| Mislite li da trudnice trebaju izbjegavati sve vrste cjepiva? | Da | 127 | 39,7 |
| | Ne | 101 | 31,6 |
| | Ne znam | 92 | 28,8 |
| Može li cjepivo protiv gripe uzrokovati gripu? | Da | 69 | 21,4 |
| | Ne | 137 | 42,6 |
| | Ne znam | 116 | 36 |
| Je li cijepljenje trudnica besplatno? | Da | 118 | 36,8 |
| | Ne | 9 | 2,8 |
| | Ne znam | 194 | 60,4 |
| Jesu li neželjene reakcije nakon cjepiva (poput vrućice, glavobolje bolova u mišićima) rijetke? | Da | 116 | 36 |
| | Ne | 69 | 21,4 |
| | Ne znam | 137 | 42,6 |
| Je li cjepivo protiv gripe učinkovito? | Da | 135 | 41,8 |
| | Ne | 33 | 10,2 |
| | Ne znam | 155 | 48 |



Slika 1. Prikaz odgovora na pitanja o gripu i cijepljenju protiv gripe

4.4 Usporedba znanja i stavova o gripu i cijepljenju protiv gripe po dobi i stupnju obrazovanja

Usporedba znanja i stavova po dobi prikazana je u Tablici 8. Od 323 ispitanice 201 (62,2%) je bilo u dobi od 30-39 godina, 108 (33,4%) je bilo u dobi od 18-29, a njih 14 (4,3%) su bile starije od 40 godina.

Usporedba znanja i stavova po stupnju obrazovanja prikazana je u Tablici 9. Od 323 ispitanice 150 (46,4%) ima završen diplomski studij, 136 (42,1%) ima završenu srednju školu, 35 (10,8%) ispitanica ima završen poslijediplomski studij, a 2 (0,6%) imaju završenu osnovnu školu.

Tablica 8. Usporedba znanja i stavova o gripi i cijepljenju protiv gripe po dobi

| Pitanje | Odgovor | 18-29 N=108 | 30-39 N=201 | >40 N=14 | <i>P</i> |
|--|---------|----------------|----------------|-------------|----------|
| Je li gripa zarazna bolest? | Da | 78 (73%) | 169 (85,4%) | 11 (78,6%) | 0,113 |
| | Ne | 15 (14%) | 14 (7,1%) | 1 (7,1%) | |
| | Ne znam | 14 (13%) | 15 (7,6%) | 2 (14,3%) | |
| Može li gripa biti opasna bolest? | Da | 95 (88,8%) | 178 (89%) | 13 (92,9%) | 0,994 |
| | Ne | 3 (2,8%) | 7 (3,5%) | | |
| | Ne znam | 9 (8,4%) | 15 (7,5%) | 1 (7,1%) | |
| Imaju li trudnice veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe u odnosu na ostale žene? | Da | 39 (36,5%) | 83 (41,5%) | 2 (14,3%) | 0,336 |
| | Ne | 26 (24,3%) | 43 (21,5%) | 4 (28,6%) | |
| | Ne znam | 42 (39,3%) | 74 (37%) | 8 (57,1%) | |
| Ima li novorođenčad veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe u odnosu na ostatak populacije? | Da | 49 (45,8%) | 108 (54%) | 5 (35,7%) | 0,363 |
| | Ne | 17 (15,9%) | 27 (13,5%) | 4 (28,6%) | |
| | Ne znam | 41 (38,3%) | 65 (32,5%) | 5 (35,7%) | |
| Mislite li da je cijepljenje protiv gripe štetno za nerođeno dijete? | Da | 26 (24,3%) | 42 (21,1%) | 2 (14,3%) | 0,659 |
| | Ne | 24 (22,4%) | 57 (28,6%) | 3 (21,4%) | |
| | Ne znam | 57 (53,3%) | 100 (50,25%) | 9 (64,3%) | |
| Preporučuje li se u Hrvatskoj cijepljenje trudnica protiv gripe? | Da | 22 (20,6%) | 54 (27%) | 2 (14,3%) | 0,482 |
| | Ne | 13 (12,2%) | 25 (12,5%) | | |
| | Ne znam | 72 (67,3%) | 121 (60,5%) | 12 (85,7%) | |
| Može li cijepljenje protiv gripe za vrijeme trudnoće štititi novorođenče od gripe i nekoliko mjeseci nakon poroda? | Da | 18 (16,8%) | 26 (13%) | | 0,312 |
| | Ne | 8 (7,5%) | 29 (14,5%) | 1 (7,1%) | |
| | Ne znam | 81 (75,7%) | 145 (72,5%) | 13 (92,9%) | |
| Mislite li da je cijepljenje protiv gripe štetno za trudnicu? | Da | 21 (19,6%) | 31 (15,5%) | 2 (14,3%) | 0,65 |
| | Ne | 29 (27,1%) | 57 (28,5%) | 2 (14,3%) | |
| | Ne znam | 57 (53,3%) | 112 (56%) | 10 (71,43%) | |

*hi-kvadrat test

Tablica 8. Usporedba znanja i stavova o gripi i cijepljenju protiv gripe po dobi (nastavak)

| Pitanje | Odgovor | 18-29 N=108 | 30-39 N=201 | >40 N=14 | <i>P</i> |
|--|---------|----------------|----------------|--------------|----------|
| Mislite li da trudnice trebaju izbjegavati sve vrste cjepiva? | Da | 40 (37,4%) | 79 (39,5%) | 8 (57,1%) | 0,715 |
| | Ne | 34 (31,8%) | 64 (32%) | 3 (21,4%) | |
| | Ne znam | 33 (30,9%) | 57 (28,5%) | 3 (21,4%) | |
| Može li cjepivo protiv gripe uzrokovati gripu? | Da | 20 (18,5%) | 45 (22,5%) | 4 (28,6%) | 0,652 |
| | Ne | 52 (48,2%) | 80 (40%) | 5 (35,7%) | |
| | Ne znam | 36 (33,3%) | 75 (37,5%) | 5 (35,7%) | |
| Je li cijepljenje trudnica besplatno? | Da | 35 (32,4%) | 77 (38,3%) | 6 (42,9%) | 0,558 |
| | Ne | 2 (1,9%) | 6 (3%) | 1 (7,1%) | |
| | Ne znam | 71 (65,8%) | 118 (58,7%) | 7 (50%) | |
| Jesu li neželjene reakcije nakon cjepiva (poput vrućice, glavobolje bolova u mišićima) rijetke | Da | 43 (39,9%) | 69 (34,3%) | 4 (28,6%) | 0,68 |
| | Ne | 19 (17,6%) | 48 (23,9%) | 3 (21,4%) | |
| | Ne znam | 46 (42,6%) | 84 (41,8%) | 7 (50%) | |
| Je li cjepivo protiv gripe učinkovito? | Da | 50 (46,3%) | 80 (39,8%) | 5 (35,7%) | 0,809 |
| | Ne | 10 (9,3%) | 21 (10,5%) | 2 (14,3%) | |
| | Ne znam | 48 (44,4%) | 100 (49,8%) | 7 (50%) | |

*hi kvadrat test

Tablica 9. Usporedba znanja i stavova o gripu i cijepljenju protiv gripe po stupnju obrazovanja

| Pitanje | Odgovor | Osnovna škola N=2 | Srednja škola N=134 | Diplomski studij N=150 | Poslijediplomski studij N=35 | P |
|--|---------|----------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
| Je li gripa zarazna bolest? | Da | 2 (100%) | 99 (74,4%) | 126 (84,6%) | 31 (88,6%) | 0,203 |
| | Ne | | 14 (10,5%) | 13 (8,7%) | 3 (8,6%) | |
| | Ne znam | | 20 (15%) | 10 (6,7%) | 1 (2,9%) | |
| Može li gripa biti opasna bolest? | Da | 2 (100%) | 115 (85,8%) | 136 (90,7%) | 33 (94,3%) | 0,667 |
| | Ne | | 4 (3%) | 6 (4%) | | |
| | Ne znam | | 15 (11,2%) | 8 (5,3%) | 2 (5,7%) | |
| Imaju li trudnice veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe u odnosu na ostale žene? | Da | 1 (50%) | 53 (39,6%) | 53 (35,3%) | 17 (48,6%) | 0,797 |
| | Ne | | 32 (23,9%) | 36 (24%) | 5 (14,3%) | |
| | Ne znam | 1 (50%) | 49 (36,6%) | 61 (40,7%) | 13 (37,1%) | |
| Ima li novorođenčad veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe u odnosu na ostatak populacije? | Da | 2 (100%) | 67 (50%) | 75 (50%) | 18 (51,4%) | 0,87 |
| | Ne | | 17 (12,7%) | 26 (17,3%) | 5 (14,3%) | |
| | Ne znam | | 50 (37,3%) | 49 (32,7%) | 12 (34,2%) | |
| Mislite li da je cijepljenje protiv gripe štetno za nerođeno dijete? | Da | 1 (50%) | 30 (22,6%) | 32 (21,3%) | 7 (20%) | 0,402 |
| | Ne | | 27 (20,3%) | 44 (29,3%) | 13 (37,1%) | |
| | Ne znam | 1 (50%) | 76 (57,1%) | 74 (49,3%) | 15 (42,9%) | |
| Preporučuje li se u Hrvatskoj cijepljenje trudnica protiv gripe? | Da | | 25 (18,7%) | 41 (27,3%) | 12 (34,3%) | 0,476 |
| | Ne | | 18 (13,4%) | 17 (11,3%) | 3 (8,6%) | |
| | Ne znam | 2 (100%) | 91 (68%) | 92 (61,3%) | 20 (57,1%) | |
| Može li cijepljenje protiv gripe za vrijeme trudnoće štiti novorođenče od gripe i nekoliko mjeseci nakon poroda? | Da | | 13 (9,7%) | 21 (14%) | 10 (28,6%) | 0,167 |
| | Ne | | 15 (11,2%) | 20 (13,3%) | 3 (8,6%) | |
| | Ne znam | 2 (100%) | 106 (79,1%) | 109 (72,7%) | 22 (62,9%) | |

*hi-kvadrat test

Tablica 9. Usporedba znanja i stavova o gripi i cijepljenju protiv gripe po stupnju obrazovanja (nastavak)

| Pitanje | Odgovor | Osnovna škola N=2 | Srednja škola N=134 | Diplomski studij N=150 | Poslijediplomski studij N=35 | P |
|--|---------|----------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
| Mislite li da je cijepljenje protiv gripe štetno za trudnicu? | Da | 1 (50%) | 25 (18,7%) | 22 (14,7%) | 6 (17,1%) | 0,095 |
| | Ne | | 25 (18,7%) | 52 (34,7%) | 11 (31,4%) | |
| | Ne znam | 1 (50%) | 84 (62,7%) | 76 (50,7%) | 18 (51,4%) | |
| Mislite li da trudnice trebaju izbjegavati sve vrste cjepiva? | Da | 2 (100%) | 60 (44,4%) | 53 (35,6%) | 12 (34,3%) | 0,395 |
| | Ne | | 37 (27,4%) | 54 (36,2%) | 10 (28,6%) | |
| | Ne znam | | 38 (28,2%) | 42 (28,2%) | 13 (37,1%) | |
| Može li cjepivo protiv gripe uzrokovati gripu? | Da | 2 (100%) | 29 (21,3%) | 32 (21,5%) | 6 (17,4%) | 0,075 |
| | Ne | | 49 (36%) | 70 (47%) | 18 (42,6%) | |
| | Ne znam | | 58 (42,7%) | 47 (31,5%) | 11 (36%) | |
| Je li cijepljenje trudnica besplatno? | Da | 1 (50%) | 39 (28,7%) | 63 (42%) | 15 (42,9%) | 0,368 |
| | Ne | | 4 (2,9%) | 5 (3,3%) | | |
| | Ne znam | 1 (50%) | 93 (68,4%) | 82 (54,7%) | 20 (57,1%) | |
| Jesu li neželjene reakcije nakon cjepiva (poput vrućice, glavobolje bolova u mišićima) rijetke | Da | 2 (100%) | 47 (34,6%) | 54 (36%) | 13 (37,1%) | 0,499 |
| | Ne | | 25 (18,4%) | 35 (23,3%) | 10 (28,6%) | |
| | Ne znam | | 64 (47,1%) | 61 (40,7%) | 12 (34,3%) | |
| Je li cjepivo protiv gripe učinkovito? | Da | | 47 (34,6%) | 72 (48%) | 16 (45,7%) | 0,26 |
| | Ne | | 15 (11%) | 16 (10,7%) | 2 (5,7%) | |
| | Ne znam | 2 (100%) | 74 (54,4%) | 62 (41,3%) | 17 (48,6%) | |

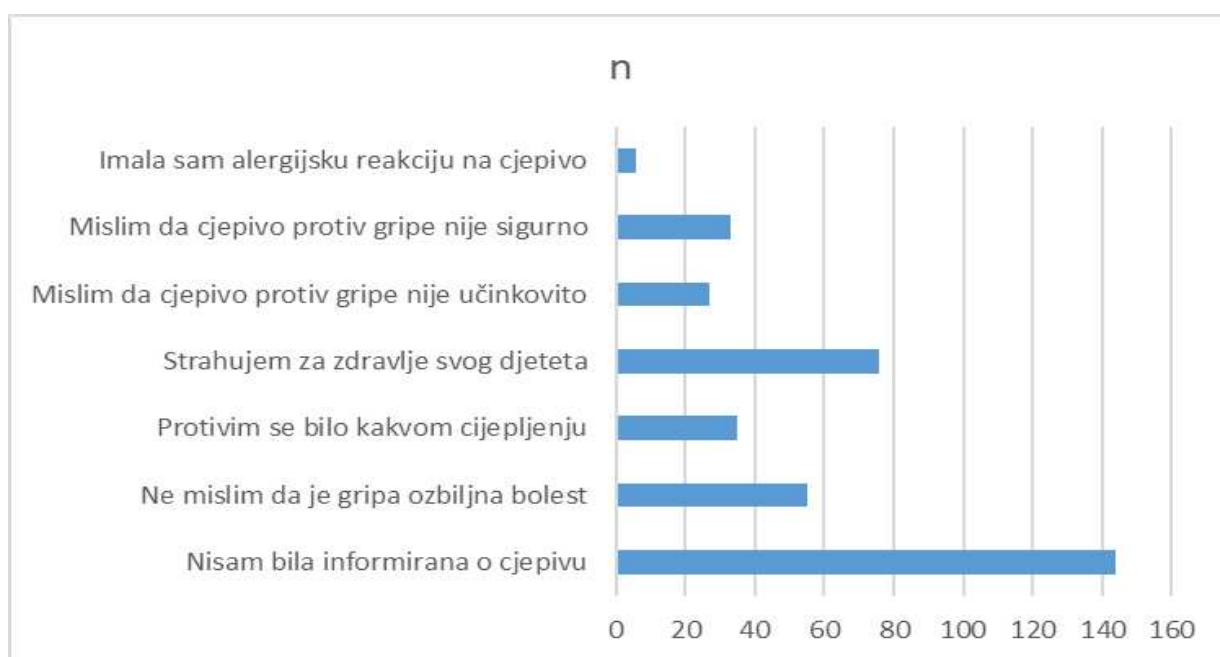
*hi-kvadrat test

4.5 Stavovi trudnica o razlozima za cijepljenje protiv gripe i necijepjenje

Razlozi trudnica za necijepjenje ispitani su kroz sedam tvrdnji, gdje su mogle odabrati više odgovora. Razlozi trudnica za cijepljenje ispitani su kroz šest tvrdnji, gdje su također mogle odabrati više ponuđenih odgovora.

Većina trudnica nije se cijepila protiv gripe u ovoj sezoni, njih čak 96,9%. Izostanak preporuke liječnika (N=144) ističe se kao glavni razlog njihovog necijepjenja, a njih 76 navodi strah za zdravlje svog djeteta kao razlog necijepjenja. Najmanje trudnica (N=6) nije se cijepilo zbog alergijske reakcije na cjepivo.

Razlozi necijepjenja trudnica protiv gripe navedeni su prikazani na Slici 2.



Slika 2. Razlozi necijepjenja trudnica protiv gripe

Najveći broj trudnica (N=8) kao razlog cijepjenja naveo je informiranost o koristi cijepjenja. Podjednak broj trudnica (N=5) cijepio se jer smatraju da cjepivo štiti njihovo dijete te zato što općenito smatraju da je cijepljenje korisno. Najmanji broj (N=2) navodi kao razlog cijepjenja to što je cjepivo besplatno.

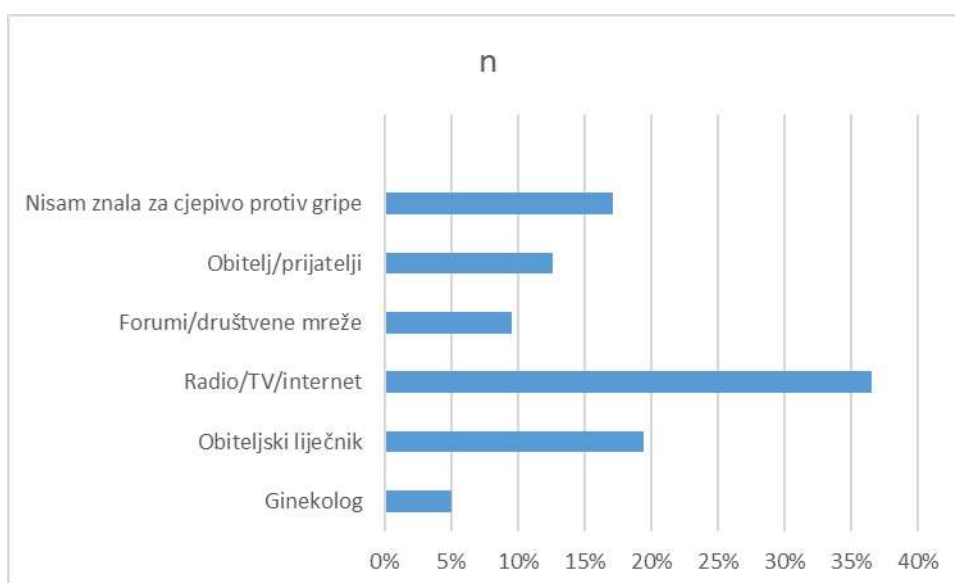
Razlozi cijepjenja trudnica protiv gripe navedeni su prikazani na Slici 3.



Slika 3. Razlozi cijepjenja trudnica protiv gripe

4.6 Izvori informacija o cijepljenju protiv gripe

U promatranoj skupini trudnica 36,5% njih navodi da informacije o cijepljenju protiv gripe dobiva preko radija, TV-a i interneta. Skoro petina (19,4%) ispitanica informacije dobiva od svog obiteljskog liječnika, a najmanje trudnica je informirano od ginekologa, njih svega 5% (Slika 4). Usporedba izvora informacija po dobi i stupnju obrazovanja prikazana je u Tablici 10. Nema korelacije između izvora informacija i dobi ni stupnja obrazovanja.



Slika 4. Izvori informacija o cijepljenju protiv gripe

Tablica 10. Usporedba izvora informacija trudnica o gripi po dobi i stupnju obrazovanja

| | | Ginekolog | Obiteljski liječnik | Radio/TV/ internet | Forumi/ društvene mreže | Obitelj/ prijatelji | Nisam znala za cjepivo | <i>P</i> |
|-----------------------------|---------------------|-----------|------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|----------|
| Dob | 18-29 | 6 | 22 | 23 | 7 | 7 | 10 | 0,296 |
| | N=75 | (8%) | (29,3%) | (30,7%) | (9,3%) | (9,3%) | (13,3%) | |
| | 30-39 | 5 | 20 | 54 | 14 | 19 | 27 | |
| | N=139 | (3,6%) | (14,4%) | (38,9%) | (10,1%) | (13,7%) | (19,4%) | |
| | >40 | 0 | 1 | 5 | 0 | 2 | 2 | |
| N=10 | (0%) | (10%) | (50%) | (0%) | (20%) | (20%) | | |
| Stupanj obrazovanja | Osnovna škola | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0,634 |
| | | (0%) | (50%) | (0%) | (0%) | (0%) | (50%) | |
| | Srednja škola | 1 | 18 | 31 | 10 | 11 | 16 | |
| | | (1,2%) | (20,7%) | (35,6%) | (11,5%) | (12,6%) | (18,4%) | |
| | Diplomski studij | 9 | 17 | 38 | 10 | 15 | 19 | |
| | (8,3%) | (15,7%) | (35,2%) | (9,3%) | (13,9%) | (17,6%) | | |
| Poslijediploms ki studij | 1 | 7 | 13 | 1 | 2 | 3 | | |
| | (3,7%) | (25,9%) | (48,3%) | (3,7%) | (7,4%) | (11,1%) | | |

*hi-kvadrat test

5. RASPRAVA

Stavovi i znanja trudnica o gripi od velike su važnosti za odluku o cijepljenju. Trudnice imaju veći rizik za razvoj komplikacija gripe te im je preporučeno cijepljenje protiv gripe, koje ne samo da štiti trudnicu, nego pruža zaštitu njenom novorođenčetu nekoliko mjeseci nakon poroda.

Osim suradljivosti samih trudnica, adekvatna procijepljenost temelji se i na educiranosti zdravstvenih djelatnika koji bi cijepljenje trebali preporučiti.

Rezultati provedenog istraživanja ukazuju na slabo znanje trudnica o gripi i cijepljenju protiv gripe te iznimno nisku procijepljenost na području Splita, svega 3,2%. Iako su rezultati nezadovoljavajući, još uvijek su bolji od hrvatskog prosjeka, koji je 2018. godine iznosio približno 0,4% (60). Rezultati istraživanja provedenog u Italiji pokazuju nešto bolje rezultate, (9,7% cijepljenih trudnica) (61). Prema rezultatima ankete provedene među trudnicama na Tajlandu, samo ih je 4% cijepljeno protiv gripe (62), a u Saudijskoj Arabiji 18,1% (63). Drugo istraživanje iz Australije pokazalo je da se procijepljenost povećala s 30% u 2010. na 40% u 2011. godini nakon provedene edukacije (64). Studija provedena u Brazilu pokazuje da je čak 53,9% promatrane populacije trudnica cijepljeno protiv gripe (65). Kada uspoređujemo procijepljenost trudnica u Splitu s rezultatima nekih drugih zemalja, poput Australije gdje je 27% (66), Francuske s 39% (67), znatno smo ispod njihove razine procijepljenosti.

Jedan od najčešćih razloga necijepljenja koji trudnice navode je taj da nisu bile informirane o cjepljivosti. To se uklapa u brojna istraživanja provedena na ovu temu. Drugi čest razlog necijepljenja je bila njihova zabrinutost za zdravlje svog djeteta. Trećina trudnica smatra da gripa nije ozbiljna bolest te se zato nisu cijepile.

Svega 10 (3,2%) trudnica navelo je da se cijepilo u nekoj od prethodnih trudnoća, ali većina njih se cijepila i u ovoj trudnoći (70%). Ukupno 6 (60%) trudnica koje su se cijepile protiv gripe u trenutnoj trudnoći cijepile su se i izvan trudnoće.

Samo je 3,7% trudnica potvrdilo da im je ginekolog ili obiteljski liječnik predložio cijepljenje protiv gripe. Većina zdravstvenih djelatnika oklijeva dati svoju preporuku o cjepljivosti protiv gripe, često zbog vlastite nesigurnosti i nedostatka znanja te straha od mogućih nuspojava. Trudnicama se prepušta da same preuzmu odgovornost i odlučuju za sebe. Međutim, istraživanja pokazuje da je vjerojatnost prihvaćanja cijepljenja veća kada preporuka dolazi od zdravstvenog djelatnika. To ističe važnost liječnika kao glavnog izvora informacija o gripi i ističe njihovu ulogu u poboljšanju prihvaćanja cjepljivosti među trudnicama (61, 63). I u

ovom istraživanju, pokazalo se da bi trećina anketiranih trudnica prihvatila cjepivo protiv gripe da im je to preporučio ginekolog ili obiteljski liječnik.

Najveći broj trudnica koje su se cijepile protiv gripe kao glavni razlog su navele informiranost o koristi cijepjenja. To još jednom potvrđuje ulogu liječnika u edukaciji trudnica o koristi cijepjenja. Nekoliko istraživanja potvrđuje porast procijepljenosti kad ga liječnik preporuča (68, 69). Konkretno, u Sjedinjenim Američkim Državama tijekom sezone gripe 2014.-2015., bilo je cijepjeno 68% trudnica koje su dobile i preporuku o cijepljenju i ponudu da se cijepe, 34% onih koje su primile samo preporuku, a 8,5% onih koje nisu dobile ni preporuku ni ponudu cijepjenja (69). Na tom primjeru vidimo direktnu vezu između preporuke i ponude cijepjenja i procijepljenosti trudnica. Podjednak se broj trudnica cijepio jer znaju da cjepivo štiti njihovo novorođenče te jer općenito smatraju da je cijepjenje korisno.

Na temelju odgovora na 13 pitanja može se zaključiti da trudnice imaju loše znanje o gripi i cijepljenju protiv gripe. Na samo četiri pitanja od trinaest ponuđenih, većina je dala točan odgovor.

Na pitanje je li gripa zarazna bolest većina trudnica je dala ispravan odgovor (80,9%), kao i na pitanje može li gripa biti opasna bolest (89,1%). Samo 38,8% trudnica zna da su u većem riziku za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe. Polovina anketiranih trudnica smatra da novorođenčad ima veći rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija gripe od ostatka populacije. Za preporuku o cijepljenju trudnica u Hrvatskoj zna samo 24,5% ispitanica. Polovina trudnica ne zna je li cjepivo protiv gripe učinkovito, a isto tako malo više od polovine ispitanica ne zna je li cijepjenje protiv gripe štetno za trudnicu. Slični su stavovi i neznanje primijećeni u ranijim studijama (61, 63, 70).

Nije primijećena statistički značajna razlika u odgovorima trudnica višeg i nižeg stupnja obrazovanja. Također, nije se mogla utvrditi korelacija znanja s dobi ispitanica.

Većina trudnica informacije o cijepljenju protiv gripe dobiva iz nestručnih izvora poput radija, TV-a ili interneta (36,5%). Čak 17,1% trudnica nije znalo za cjepivo protiv gripe.

Potreban je intenzivniji angažman na edukaciji trudnica. Poboljšanje svijesti o dobrobitima cjepiva protiv gripe mogu se postići savjetovanjem trudnica od strane njihovog ginekologa ili obiteljskog liječnika, informativnim listićima u ambulantama, audiovizualnim

materijalima o sigurnosti, učinkovitosti i potencijalnim koristima. Zdravstveni djelatnici bi trebali naglašavati kako su trudnice rizična skupina kojoj je cijepljenje preporučeno i besplatno, te kako smanjuje rizik od respiratornih komplikacija gripe i štiti novorođenče i do šest mjeseci nakon poroda.

Buduća istraživanja trebala bi ispitati znanje i stavove zdravstvenih djelatnika o cijepljenju trudnica protiv gripe. Prijeko je potrebno ispitati zašto zdravstveni djelatnici nedovoljno savjetuju trudnice o cijepljenju te ih dodatno educirati o sigurnosti cjepiva i potencijalnoj koristi za majku i dijete.

Ovo je istraživanje imalo nekoliko ograničenja. Jedno od ograničenja je korištenje zatvorenog tipa pitanja u anketi umjesto intervjua ili otvorenog tipa pitanja, kako bi se ispitanicama omogućilo da detaljnije izraze svoje mišljenje. Nadalje, opseg istraživanja je ograničen na grad Split, pa stoga rezultati ne moraju biti primjenjivi na cijelu Hrvatsku ili svijet. Istraživanje je provedeno samo u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite, pa naša anketirana populacija možda nije reprezentativna za trudnice koje dobivaju antenatalnu njegu u privatnim ordinacijama. Rezultati o cijepljenju su se temeljili na izjavama ispitanica i nismo bili u mogućnosti potvrditi podatke evidencijama o imunizaciji.

6. ZAKLJUČAK

Zaključak

1. Trudnice su pokazale da imaju nedovoljno znanja o gripi i cijepljenju protiv gripe.
2. Trudnice pokazuju negativne stavove o cijepljenju protiv gripe.
3. Ukupna procijepljenost trudnica protiv gripe u Splitu je 3,2%.
4. Liječnici ne nude dovoljno trudnicama cijepljenje protiv gripe.
5. Trudnice koje su se cijepile u nekoj od prethodnih trudnoća će se cijepiti i u ovoj.
6. Ne postoji korelacija između znanja i stavova trudnica o cijepljenju protiv gripe i stupnja obrazovanja te dobi.
7. Glavni razlog necijepljenja je neinformiranost trudnica o cjepivu protiv gripe.
8. Glavni izvor informacija o cijepljenju protiv gripe je radio, TV ili internet.
9. Provedeno istraživanje ukazuje na potrebu edukacije trudnica i zdravstvenih djelatnika o koristi cijepljenja trudnica protiv gripe.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ*. 2016;355:6258.
2. Influenza (seasonal)—Fact sheet No 211. [Internet]. WHO; 2014. [citirano 12. travnja 2020.] Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
3. Barrett T, McEntee E, Drew R, O'Reilly F, O'Carroll A, O'Shea A, i sur. Influenza vaccination in pregnancy: vaccine uptake, maternal and healthcare providers' knowledge and attitudes. A quantitative study. *BJGP*. 2018;2: bjgpopen18X101599.
4. Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:3065–71.
5. Madhi SA , Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, i sur. Maternal Flu Trial (Matflu) Team Trivalent influenza vaccination randomized control trial of pregnant women and adverse fetal outcomes. *Vaccine*. 2019;37:5397–403.
6. Barberis I, Myles P, Ault SK, Bragazzi NL, Martini M. History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:115–20.
7. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza Virus Evolution, Host Adaptation and Pandemic Formation. *Cell Host Microbe*. 2010;7:440–51.
8. Shao W, Li X, Goraya MU, Wang S, Chen JL. Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1650.
9. Luo M. Influenza Virus Entry. *Adv Exp Med Biol*. 2012;726:201–21.
10. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26:49–53.
11. How the Flu Virus Can Change: “Drift” and “Shift”. [Internet]. SAD: CDC; 2019. [citirano 12. travnja 2020.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>.
12. How pandemic influenza emerges. [Internet]. WHO [citirano 12. travnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/pandemic-influenza/how-pandemic-influenza-emerges>.
13. Caini S, Kroneman M, Wieggers T, Guerche-Séblain CE, Paget J. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic literature review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:780–92.
14. Biere B, Bauer B, Schweiger B. Differentiation of Influenza B Virus Lineages Yamagata and Victoria by Real-Time PCR. *Journ Clin Microbiol*. 2010;48:1425-7.

15. Questions and answers on influenza pandemics. [Internet]. CDC. [citirano 22. travnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/pandemic-influenza/facts/questions-and-answers>.
16. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1323:115–39.
17. Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens.* 2016;5:66.
18. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S, Perdue ML, Suarez DL. Continued Circulation in China of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses Encoding the Hemagglutinin Gene Associated with the 1997 H5N1 Outbreak in Poultry and Humans. *J Virol.* 2000;74:6592–99.
19. ECDC Factsheet about seasonal influenza. [Internet]. ECDC. [citirano 22. travnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>.
20. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2019./2020. [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2020. [citirano 22. travnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-hrvatskoj-u-sezoni-2019-2020-17-5-2020/>.
21. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. [Internet]. WHO; 2018. [citirano 23. travnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>.
22. Kalilcorresponding AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care.* 2019;23:258.
23. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ.* 2016;355:6258.
24. Kuzman I. Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije. *Medicus* [Internet]. 2011;Vol. 20, No. 1, 25 – 32. . [citirano 23. travnja 2020.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/76432>.
25. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, i sur. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68:895–902.
26. Southwick F, Ivić I. Infektivne bolesti- Kratki klinički tečaj. Split: Placebo d.o.o.; 2017. str. 376-9.

27. Overview of influenza testing methods. [Internet]. CDC; 2019. [citirano 28. travnja 2020.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>.
28. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23:214.
29. Davidson S. From Now and Into the Future. *Front Immunol*. 2018;9:1946.
30. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P, Science M, Kuster SP, i sur. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:5061.
31. Risk groups for severe influenza. [Internet]. ECDC; 2020. [citirano 28. travnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/risk-groups>.
32. Dawood FS, Hunt D, Patel A, Kittikraisak W, Tinoco Y, Kurhe K, i sur. The Pregnancy and Influenza Multinational Epidemiologic (PRIME) study: a prospective cohort study of the impact of influenza during pregnancy among women in middle-income countries. *Reprod Health*. 2018;15:159.
33. Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, i sur. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG*. 2017;124:48–59.
34. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loebb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. 2017;35:521–28.
35. Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:3065-71.
36. Puljiz I, Kuzman I. Klinička slika influence u osobito rizičnih bolesnika. *Medicus*, Vol. 20 No. 1. *Influenca*. 2011;45-51.
37. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:1033–39.
38. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic Influenza and Pregnant Women. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:95–100.
39. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ*. 2011;342:3214.

40. He J, Liu ZW, Lu YP, Li TY, Liang XJ, Arck PC, i sur. A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection During Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth Weight. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:232-43.
41. American academy of pediatrics committee on fetus and newborn; American college of obstetricians and gynecologists committee on obstetric practice. The Apgar Indeks. *Pediatrics*. 2015;136:819-22.
42. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy - An overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:1763–73.
43. Vemula SV, Sayedahmed EE, Sambhara S, Mittal SK. Vaccine approaches conferring cross-protection against influenza viruses. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1141-54.
44. Influenza Historic Timeline. [Internet]. CDC; 2019. [citirano 9. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pandemic-timeline-1930-and-beyond.htm>.
45. Barberis I, Myles P, Ault SK, Bragazzi NL, Martini M. History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:15–20.
46. Types of seasonal influenza vaccine. [Internet]. ECDC; 2019. [citirano 9. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/types-of-seasonal-influenza-vaccine>.
47. How Influenza (Flu) Vaccines Are Made. [Internet]. CDC; 2019. [citirano 9. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm>.
48. Od ove godine četverovalentno cjepivo protiv gripe. [Internet]. HZJZ; 2019. [citirano 15. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/od-ove-godine-cetverovalentno-cjepivo-protiv-gripe/>.
49. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68:1–21.
50. Počinje cijepljenje protiv gripe. [Internet]. HZJZ; 2019. [citirano 9. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/pocinje-cijepljenje-protiv-gripe-2/>.

51. Who Should and Who Should NOT get a Flu Vaccine. [Internet]. CDC; 2019. [citirano 9. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/whoshouldvax.htm>.
52. Influenza vaccine safety. [Internet]. ECDC. [citirano 10. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccine-safety>.
53. Seasonal Influenza Vaccine Safety: A Summary for Clinicians 2019. [Internet]. CDC. [citirano 10. svibnja 2020.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm.
54. Silasi M, Cardenas I, Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73:199–213.
55. Public health guidance: Seasonal influenza vaccination of children and pregnant women, Public health guidance. [Internet]. ECDC; 2018. [citirano 10. svibnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-seasonal-influenza-vaccination-children-and-pregnant-women>.
56. Cuningham W, Geard N, Fielding JE, Braat S, Madhi SA, Nunes MC, i sur. Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13:438–52.
57. Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:3065–71.
58. Jeong S, Jang EJ, Jo J, Jang S. Effects of maternal influenza vaccination on adverse birth outcomes: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:0220910.
59. McHugh L, Marshall HS, Perrett KP, Nolan T, Wood N, Lambert SB, i sur. The Safety of Influenza and Pertussis Vaccination in Pregnancy in a Cohort of Australian Mother-Infant Pairs, 2012-2015: The FluMum Study. *Clin Infect Dis* . 2019;68:402-8.
60. HZJZ. [Internet]. [citirano 13. srpnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/>.
61. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF. Seasonal influenza vaccination in pregnant women: knowledge, attitudes, and behaviors in Italy. *BMC Infect Dis*. 2017;17:48.
62. Ditsungnoen D, Greenbaum A, Praphasiri P, Dawood FS, Thompson MG, Yoocharoen P, i sur. Knowledge, Attitudes and Beliefs Related to Seasonal Influenza Vaccine among Pregnant Women in Thailand Vaccine. *Vaccine*. 2016;34:2141–6.

63. Mayet AY, Al-Shaikh GK, Al-Mandeel HM, Alsaleh NA, Hamadd AF. Knowledge, attitudes, beliefs, and barriers associated with the uptake of influenza vaccine among pregnant women. *Saudi Pharm J.* 2017;25:76–82.
64. McCarthy EA, Pollock WE, Nolan T, Hay S, McDonald S. Improving influenza vaccination coverage in pregnancy in Melbourne 2010-2011. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52:334-41.
65. Mendoza-Sassi RA, Ozório Linhares A, Machado Schroeder FM, Maas NM, Nomiya S, César JA. Vaccination against influenza among pregnant women in southern Brazil and associated factors. *Cien Saude Colet.* 2019;24:4655-64.
66. Wiley KE, Massey PD, Cooper SC, Wood NJ, Ho J, Quinn HE, i sur. Uptake of influenza vaccine by pregnant women: a cross-sectional survey. *Med J Aust.* 2013;198:373-5.
67. Loubet P, Guerrisi C, Turbelin C, Blondel B, Launay O, Bardou M, i sur. GGNET study group Influenza during pregnancy: Incidence, vaccination coverage and attitudes toward vaccination in the French web-based cohort G-GrippeNet. *Vaccine.* 2016;34:2390-6.
68. Kennedy ED, Ahluwalia IB, Ding H, Lu PJ, Singleton JA, Bridges CB. Monitoring seasonal influenza vaccination coverage among pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:9-16.
69. Ding H, Black CL, Ball S, Fink RV, Williams WW, Fiebelkorn AP, i sur. Influenza Vaccination Coverage Among Pregnant Women — United States, 2016–17 Influenza Season. *MMWR.* 2017;66:1016–22.
70. Prospero E, Galmozzi S, Paris V, Felici G, Barbadoro P, D'Alleva A, i sur. Factors influencing refusing of flu vaccination among pregnant women in Italy: Healthcare workers' role. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13:201–7.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni cilj istraživanja bio je utvrditi znanja i stavove trudnica o cijepljenju protiv gripe i odrediti procijepljenost na području grada Splita.

Ispitanici i metode: Ovo presječno istraživanje provedeno je os ožujka do srpnja u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite u Splitu, Hrvatska. Prije početka istraživanja odabrani ginekolozi su obaviješteni o svrsi i neobaveznoj prirodi studije te je zajamčena anonimnost i povjerljivost podataka o pacijenticama. Uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu i suglasnost ginekologa istraživanje je provedeno za potrebe ovog diplomskog rada. Istraživanje je provedeno preko anonimne i dobrovoljne ankete koju su ispunjavale trudnice u čekaonici ginekološke ambulante. U istraživanje su uključene 323 trudnice.

Rezultati: Rezultati istraživanja ukazuju na nedovoljno znanje trudnica o cijepljenju protiv gripe i jako malu procijepljenost (3,2%) na području grada Splita. Nije dokazana korelacija između znanja i stavova trudnica o cijepljenju protiv gripe i stupnja obrazovanja te dobi. Glavni razlog necijepljenja trudnica je neinformiranost o cjepivu protiv gripe. Glavni izvor informacija o cijepljenju protiv gripe je radio, TV i internet. Liječnici (ginekolozi ili obiteljski liječnici) nedovoljno savjetuju trudnice o cijepljenju.

Zaključak: Trudnice imaju nedovoljno znanje o cijepljenju protiv gripe, a liječnici ne informiraju trudnice dovoljno o cijepljenju. Provedeno istraživanje ukazuje na potrebu edukacije trudnica i zdravstvenih djelatnika o koristi cijepljenja trudnica protiv gripe.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Attitudes and knowledge of pregnant women about influenza vaccine and vaccination in the city of Split

OBJECTIVES: The main goal of the research was to determine the knowledge and attitudes of pregnant women about influenza vaccination and to determine vaccination in Split.

SUBJECTS AND METHODS: This cross-sectional study was conducted from March to July in gynecological clinics in primary health care in Split, Croatia. Prior to the start of the study, selected gynecologists were informed of the purpose and optional nature of the study, and the anonymity and confidentiality of patient data were guaranteed. With the approval of the Ethics Committee of the Medical Faculty in Split and the consent of the gynecologist, the research was conducted for the purposes of this thesis. The research was conducted through an anonymous and voluntary survey filled out by pregnant women in the waiting room of a gynecological clinic. 323 pregnant women were included in the study.

RESULTS: The results of the research indicate insufficient knowledge of pregnant women about influenza vaccination and very low vaccination coverage (3.2%) in Split. There is no proven correlation between the knowledge and attitudes about influenza vaccination and the level of education and age. The main reason for not vaccinating pregnant women is the lack of information about the flu vaccine. The main source of information on influenza vaccination is radio, TV and the Internet. Doctors (gynecologists or family doctors) do not advise pregnant women enough about vaccination.

CONCLUSION: Pregnant women have insufficient knowledge about influenza vaccination, and doctors do not inform pregnant women enough about vaccination. The research indicates the need to educate pregnant women and health professionals about the benefits of vaccinating pregnant women against influenza.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Petra Caktaš

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 24. veljače 1996. godine, Split

Kontakt: mob. +385 99 415 5652

Elektronička pošta: petra.caktas2@gmail.com

OBRAZOVANJE:

-2002.-2010.- Osnovna škola „Dugopolje“, Dugopolje

-2010.-2014.- IV. Gimnazija „Marko Marulić“, Split

-2014.-2020.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

MATERINSKI JEZIK:

-Hrvatski jezik

STRANI JEZICI:

- Engleski jezik- aktivno

- Talijanski jezik- pasivno

NAGRADE:

-2016.-2020.- stipendija Općine Dugopolje

OSTALO:

-vozačka dozvola B kategorije, član Crowsic-a