

Provedba rutinskog cijepljenja u dječjoj dobi tijekom i prije COVID-19 pandemije

Paradi, Leona

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:171:863708>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Leona Paradi

**PROVEDBA RUTINSKOG CIJEPLJENJA U DJEČJOJ DOBI TIJEKOM I PRIJE
COVID-19 PANDEMIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:
2021./2022.

Mentorica:
doc. prim. dr. sc. Irena Bralić, dr. med.

Split, srpanj, 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Leona Paradi

**PROVEDBA RUTINSKOG CIJEPLJENJA U DJEČJOJ DOBI TIJEKOM I PRIJE
COVID-19 PANDEMIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentorica:

doc. prim. dr. sc. Irena Bralić, dr. med.

Split, srpanj, 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. POVIJEST CIJEPLJENJA.....	2
1.1.1. Povijest cijepljenja u svijetu.....	2
1.1.2. Povijest cijepljenja u Republici Hrvatskoj.....	3
1.2. CJEPIVA	3
1.2.1. Zakonska regulativa cijepljenja u Republici Hrvatskoj.....	4
1.2.2. Program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj.....	4
1.2.3. Programi cijepljenja država Europskog gospodarskog prostora	6
1.2.4. Načini primjene cjepiva	8
1.2.5. Kontraindikacije za cijepljenje	8
1.2.6. Nuspojave cijepljenja.....	8
1.3. UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA DJECU	9
1.3.1. Karakteristike infekcije SARS CoV-2 virusom u djece.....	9
1.3.2. Neizravni učinci COVID-19 pandemije na djecu.....	10
1.3.3. Cijepljenje protiv COVID-19 u dječjoj dobi	10
1.4. CIJEPLJENJEM PREVENTABILNE BOLESTI IZ PROGRAMA OBVEZNOG CIJEPLJENJA	11
1.4.1. Tuberkuloza	11
1.4.2. Difterija.....	12
1.4.3. Tetanus.....	12
1.4.4. Hripavac	13
1.4.5. Poliomijelitis	14
1.4.6. Haemophilus influenzae tip B.....	15
1.4.7. Streptococcus pneumoniae	16
1.4.8. Ospice	16
1.4.9. Zaušnjaci.....	17
1.4.10. Rubeola.....	18
1.4.11. Hepatitis B	18
2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	2
2.1. PRIMARNI CILJ	21
2.2. SEKUNDARNI CILJEVI	21
2.3. HIPOTEZE	21
3. MATERIJALI I METODE	23
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	30

6. ZAKLJUČCI.....	35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	37
8. SAŽETAK.....	44
9. SUMMARY	46
10. ŽIVOTOPIS	48

POPIS KRATICA

ANA-Te – cjepivo protiv tetanusa

ANA-DI-TE *pro adultis* – cjepivo protiv difterije i tetanusa za odrasle

BCG – cjepivo protiv tuberkuloze (engl. *Bacillus Calmette-Guérin*)

CDC – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*)

DNŽ – Dubrovačko-neretvanska županija

DI-TE-PER – cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca

DTP – cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca

DTaP – cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno)

DTwP – cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (cjelostanično)

DTaP-IPV-HiB – cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno), poliomijelitisa (inaktivirano), cjepivo protiv bolesti uzrokovane *Haemophilus influenzae* tipa B, „5 u 1”

DTaP-IPV-HiB-HepB – cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno), poliomijelitisa (inaktivirano), cjepivo protiv bolesti uzrokovane *Haemophilus influenzae* tipa B, hepatitisa B, „6 u 1”

dTap – cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca za adolescente i odrasle

ECDC – Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. *European Center for Disease Prevention and Control*)

EU – Europska Unija

EEA – Europski gospodarski prostor (engl. *European Economic Area*)

HBIG – Hepatitis B imunoglobulin

HBV – cjepivo protiv hepatitisa B

HiB – cjepivo protiv bolesti uzrokovane *Haemophilus influenzae* tipa B

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IPV – inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa

MMR – cjepivo protiv ospica, zaušnjaka, rubeole (engl. *measles, mumps, rubella*)

MO-PA-RU – cjepivo protiv ospica, zaušnjaka, rubeole (lat. *morbili, parotitis, rubeola*)

OPV – oralno cjepivo protiv poliomijelitisa

PCV – konjugirano cjepivo protiv *Streptococcus pneumoniae*

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

POLIO – cjepivo protiv virusa poliomijelitisa

PGŽ – Primorsko-goranska županija

Pn – konjugirano cjepivo protiv *Streptococcus pneumoniae*

RH – Republika Hrvatska

SAD – Sjedinjene Američke Države

SDŽ – Splitsko-dalmatinska županija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TBC – tuberkuloza

Td – cjepivo protiv tetanusa, difterije za djecu iznad 7 godina i odrasle

TD – cjepivo protiv tetanusa, difterije za mlađe od 6 godina

TNF – tumorski nekrotizirajući faktor (engl. *tumor necrosis factor*)

TT – tetanusni toksoid

1. UVOD

Cijepljenje je jedna od nuspješnijih metoda primarne prevencije. Najveći povijesni uspjesi cijepljenja su iskorjenjivanje velikih boginja kao bolesti uopće i iskorjenjivanje virusa poliomijelitisa iz Sjeverne i Južne Amerike te Europe (1). Korisnost i značaj cijepljenja u prošlom stoljeću nisu bili ispitivani, već se cijepljenje doživljavalo kao pozitivan fenomen u smislu očuvanja individualnog i nacionalnog zdravlja. U novije vrijeme, u okolnostima brzog širenja informacija i dezinformacija, pokret protiv cijepljenja broji sve više istomišljenika. Tijekom COVID-19 pandemije, ovo stanje stvari poprimilo je novu dimenziju, a pojam cijepljenja ušao je u svakodnevnu, često nekritički i pogrešno te laički okarakteriziranu javnu raspravu.

1.1. Povijest cijepljenja

1.1.1. Povijest cijepljenja u svijetu

Začetci primitivnog oblika cijepljenja datiraju iz 11. stoljeća kada su kineski liječnici strugali kožne kraste oboljelih od virusa velikih boginja, usitnjavali ih i cjevčicama upuhivali u nos zdravih pojedinaca s ciljem stvaranja imunosti. Opisani postupak naziva se variolizacija, označava unošenje virusa velikih boginja s ciljem stvaranja imuniteta protiv velikih boginja. Ponešto drugačiji postupak variolizacije, inokulacija sadržaja iz pustula bolesnika zaraženih virusom velikih boginja u rane zdravih ljudi, primjenjivao se u 17. st. na Bliskom Istoku i u Africi (2). Tijekom 18. st. variolizacija se počela primjenjivati širom Ujedinjenog Kravljevstva. Engleski liječnik Edward Jenner i sam je kao dječak bio podvrgnut postupku variolizacije, a osim toga, dodatno ga je intrigirala narodna spoznaja da mljekarice oboljele od virusa kravljih boginja same ne razvijaju velike boginje. Jenner je došao na ideju inokulacije kravljih boginja s ciljem stvaranja imuniteta protiv velikih boginja, što se otad naziva vakcinacijom (cijepljenjem). Postupak vakcinacije bio je vrlo uspješan i postao je opće prihvaćen te tada započinju programi cijepljenja širom svijeta (3). Posljednji slučaj zaraze velikim boginjama bio je u listopadu 1977. u Somaliji, nakon čega je u svibnju 1980. proglašena globalna eradikacija velikih boginja od strane Svjetske zdravstvene organizacije (4, 5). Osim Jennera, u kontekstu povijesti cjepiva važno je spomenuti i francuskog kemičara Louisa Pasteura. Pasteur je otkrio da mikroorganizmi mogu biti atenuirani izlaganjem određenim fizikalnim i okolišnim uvjetima i kao takvi uzrokuju imunost. Ovo otkriće predstavljalo je polazišnu točku za živa atenuirana cjepiva kakva se i danas koriste, npr. BCG (engl. *Bacillus Calmette-Guérin*) protiv tuberkuloze i atenuirani virus žute groznice. Nadalje, temeljem saznanja Paula Ehrlicha i Ilyje Metchnikoffa

o stečenoj imunosti posredovanoj protutijelima i stanicama, cjepiva su se počela razvijati s ciljem da djeluju na ta dva načina (6). Iako je Svjetska zdravstvena organizacija još 1977. postavila cilj koji je podrazumijevao da svako dijete na svijetu bude cijepljeno protiv difterije, hripavca, tetanusa, poliomijelitisa, ospica i tuberkuloze i to do 1990., taj cilj nije postignut do danas (7).

1.1.2. Povijest cijepljenja u Republici Hrvatskoj

Imunizacija u Republici Hrvatskoj (RH) započinje 1791. godine kada je dr. Hadvig proveo cijepljenje protiv velikih boginja u Jastrebarskom. Nakon toga, 1948. godine, krenuo je organizirati Program cijepljenja počevši s obveznim cijepljenjem protiv tuberkuloze i difterije, zatim 1955. protiv tetanusa, 1959. protiv hripavca, 1961. u Program obveznog cijepljenja uvedeno je oralno cjepivo protiv dječje paralize, 1969. protiv ospica, 1975. protiv rubeole i zaušnjaka (trokomponentno cjepivo protiv ospica, rubeole i zaušnjaka MMR (engl. *measles, mumps, rubella*) uvedeno je 1976. godine). Od 1999. počelo je testiranje svake trudnice na antigen na površini virusa hepatitisa B, HbSAg (engl. *Hepatitis B Surface Antigen*) i uvedeno je cjepivo protiv hepatitisa B za sve u 6. razredu osnovne škole. Obvezno cijepljenje protiv *Haemophilus influenzae* tipa B infekcije, uvedeno je 2002. godine, a iste godine cjepivo protiv tetanusa za osobe koje navršavaju 60 godina života. U Program obveznog cijepljenja za 2007. godinu uvedeno je cijepljenje protiv hepatitisa B u dojenačku dob. Živo oralno cjepivo protiv poliomijelitisa (OPV) zamijenilo se inaktiviranim (IPV) 2008., kada se i cjelostanično cjepivo protiv hripavca (Pw) zamijenilo acelularnim (Pa), a iste godine počelo se primjenjivati kombinirano peterokomponentno cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa i bolesti uzrokovane bakterijom *Haemophilus influenzae* tip B (DTaP-IPV-Hib - „5 u 1“). Šesterokomponentno cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, bolesti uzrokovane bakterijom *Haemophilus influenzae* tip B i hepatitisa B (DTaP-IPV-Hib-HepB - „6 u 1“) uvelo se 2015. Obvezno cijepljenje protiv *Streptococcus pneumoniae* uvedeno je 2019. godine (8, 9).

1.2. Cjepiva

Cjepivo je biološki produkt koji se upotrebljava s namjerom indukcije imunološkog odgovora koji pruža zaštitu protiv bolesti nakon naknadnog izlaganja patogenu. Da bi se to postiglo, cjepivo mora sadržavati cijele organizme, antigene koji su izvedeni iz patogena ili proizvedeni sintetički kako bi predstavljali komponente patogena. Bitna komponenta većine cjepiva je jedan ili više proteinskih ili polisaharidnih antigena. Cjepiva se općenito klasificiraju kao živa i neživa. Živa cjepiva sadrže oslabljene replicirajuće sojeve relevantnog patogenog

organizma, ona se u imunokompetentnom domaćinu repliciraju dovoljno da izazovu snažan imunološki odgovor, međutim nedovoljno za izazivanje simptomatske bolesti. U imunokompromitiranom domaćinu ovakva cjepiva su kontraindicirana. Primjeri živih cjepiva su virusno protiv ospica, zaušnjaka, rubeole te bakterijsko *Mycobacterium bovis bacillus Calmette–Guérin* protiv tuberkuloze. S druge strane, neživa (inaktivirana) cjepiva sadrže komponente antigena ili ubijene cijele organizme. Inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize (IPV) sadrži umrtvljeni cjelostanični organizam. Acelularno cjepivo protiv hripavca (aP) sadrži pročišćene proteine iz organizma. Cjepivo od rekombinantnog proteina je protiv hepatitisa B (hep B), dok su cjepiva protiv pneumokoka (PCV) i bolesti uzrokovane bakterijom *Haemophilus influenzae* tip B (HiB) sačinjena od polisaharidnog antigena konjugiranog proteinima kako bi im se povećala imunogenost. Toksoidna cjepiva protiv tetanusa (TT) i difterije (Td) kao antigene sadrže njihove pročišćene toksine inaktivirane formaldehidom. Osim živih i neživih, postoje cjepiva virusnim vektorom (protiv Ebole), cjepiva s nukleinskim DNA i RNA kiselinama (npr. protiv SARS-CoV-2) i cjepiva s česticama poput virusnih, npr. protiv humanog papiloma virusa (7).

1.2.1. Zakonska regulativa cijepljenja u Republici Hrvatskoj

Konvecija o pravima djeteta i Obiteljski zakon naglašavaju pravo djeteta na život i zdravlje. U skladu s tim, roditelji/skrbnici su dužni omogućiti djetetu korištenje uobičajenih i prihvatljivih medicinskih i zdravstvenih postupaka koji služe očuvanju zdravlja, unaprjeđenju zdravlja i vraćanju zdravlja u slučaju bolesti, u kontekstu kojih se nalazi i cijepljenje (10). U zakonodavstvu Republike Hrvatske postoje tri osnovna pravna dokumenta u kojima je regulirano pitanje cijepljenja. To su Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi (11) i Program obveznog cijepljenja koji donosi Ministarstvo zdravlja na prijedlog Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) (9). Iznimka od ove obveze su privremene ili trajne kontraindikacije za cijepljenje koje utvrđuje liječnik. Odbijanje obveznog cijepljenja od strane roditelja/skrbnika smatra se uskraćivanje djetetovih prava na zdravlje što je potvrđeno od strane Pravobraniteljstva za djecu kao i Ministarstva socijalne politike i mladih (10).

1.2.2. Program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj

Na temelju članka 54. stavka 2. Pravilnika o načinu provođenju imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti

toj obavezi, na prijedlog Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ, ministar zdravstva donosi programe cijepljenja. Aktualni program cijepljenja prikazan je na Slici 1. Cjepivo koje svako dijete u Republici Hrvatskoj prima prvo već u rodilištu jest BCG protiv tuberkuloze. Ukoliko novorođenče nije cijepljeno u rodilištu, cijepi se unutar prva dva mjeseca života, a ako ni tad nije cijepljeno, mora se cijepiti najkasnije do navršene prve godine života. Djeca starija od jedne godine, a mlađa od pet godina, koja su zbog nekog razloga propustila BCG cijepljenje moraju se testirati i ako su „nereaktori” cijepiti. Novorođenčad HbsAg pozitivnih majki cijepi se u odmah nakon rođenja protiv hepatitisa B te dobiva adekvatnu seroprofilaksu imunoglobulinima. Dojenčad s navršenih dva mjeseca, četiri mjeseca te 12 mjeseci cijepi se konjugiranim pneumokoknim cjepivom (Pn). Nedonoščad rođena od 26. do 36. tjedna gestacije, treba primiti sveukupno četiri doze Pn cjepiva počevši od dva mjeseca starosti s razmakom između doza od mjesec dana sve do četvrte doze u dobi od 12 mjeseci. Nadalje, dojenčad u prvoj godini života primarno se cijepi s navršenih dva mjeseca, četiri mjeseca i šest mjeseci kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliovirusa, *Haemophilus influenzae* tip B i hepatitisa B (DTaP-IPV-Hib-hepB) „6 U 1” i kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliovirusa i *Haemophilus influenzae* tipa B (DTaP-IPV-Hib) „5 U 1”. Druga ili treća doza kombiniranog „6 U 1” cjepiva treba se zamijeniti s „5 U 1” tako da sveukupno dojenče prima dva puta „6 U 1” i jednom „5 U 1”. Sva djeca s navršenih 12 mjeseci života cijepi se protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MMR). Prvo docjepljivanje kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliovirusa, *Haemophilus influenzae* tip B i hepatitisa B „6 U 1” odvija se s navršenih godinu dana (u drugoj godini života), 6-12 mjeseci nakon treće doze primarnog cijepljenja. Drugo docjepljivanje odvija se s navršenih 5 godina života protiv difterije, tetanusa i hripavca (DTaP). U prvom razredu osnovne škole evaluiraju se dotadašnja cijepljenja protiv difterije, tetanusa, hripavca, hepatitisa B te se po potrebi nadoknađuju propuštene doze. Također, u prvom razredu osnovne škole cijepi se protiv poliovirusa (IPV) te se eventualno docjepljuje tim cjepivom ukoliko je propušteno ranije. Osim toga, u prvom razredu osnovne škole docjepljuje se cjepivom protiv MMR uz eventualnu nadoknadu propuštene doze. U šestom razredu osnovne škole utvrđuje se cijepni status za hepatitis B te se cjepivo nadoknađuje ukoliko je to potrebno. U osmom razredu osnovne škole djeca se docjepljuju cjepivom protiv difterije, tetanusa, poliovirusa (varijante ANA-Di-Te/Td/dTap/IPV/Td-IPV – izbor ovisi o dostupnosti cjepiva). Djeci završnog razreda srednje škole utvrđuje se cijepni status te se eventualno nadoknađuju cijepljenja protiv difterije, tetanusa i poliovirusa (Td, IPV). Osobe od 24 godine treba docijepiti jednom dozom cjepiva

protiv difterije i tetanusa (Td). Osobe nakon navršenih 60 godina također treba docijepiti jednom dozom cjepiva protiv difterije i tetanusa (Td) (9).

NAVRŠENA DOB CJEPIVO	MJESECI				GODINE		RAZRED OSNOVNE ŠKOLE			GODINE		
	0	2	4	6	1	5	I.	VI.	VIII.	19	24	60
BCG	■											
Hib		■	■	■	■	■						
Di-Te-Per		■	■	■	■	■	*					
Polio		■	■	■	■	■	■		■	*		
Di-Te							*		■	*	*	
Mo-Pa-Ru					■	■	■					
Hepatitis B ¹		■	**	**	■	■	*	*				
Pn ²		■	■		■	■						
Td												■

¹ Cijepi se i novorođenčad HBsAg pozitivnih majki odmah po rođenju, uz primjenu imunoglobulina prema postekspozicijskoj shemi.

² Nedonoščad rođena prije 37. tjedna gestacije cijepi se pneumokoknim konjugiranim cjepivom po shemi 3+1.

* Provjera cjepnog statusa i nadoknada propuštenog cijepjenja, prema potrebi.

** Kombinirano cjepivo sukladno primjenjenoj shemi „šesterovalentno/šesterovalentno/peterovalentno“ ili „šesterovalentno/peterovalentno/šesterovalentno“.
Cijepit će se sva dojenčad starija od dva mjeseca s tri doze od 0,5 ml šesterovalentnog cjepiva (DTaP-IPV-Hib-hepB, „6 u 1“), od kojih će prvu dobiti s dva mjeseca, drugu s četiri ili šest mjeseci, a treću dozu u drugoj godini života.

Slika 1. Kalendar cijepjenja za 2022. godinu

IZVOR: HZJZ. Provedbeni program obveznog cijepjenja u Republici Hrvatskoj u 2022. godini protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B, bolesti izazvanih s *Haemophilus influenzae* tipa B i pneumokokne bolesti

1.2.3. Programi cijepjenja država Europskog gospodarskog prostora

Europski gospodarski prostor čine države članice Europske Unije uz Island, Lihtenštajn i Norvešku. Svaka zemlja samostalno kreira cijepni kalendar prema procjeni potrebe populacije te propisuju obvezu ili preporuku cijepjenja. Tablica 1. prikazuje usporedbu obveznih i preporučenih cjepiva te obveznih i preporučenih cjepiva za rizične skupine u navedenim državama. Cjepiva koja su prikazana u tablici su sva obvezna cjepiva u Kalendaru cijepjenja u RH i cjepivo protiv COVID-19. U nekim državama cjepiva su na razini preporuke, dok su u drugima obvezna. Primjećuje se da većina država u kojima su cjepiva obvezna pripada nekadašnjim komunističkim društvima. Iako su u nekim državama cjepiva samo preporučena,

cjepni obuhvati zbog kolektivne odgovornosti i prosvijećenosti naroda su dovoljno visoki da ne budu zakonski obvezujuća (12).

Tablica 1. Usporedba cijepljenih programa među državama Europskog gospodarskog prostora

Država	DI	TE	PER	IPV	HIB	HEP B	MMR	PCV	BCG	COVID- 19
Hrvatska	O	O	O	O	O	O	O	O	O	PS(>12)
Austrija	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	N	PS(>12)
Belgija	PS	PS	PS	O	PS	PS	PS	PS	N	PS(>12)
Bugarska	O	O	O	O	O	O	O	O	O	PS(>12)
Cipar	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)
Češka	O	O	O	O	O	O	O	PS	OR	PS(>5)
Danska	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS	PS	N	PS(>12)
Estonija	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	N	PS	PS(>12)
Finska	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS	PS	PR	PS(>12)
Francuska	O	O	O	O	O	O	O	O	PR	PS(>12)
Njemačka	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	N	PS(>12)
Grčka	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)
Mađarska	O	O	O	O	O	O	O	O	O	PS(>12)
Island	PS	PS	PS	PS	PS	N	PS	PS	N	PS(>12)
Irska	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS(>12)
Italija	O	O	O	O	O	O	O	PS	N	PS(>12)
Latvija	O	O	O	O	O	O	O	O	O	PS(>12)
Lihtenštajn	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)
Litva	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS(>12)
Luksemburg	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	N	PS(>12)
Malta	O	O	PS	O	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)
Nizozemska	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)
Norveška	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)
Poljska	O	O	O	O	O	O	O	O	O	PS(>12)
Portugal	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)
Rumunjska	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS(>12)
Slovačka	O	O	O	O	O	O	O	O	N	PS(>12)
Slovenija	O	O	O	O	O	O	O	PS	OR	PS(>12)
Španjolska	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	N	PS(>12)
Švedska	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PR	PS(>12)

Kratice: DI-cjepivo protiv difterije, TE-cjepivo protiv tetanusa, PER-cjepivo protiv hripavca, IPV-inaktivirano polio cjepivo, HIB- cjepivo protiv *H.influenzae*, HBV-cjepivo protiv hepatitisa B, MMR-cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, BCG-cjepivo protiv tuberkuloze, O-obvezno, OR-obvezno za rizične, PS-preporučeno svima, PR-preporučeno za rizične, N-nema podataka

IZVOR: Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC). Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA

1.2.4. Načini primjene cjepiva

Cjepivo protiv tuberkuloze BCG aplicira se intrakutano u deltoidni mišić. Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, invazivne bolesti uzrokovane bakterijom *Haemophilus influenzae* i hepatitisa B („6 u 1“) primjenjuje se intramuskularno u anterolateralni dio bedra (*m. vastus lateralis*). Monodozno cjepivo protiv poliomijelitisa kod školske djece daje se u deltoidni mišić u suprotnu nadlakticu od primjene Td (ANA-DI-TE *pro adultis*) cjepiva. Cjepivo protiv hepatitisa B u školske djece aplicira se također u područje deltoidnog mišića. MMR cjepivo protiv zaušnjaka, ospica i rubeole primjenjuje se intramuskularno ili supkutano u nadlakticu (10).

1.2.5. Kontraindikacije za cijepljenje

Opće kontraindikacije za cijepljenje su akutne bolesti, febrilna stanja, poznata preosjetljivost na sastojke cjepiva i teže nepoželjne reakcije pri prethodnoj dozi cjepiva. Dodatne opće kontraindikacije za živa atenuirana virusna cjepiva su stanje oslabljene imunosti i trudnoća. Posebne kontraindikacije za BCG su osobe preosjetljive na bilo koju komponentu cjepiva, novorođenčad ispod 2000 g težine, novorođenčad majki pozitivnih na HIV (virus humane imunodeficijencije) dok se ne isključi HIV infekcija, novorođenčad sa sumnjom na kongenitalnu imunodeficijenciju, djeca majki koje su u trećem tromjesečju trudnoće primale lijekove poput monoklonskih antitijela protiv TNF-alfa (tumorski nekrotizirajući faktor alfa), HIV pozitivne osobe, osobe s primarnom i sekundarnom imunodeficijencijom, osobe na radioterapiji, osobe na kortikosteroidnoj terapiji - za vrijeme imunosupresivne terapije, osobe oboljele od karcinoma, osobe nakon presađivanja koštane srži i presađivanja organa, osobe s ozbiljnim oboljenjima (uključujući ekstremno neuhranjene osobe), trudnice i dojilje te osobe koje su prethodno bolovale od tuberkuloze s reakcijom većom od 5 mm. Posebne kontraindikacije za cijepljenje protiv hripavca su evolutivne bolesti središnjeg živčanog sustava (nekontrolirana epilepsija, infantilni spazmi i progresivna encefalopatija) (9).

1.2.6. Nuspojave cijepjenja

Svaka medicinska intervencija može imati neželjene učinke. Bitno je da korist pojedinog postupka premašuje štetu, a korist cijepjenja u javnozdravstvenom i općenito civilizacijskom smislu uvelike premašuje mali rizik ozbiljnih nuspojava cijepjenja. U okviru poslova nadzora nad provedbom Programa obveznih cijepjenja, Hrvatski zavod za javno zdravstvo provodi praćenje nuspojava cijepjenja putem Registra nuspojava cijepjenja. Nuspojavu cijepjenja dužan je prijaviti zdravstveni djelatnik koji utvrdi nuspojavu na propisanom obrascu. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode odgovorna je za

postmarketinško praćenje nuspojava lijekova, koje uključuje i nuspojave cijepljenja. Dok je obveza Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, vezano uz nuspojave cijepljenja prvenstveno operativna i usmjerena djelovanju na terenu i intervencijama u Programu cijepljenja, obveza Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode je prvenstveno regulatorna i vezana uz komunikaciju sa proizvođačima cjepiva i Europskom agencijom za lijekove. Kod većine cijepljenih najčešće nuspojave su lokalna reakcija na mjestu uboda i vrućica. Obzirom da većinom ovakve blage i očekivane nuspojave nisu prijavljene, stvarni podaci u praksi čine veći broj. Ozbiljnije nuspojave cijepljenja obveznim cjepivima dječje dobi tijekom 2019. i 2020. godine bile su akutni diseminirani encefalitis (2 slučaja), alergijske reakcije (11 slučajeva), hipotono-hiporesponzivne epizode (3 slučaja), osip (17 slučajeva), postvakcinalne ospice (12 slučajeva), febrilne konvulzije (1 slučaj), produljeno neutježno plakanje (6 slučajeva), artralgiya (1 slučaj). Sve su se nuspojave na primijenjenu terapiju povukle (9, 13).

1.3. Utjecaj COVID-19 pandemije na djecu

1.3.1. Karakteristike infekcije SARS CoV-2 virusom u djece

Od identifikacije SARS-CoV-2 virusa kao humanog patogena u kineskoj provinciji Hubei u siječnju 2020., pandemija koronavirusa (COVID-19) svakodnevno broji novooboljele. Do 27. svibnja 2022. broj oboljelih u svijetu bio je 525.467.084 , a broj umrlih 6.285.171 (14). Međutim, mortalitet i morbiditet značajno se razlikuju ovisno o dobnoj skupini. Djeca čine manji broj COVID-19 bolesnika te mali broj oboljele djece razvija tešku kliničku sliku odnosno akutne komplikacije bolesti (15). Najčešći simptomi u dječjoj dobi su vrućica, rinoreja, kašalj, gastrointestinalni simptomi, glavobolja i mijalgija (16). Činjenice koje objašnjavaju lakšu kliničku sliku u djece su razlike u virusnoj kinetici, opterećenje sluznice konkurentnim patogenima i dobno ovisna ekspresija angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE-2). Naime, ACE-2 ima ulogu vezanja za virusnu česticu i moderira njezin ulazak u stanicu. Kada virus uđe u stanicu, smanjuje se površinska koncentracija ACE-2 onemogućavajući protektivne učinke ovog enzima na organe djelujući na renin angiotenzin aldosteronski sustav što dovodi do vazokonstrikcije, vaskularne propusnosti, upale i ozljede tkiva. Koncentracija ACE-2 na pneumocitima mijenja se tijekom odrastanja i visoka je u dječjoj dobi što objašnjava činjenicu niže učestalosti teških kliničkih manifestacija u toj dobi (17). Specifična komplikacija koji se povezuje sa preboljenjem COVIDa-19 u dječjoj dobi jest multisistemski inflamatorni sindrom u djece povezan s COVIDom-19 (MIS-C). Radi se o novoj bolesti koja nastaje najčešće 2 do 6 tjedana nakon preboljenja COVID-a, ima značajke sindroma toksičnog šoka i Kawasakijeve bolesti, karakterizirana je teškim upalnim stanjem: protrahiranom vrućicom, iritabilnošću, boli

u trbuhu, osipom, otečenim dlanovima i stopalima, dolazi do opterećenja pa čak i zatajivanja srca. Terapija koja se pokazala efikasnom su intravenski imunoglobulini, glukokortikoidi, acetilsalicilna kiselina, biološki lijekovi (18).

1.3.2. Neizravni učinci COVID-19 pandemije na djecu

Neke od mjera zaštite pučanstva od COVID-19 bolesti uključivale su fizičko distanciranje, smanjivanje neobaveznih kontakata, zabranu okupljanja većeg broja ljudi na jednom mjestu, zatvaranje škola i zabranu velikog broja izvanškolskih aktivnosti. Takve i slične preporuke i restrikcije zahtijevaju veoma opsežnu sposobnost prilagodbe u djece i uvelike ograničavaju normalan i zdrav razvoj koji uključuje socijalnu interakciju, fizičku aktivnost i pristup obrazovanju u školama (19). Studije o psihičkom zdravlju djece nakon velikih kriznih zdravstvenih situacija iz prošlosti dokazale su povećanu pojavnost posttraumatskog stresnog poremećaja (20). Studije koje proučavaju psihičko zdravlje djece u COVID-19 pandemiji navode veću učestalost anksioznosti i depresije. Stopa anksioznosti i depresije posebice je povećana kod adolescenata, češće djevojaka. Prisutne su i promjene u apetitu i spavanju, pogoršano socijalno funkcioniranje, povećanje seksualnog zlostavljanja na internetu te smanjeno korištenje pedijatrijske zdravstvene zaštite i niže stope cijepljenja. Za obiteljsko nasilje indirektni znakovi pokazuju povećanu stopu, iako je manje službenih prijava o tome (pretpostavlja se zbog manje svjedoka) (19, 21).

1.3.3. Cijepljenje protiv COVID-19 u dječjoj dobi

ECDC izdaje smjernice za cijepljenje djece protiv COVID-19. Za djecu mlađu od 5 godina ne preporuča se nijedno cjepivo. Registrirano cjepivo za djecu u dobi od 5 do 11 godina je Comirnaty 10 mikrograma/doza proizvođača Pfizer/BioNTech. Za djecu stariju od 12 godina, registrirana su 2 cjepiva: Comirnaty 30 mikrograma/doza proizvođača Pfizer/BioNTech i Spikevax proizvođača Moderna. Cijepljenje djece protiv COVID-19 u Republici Hrvatskoj je dobrovoljno i preporuča se određenim skupinama: djeci koja zbog kronične bolesti ili terapije imaju povećan rizik od težih oblika bolesti COVID-19, koji dijele kućanstvo s osobama koje boluju od kroničnih bolesti koje uvećavaju rizik za razvoj težih oblika bolesti COVID-19. Posebno ako se radi o bolesnim članovima kućanstva koji zbog zdravstvenih kontraindikacija ili dobi (jer su mlađi od 5 godina) ne mogu biti cijepljeni, te kada je riječ o teško imunokompromitiranim članovima kućanstva neovisno jesu li cijepljeni, jer se kod njih očekuje slabije stvaranje zaštite nakon cijepljenja te djeci koja su dugotrajnije smještena u različitim oblicima kolektivnog smještaja s noćenjem (22).

Protiv COVID-19 u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) do 31. svibnja 2022. cijepljeno je 3,88 % djece i adolescenata u dobi od 0 do 19 godina (23).

1.4. Cijepljenjem preventabilne bolesti iz Programa obveznog cijepljenja

1.4.1. Tuberkuloza

Iako je poznato više od 200 vrsta mikobakterija, najveći javnozdravstveni značaj ima uzročnik tuberkuloze *Mycobacterium tuberculosis*. Inficirane kapljice respiratornog sekreta najčešći su put prijenosa infekcije u populaciji. Kada domaćin dođe prvi put u kontakt s uzročnikom tuberkuloze, nastane akutna eksudativna lezija koja se brzo širi putem limfe i ulaskom u regionalne limfne čvorove. Lezija obično brzo zacijeli. Unutar limfnih čvorova nastaje masivna kazeozna nekroza koja u pravilu kalcificira (Ghonov kompleks). Reaktivacijski tip tuberkuloze najčešće uzrokuju bacili koji su preživjeli unutar primarne lezije, a očituje se kroničnim tkivnim lezijama, stvaranjem tuberkula, kazeoznom nekrozom i fibrozom. Regionalni limfni čvorovi u reaktivacijskom tipu vrlo su malo zahvaćeni i u njima ne nastaje nekroza. Tijekom primarne infekcije stječe se određena otpornost prema uzročniku tuberkuloze što se može pripisati razvoju stanične imunosti. S druge strane, stječe se i preosjetljivost što postaje vidljivo razvojem pozitivne tuberkulinske reakcije. Tuberkulinski test po Mantouxu izvodi se intrakutano na volarnoj strani lijeve podlaktice, nakon 72 sata očitava se reakcija testa, tj. promjer induracije i eritema. On služi za procjenu potrebe za cijepljenjem u osoba starijih od 1 godine, a negativna reakcija znači da se osoba može cijepiti BCG-om. Negativna reakcija testom otpuštanja gama interferona također služi istoj procjeni. Jedino licencirano cjepivo je živim atenuiranim sojem *M.bovis* koji su Calmette i Guerin izolirali iz tuberkuloznog goveda 1908. godine, a u primjenu je ušlo 1921. godine (11, 24)

Tuberkuloza može zahvatiti svaki organski sustav pa se klinički manifestira različito. Znakovi tuberkuloze mogu biti umor, slabost, gubitak težine, visoka tjelesna temperatura i noćno znojenje. Plućna tuberkuloza može se manifestirati kroničnim kašljem i hemoptizom. Širenjem uzročnika putem krvi nastaje milijarna tuberkuloza koja zahvaća brojne organe i karakterizira ju visoka stopa mortaliteta (24).

U liječenju tuberkuloze primjenjuje se kombinacija lijekova zbog rezistencije uzročnika. Lijekovi prve linije su izonijazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol i streptomycin. Lijekovi druge linije uključuju kanamicin, kapreomicin, etionamid, cikloserin, ofloksacin i ciprofloksacin. Multiplerezistentni sojevi postali su globalni zdravstveni problem, osobito u osoba koje imaju HIV infekciju i u siromašnim zemljama (25).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), u 2020. godini od tuberkuloze je oboljelo 10-ak milijuna ljudi, od čega 1,1 milijun djece. Umrlo je 1,5 milijuna ljudi što tuberkulozu čini 13. uzrokom smrti u svijetu i drugim infektivnim uzročnikom smrti (nakon COVID-19). Prema HZJZ u 2020. godini prijavljena su ukupno 183 slučaja aktivne tuberkuloze nekog organa, za razliku od 2019. godine kada je taj broj iznosio 303. Od 183 slučaja tuberkuloze u 2020., u dobnoj skupini od 0 do 4 godine prijavljen je 1 slučaj, u skupini od 5 do 9 godina nijedan, u skupini od 10 do 14 godina 1 slučaj i u skupini od 15 do 19 godina 3 slučaja. U razdoblju od 2010. do 2020. godine nije prijavljen nijedan slučaj tuberkuloznog meningitisa u dobi od 0 do 19 godina (26, 27).

1.4.2. Difterija

Uzročnik difterije je gram pozitivni bacil *Corynebacterium diphtheriae*. Ova bolest može postojati na tri lokacije: kao respiratorna (najčešća), kožna i očna. Vrijeme od kontakta s bakterijom do pojave simptoma obično je između dva do pet dana. Način zaraze je kontaktom kožnih lezija zaražene osobe ili udisanjem inficiranog respiratornog ili oralnog sekreta, kao i kontaktom kontaminiranih površina. Respiratorna difterija podrazumijeva zahvaćenost prednje nosne, faringealne i laringealne šupljine te tonzila. Po ždrijelu i tonzilama nastaju patognomonične pseudomembrane (sivkaste naslage koje krvare nakon manipulacije), što je praćeno cervikalnom limfadenopatijom, grloboljom, disfagijom i vrućicom. Ulazak bakterije u krvotok može rezultirati komplikacijama u smislu periferne neuropatije, polineuropatije i miokarditisa s obzirom da je egzotoksin ove bakterije neurotoksičan i kardiotoksičan (28, 29).

Zlatni dijagnostički standard je kultivacija uzročnika na hranjivoj podlozi. Ostali dijagnostički testovi su Elek test koji se temelji na međudjelovanju difteričnog antitoksina i ispitivanih uzoraka i test lančane reakcije polimeraze (PCR). U novije vrijeme, dostupni su brzi enzimski imunotestovi u kojima je protutijelo za hvatanje poliklonski antitoksin konja (29, 30).

Terapija difterije uključuje difterični antitoksin i antibiotike. Difterični antitoksin nije učinkovit ako se primijeni kada difterični toksin već uđe u tkiva, stoga ga treba primijeniti čim ranije čak i na osnovu kliničke sumnje, ne čekajući mikrobiološki nalaz. Antibiotici su oralni ili parenteralni penicilin i eritromicin (30).

1.4.3. Tetanus

Uzročnik tetanusa je gram pozitivni anaerobni bacil *Clostridium tetani* koji formira spore. U obliku spora široko je rasprostranjen u okolini i iznimno stabilan. Ipak, većina spora tetanusa može se uništiti 15-minutnim prokuhavanjem. Ovom bacilu za germinaciju iz spora u

vegetativnu bakteriju pogoduju anaerobni uvjeti kakvi postoje u dubokim nekrotičnim ranama. Lokalizacije gdje najčešće nastaje infekcija su rane na donjim udovima, infekcije maternice nakon abortusa ili poroda, nesterilne intramuskularne injekcije, složene frakture, opekotine, umbilikalni batrljak, kirurški šav. Međutim, i minimalni defekti kože mogu biti ulazno mjesto za spore, a za 30 % infekcija ne može se utvrditi mjesto ulaska (31).

Ovi bacili izlučuju neurotoksin tetanospazmin koji se veže za receptore presinaptičkih membrana motornih neurona, zatim putuje retrogradno do leđne moždine i moždanog debla. Toksin razgrađuje sinaptobrevin, što rezultira blokiranjem otpuštanja inhibitornih molekula (glicina i gamaaminomaslačne kiseline) pa se motorni neuroni ne mogu inhibirati. To rezultira hiperrefleksijom, mišićnim grčevima i spastičnom paralizom (32).

Inkubacijski period nije fiksna, može trajati od 24 sata do nekoliko mjeseci. Kraće vrijeme inkubacije povezano je s težom kliničkom slikom. Generalizirani tetanus manifestira se rigidnošću, ukočenošću, opistotonusom, trizmusom, spazmima koji su neizmerno bolni i mogu biti praćeni laringealnom opstrukcijom, respiratornim arestom i smrću. Lokalizirani oblik bolesti na mjestu ozljede karakteriziran je lokalnom rigidnošću i boli s niskom stopom smrtnosti. Lokalizirana cefalična varijanta koja nastaje prilikom ulaska spora u ranu na glavi, obilježena je višim mortalitetom od ostalih lokacija. Neonatalni tetanus najčešće nastaje nakon korištenja nesterilnog kirurškog alata prilikom rezanja pupkovine ili od necijepljenih roditelja. Novorođenčad je iritabilna, loše napreduje, grimasira, rigidno je i ima teške spastične kontrakcije provocirane dodiranjem. Kasnije, ta djeca mogu imati neurorazvojne poteškoće i probleme s ponašanjem (33).

Terapija tetanusa su penicilini, metronidazol, piridoksin, propofol, benzodiazepini, magnezijev sulfat, potporna terapija ventilacijom uz debridman i adekvatnu toaletu rane. Pasivna imunizacija ljudskim imunoglobulinom skraćuje trajanje i ublažava kliničku sliku tetanusa. Iako je antitoksin djelotvoran isključivo na cirkulirajući toksin koji se još nije vezao, treba ga primijeniti u svih bolesnika čim prije nakon ozljede. Uz pasivnu imunizaciju, potrebno je bolesnike cijepiti tetanusnim toksoidom kada je prošlo više od 10 godina od zadnjeg cjepljenja ili kod nepoznatog cijepljenog statusa (11, 34).

1.4.4. Hripavac

Uzročnik hripavca je gram negativni kokobacil *Bordetella pertussis*. Prenosi se kapljičnim putem. Većinom se pojavljuje u djece do pete godine života, a najviše smrtnih ishoda je u dojenačkoj dobi. Nakon inkubacije od dva tjedna počinje kataralni stadij bolesti kao blaga

infekcija gornjeg dišnog sustava s kašljem i rinorejom. Tijekom ove faze bolesnik je obično vrlo zarazan iako nije teško bolestan. Kašalj obično progredira unutar jednog do dva tjedna do eksplozivnog s karakterističnim hripanjem nakon inspirija što označava paroksizmalni stadij bolesti. Kašalj može biti praćen povraćanjem, cijanozom pa čak i konvulzijama. Od laboratorijskih nalaza karakteristična je leukocitoza s apsolutnom limfocitozom. Kao posljedica hipoksije mozga tijekom paroksizama mogu nastati encefalopatija i intrakranijalno krvarenje. Od respiratornih komplikacija, česta je pneumonija. Osim toga, nutritivni status također može biti ugrožen zbog učestalog povraćanja. Između paroksizama, bolesnik je normalnog stanja. Treća, konvalescentna faza podrazumijeva produljeni kašalj u sljedeća 4 do 6 tjedana za vrijeme kojeg interkurentne virusne infekcije mogu biti okidač paroksizama (35).

Metode dokazivanja uzročnika su kultivacija na hranjivoj podlozi (Regan-Lowe agar) i PCR test te eventualno serološki testovi. Liječenje se sastoji od makrolida (eritromicin, azitromicin) i suportivne terapije u smislu oksigenacije i sedacije u svrhu sprječavanja oštećenja mozga uslijed hipoksije. Cjepivo protiv hripavca postoji u cjelostaničnoj i acelularnoj varijanti. Cjelostanično cjepivo sadržava više antigena i omogućava bolji imunološki odgovor, međutim, zbog sklonosti nuspojavama zamijenjeno je acelularnim u velikom dijelu svijeta. U Poljskoj se još uvijek koristi cjelostanično cjepivo, kao i u državama nižeg socioekonomskog statusa (36).

Prema SZO, oko 83 % dojenčadi primilo je tri doze cjepiva protiv difterije, tetanusa i hripavca u 2020. godini, što je 3% manje u odnosu na 2019. godinu (37).

1.4.5. Poliomijelitis

Poliomijelitis je akutna infektivna bolest koja je uzrokovana virusom iz roda *Enterovirus* iz porodice *Picornaviridae*, a prenosi se fekalno oralnim putem. Inkubacijsko razdoblje traje obično od 7 do 14 dana. Replikacija virusa odvija se u tonzilama, limfnim čvorovima vrata i u Peyerovim pločama u gastrointestinalnom traktu. Većina infekcija je supklinička, samo oko 1-5 % rezultira kliničkom bolešću. Klinička slika najčešće započinje blagim gastrointestinalnim simptomima ili simptomima nalik gripi uključujući vrućicu, malaksalost, glavobolju, mučninu, povraćanje, konstipaciju i grlobolju. Uz navedene simptome i znakove, može postojati ukočenost i bolovi u leđima i vratu što govori u prilog aseptičkog meningitisa (neparalitičkog poliomijelitisa). Poliovirus se može širiti uzduž aksona perifernih živaca do prednjih rogova donjeg motoneurona šireći se na leđnu moždinu ili mozak. Rezultat uništenja donjeg motoneurona je mlohava paraliza, najčešće asimetrična u donjim udovima,

mijalgija, a može doći i do respiratornog zatajenja zbog paralize dijafragme. Pojedinci mogu razviti recidiv paralize i slabljenje mišića desetljećima nakon paralitičkog poliomijelitisa što se u literaturi naziva „postpolio sindrom” (38).

Globalna eradikacija poliovirusa počela je 1988. Od tri divlja soja poliovirusa (tip 1,2,3) tip 2 iskorijenjen je 1999., a tip 3 2012. u Nigeriji. Do 2020. divlji tip 1 poliovirusa endemijski je još uvijek prisutan u Pakistanu i Afganistanu. SZO navodi da je globalna procjepljenost dojenčadi u 2020. s tri doze cjepiva 83% (37, 39).

Liječenje poliomijelitisa u etiološkom smislu ne postoji, primjenjuje se potporna terapija u smislu spazmolitika i fizikalne terapije. Postoje dvije vrste cjepiva: oralno (Sabin) i inaktivirano (Salk). Povoljne karakteristike oralnog cjepiva su indukcija lokalne crijevne imunosti poticanjem razvoja IgA sluzničkih protutijela, niža cijena, ali postoji rizik od razvoja paralitičkog poliomijelitisa nakon cijepljenja. S druge strane, inaktivirano potiče samo IgG, ne i IgA, ali ima bolji sigurnosni profil te se stoga isključivo ono koristi u razvijenijim državama (40).

1.4.6. *Haemophilus influenzae* tip B

Rod *Haemophilus influenzae* sadržava gram negativne pleomorfne kapsulirane i inkapsulirane bacile od kojih neki čine fiziološku floru sluznica. *Haemophilus influenzae* tip B je glavni patogen iz ovog roda koji uzrokuje akutni *otitis media*, sinusitis, pneumoniju, celulitis, epiglotitis i invazivne bolesti poput meningitisa i septikemije (septički artritis). *H. influenzae* bio je jedan od najčešćih uzročnika bakterijskog meningitisa u dobnoj skupini od 5 mjeseci do 5 godina sve do uvođenja konjugiranog cjepiva u ranim 1990-im godinama. Učestalost kliconoštva nekapsuliranih sojeva u gornjem dišnom sustavu je veća od 50%, dok je učestalost kapsuliranog *H. influenzae* tipa B manja od 1% (prije uvođenja cjepiva bila je viša) (41).

Stopa smrtnosti neliječenih osoba s *H. influenzae* meningitisom može doseći 90 %. Među antibioticima izbora nalaze se amoksicilin s klavulanskom kiselinom, fluorokinoloni i treća generacija cefalosporina. Cjepivo protiv *H. influenzae* početno se sastojalo samo od pročišćenog kapsularnog polisaharida poliribitol riboza fosfata (PRP, engl. *Polyribitol Ribose Phosphate*), ali s obzirom da takvo cjepivo nije bilo dovoljno imunogenično jer je omogućavalo samo imunološki odgovor neovisan o T-stanicama, posljedično je konjugirano s proteinima za indukciju T-staničnog odgovora (42).

Prema SZO, do kraja 2020. konjugirano HiB cjepivo bilo je uvedeno u 192 države svijeta, a procjenjuje se da je globalna pokrivenost cjepivom s tri doze 70-ak%, što je manje u odnosu na 2019. godinu kada je ona iznosila 72% u 191 državi (37).

1.4.7. *Streptococcus pneumoniae*

Pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) je gram pozitivna inkapsulirana kuglasta bakterija. Ona čini dio fiziološke flore gornjeg dišnog sustava u određenog broja ljudi, ali može uzrokovati pneumoniju, sinusitis, *otitis media*, bronhitis, meningitis i bakterijemiju. Pneumokok je glavni uzročnik bakterijske pneumonije stečene u zajednici u odrasloj dobi. Djeca u dobi ispod 2 godine nemaju razvijene specifične funkcije slezene potrebne za imunološki odgovor za borbu protiv polisaharidnih antigena ove bakterije. Stoga su imunološki oni slični bolesnicima sa bolešću srpastih stanica jer obje skupine ne mogu postići zadovoljavajući odgovor na inkapsulirane patogene i teško mogu kontrolirati kolonizaciju pneumokokom. Pneumokokna pneumonija obično započinje naglo, vrućicom i oštrom plenuralnom boli, a sputum može biti sukrvav ili boje hrđe. Rana primjena antibiotika sprječava eventualnu konsolidaciju plućnog parenhima. Terapija je penicilin G, cefotaksim, tetraciklini, eritromicin, fluorokinoloni i vankomicin, ovisno o antimikrobnoj osjetljivosti pojedinog uzročnika (43).

Temeljem polisaharidne kapsule razlikujemo preko 90 serotipova pneumokoka. Obzirom na to, postoji polisaharidno cjepivo s 23 serotipa (PPSV-23) koje je manje imunogeno i konjugirano cjepivo s 13 serotipova koje jače stimulira imunološki odgovor (PVC-13). Konjugirano cjepivo je u Programu obveznog cijepljenja za dojenčad, a polisaharidno cjepivo preporuča se određenim skupinama iznad 2 godine (9, 44).

SZO navodi da je pneumokokno cjepivo uvedeno u 151 državu svijeta do kraja 2020., a procjenjuje se da je globalna procjepljenost s tri doze 49% (37).

1.4.8. Ospice

Porodica *Paramyxoviridae* uključuje dvije potporodice i sedam rodova od kojih rod *Morbilivirus* uzrokuje ospice. Ospice (morbili) su akutna zarazna bolest koja se očituje vrućicom, respiratornim simptomima i makulopapuloznim osipom. Virus se širi kapljično, a čovjek mu je jedini prirodni domaćin. Razdoblje inkubacije tipično traje od 8 do 15 dana, a simptomi prodromalne faze su vrućica, kihanje, kašalj, rinoreja, crvenilo očiju, patognomonične Koplikove pjege i limfopenija. Koplikove pjege su male plavkasto-bijele ulceracije na bukalnoj sluznici nasuprot donjih kutnjaka. Vrućica i kašalj prisutni su do pojave osipa, a zatim postupno nestaju. Osip tipično počinje na glavi i zatim se širi distalno i konfluira

da bi tijekom 5-10 dana promijenio boju iz ružičaste u smeđu. Najčešće komplikacije su *otitis media* i pneumonija uzrokovana sekundarnom bakterijskom infekcijom, a rjeđe i ozbiljnije komplikacije uključuju sljepoću, encefalitis i subakutni sklerozirajući panencefalitis koje su često smrtonosne ili uzrokuju trajna neurološka oštećenja. S obzirom da postoji samo 1 antigenski tip virusa, imunitet nakon preboljenja je doživotan (45).

Dijagnoza tipičnih ospica može se postaviti temeljem kliničke slike, a laboratorijska potvrda (PCR testom) potrebna je u slučaju atipične slike (u parcijalo cijepljenih ili imunosuprimiranih). Terapija koja se treba primijeniti je vitamin A i suportivne mjere (46). Postekspozicijska profilaksa podrazumijeva imunoglobuline (11).

Prema SZO, do kraja 2020. 84% djece je primilo prvu dozu cjepiva do druge godine života, a 70% djece primilo je dvije doze sukladno nacionalnim imunizacijskim programima. Također, 179 država uključilo je dvije doze u svoje cijepljene programe (37). Prema HZJZ, u 2020. godini prijavljene su 2 epidemije ospica s ukupnim brojem oboljelih 12 i bez smrtnih slučajeva. Također, u 2019. godini prijavljene su 2 epidemije sa osam oboljelih i bez smrtnog slučaja (47, 48).

1.4.9. Zaušnjaci

Zaušnjaci (mumps, parotitis) su bolest koju uzrokuje virus roda *Rubulavirus* koji također pripada porodici *Paramyxoviridae*. Virus se izlučuje slinom, a čovjek je jedini prirodni domaćin. Razdoblje inkubacije obično traje od 14 do 18 dana, a u trećine oboljelih nema nikakvih simptoma, ali je bolesnik svejedno zarazan za okolinu. Tipičan znak simptomatske infekcije je oteklina podušne žlijezde koja se javlja u 50 % oboljelih. Uz to, može biti prisutna malaksalost, anoreksija, vrućica, mijalgija, glavobolja. Bolest je obično samoograničavajuća i oporavak nastupa unutar 2 tjedna. Komplikacije uključuju meningitis i encefalitis, koji su češći u odrasloj dobi, isto kao i orhitis u muškaraca, upala jajnika u žena i pankreatitis. Specifičnog liječenja nema, a najbolja metoda prevencije je cijepljenje (49).

U SAD-u je tijekom 2018. godine bilo 2251 slučajeva, 2019. godine 3474 slučaja, 2020. godine 616 slučajeva, 2021. godine 154 slučaja, a do 29.4.2022. 50 slučajeva (50). U 2019. godini u RH prijavljeno je 15 slučajeva epidemijskog parotitisa, a u 2020. godini 13 slučajeva (47, 48). U državama Europske Unije/Europskog ekonomskog područja tijekom 2019. godine prijavljeno je 18134, a tijekom 2020. godine 6380 slučajeva zaušnjaka (51).

1.4.10. Rubeola

Virus rubeole pripada rodu *Rubivirus*, a porodici *Togaviridae*. Razlikujemo postnatalnu rubeolu koja ima blage kliničke manifestacije i rubeolu u trudnoći koja može imati značajne reperkusije na novorođenče. Do infekcije dolazi preko sluznice gornjeg dijela dišnog sustava, a inkubacijski period je obično 12 dana. Postnatalnu rubeolu karakteriziraju limfadenopatija, vrućica i morbiliformni osip koji se prvo pojavljuje na licu, a zatim se širi distalno te najčešće traje do tri dana. Obzirom da je bolest teško klinički dokazati, dijagnoza se uspostavlja temeljem metoda izolacije virusa, PCR testa i serokonverzije. Rubeola je blaga i samoograničavajuća bolest kod koje ne postoji uzročno liječenje. Jedna epizoda bolesti ostavlja doživotnu imunost. S druge strane, infekcija trudnice tijekom prvog tromjesečja može uzrokovati infekciju posteljice i fetusa kada djeluje teratogeno. Ranija pojavnost u trudnoći u pozitivnoj je korelaciji s težim abnormalnostima ploda. Klasični klinički trijas simptoma uključuje kataraktu, srčane anomalije i gluhoću. Uz to, najčešće je prisutan obrazac ograničenja rasta. Može biti zahvaćen središnji živčani sustav što dovodi do mentalne retardacije, problema s ravnotežom i motoričkim sposobnostima. Osim ovih komplikacija, razvijaju se i hepatitis, hepatosplenomegalija, trombocitopenična purpura, šećerna bolest i poremećaji štitnjače. Ni za prirodenu rubeolu ne postoji terapija, a cijepljenjem u dječjoj dobi prevenira se šansa stjecanja infekcije u žena tijekom fertile dobi (52, 53).

Cjepivo protiv rubeole uvršteno je u programe cijepljenja 173 države unutar SZO, a procjenjuje se da je globalna procjepljenost bila 70% krajem 2020. Posljednji zabilježeni slučajevi rubeole u RH su u 2016. godini (37, 47).

1.4.11. Hepatitis B

Virus hepatitisa B pripada rodu *Orthohepadnavirus* unutar porodice *Hepadnaviridae*. Virusni genom sastoji se od djelomično dvolančane kružne deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Put infekcije je dominantno parenteralno (prijenos s majke na dijete tijekom poroda, korištenje zajedničkih igala, seksualni odnos), a period inkubacije prosječno 60-90 dana. Pojavnosti žutice nekad prethode prodromalni simptomi poput mučnine, povraćanja, anoreksije, ali anikterični hepatitis je češći. Hepatitis uzrokovan ovim virusom obično počinje podmuklo, a ishod mu može varirati od potpunog ozdravljenja do progresije u kronični hepatitis. Ako zaraza nastupi u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, obično progredira u kronični hepatitis. S druge strane, akutna infekcija u odraslih osoba češće rezultira ozdravljenjem. Akutna komplikacija je fulminantni hepatitis (hepatička encefalopatija) koji je fatalnog ishoda u više od tri četvrtine slučajeva. Najveći broj osoba s kroničnom infekcijom je asimptomatičan

godinama, ali u njih postoji rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Ektrahepatalne manifestacije podrazumijevaju vrućicu, kožni osip, poliartritis, nekrotizirajući vaskulitis i glomerulonefritis (54).

Od dijagnostičkih metoda najčešće se koriste imunoenzimski test za utvrđivanje antigena i protutijela na njih, a PCR test za virusnu DNK. Specifično liječenje je djelomično učinkovito, a uključuje rekombinantni interferon alfa, pegilirani interferon alfa i lamivudin. Terapija završnog stadija jetrenog oštećenja je transplantacija jetre (55). Međutim, rizik reinfekcije grafta iznosi minimalno 80%. Seroprofilaksa humanim imunoglobulinima indicirana je novorođenčadi HbsAg (engl. *Hepatitis B surface Antigen*) pozitivnih majki i osobama koje nisu cijepljene ili su „nereaktori ” , a bile su u izravnom dodiru sa zaraznim materijalom (11). Cjepivo koje se koristi dobiveno je genetskim inženjeringom iz površinskog antigena hepatitisa B (HbsAg), a osim u dječjoj dobi, obvezna je i za osobe zaposlene u sektoru gdje postoji šansa zaraze i za određene skupine hematoonkoloških bolesnika te intravenske ovisnike (11, 55).

U 190 država članica SZO uvedeno je cjepivo protiv hepatitisa B do kraja 2020. godine. Globalna procijepljenost s tri doze procijenjena je na 83%. U RH je 2019. godine bilo 84 slučaja hepatitisa B s dva smrtna slučaja, a 2020. godine bilo je 19 slučajeva (37, 47).

2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

2.1. Primarni cilj

Ispitati jednogodišnji utjecaj COVID-19 pandemije (2020.) na stope procijepljenosti obveznim cjevivima dječje dobi u Republici Hrvatskoj (RH) uzevši u obzir jedanaestogodišnji vremenski period (2010.-2020.).

2.2. Sekundarni ciljevi

1. Usporediti stope procijepljenosti obveznim cjevivima dječje dobi prije i za vrijeme COVID-19 pandemije u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ).
2. Usporediti stope procijepljenosti obveznim cjevivima dječje dobi u 2020. godini između SDŽ i ostatka RH.

2.3. Hipoteze

1. Tijekom COVID-19 pandemije promijenile su se stope procijepljenosti obveznim cjevivima dječje dobi u RH.
2. Tijekom COVID-19 pandemije promijenile su se stope procijepljenosti obveznim cjevivima dječje dobi u SDŽ.
3. Stope procijepljenosti razlikovat će se između SDŽ i ostatka RH u 2020. godini.

3. MATERIJALI I METODE

U ovoj retrospektivnoj deskriptivnoj studiji korišteni su podatci o procijepljenosti obveznim cjevivima dječje dobi u periodu od 2010. do 2020. na području Splitsko-dalmatinske županije i RH. Procijepljenost je promatrana temeljem primovakcinacije koja uključuje cjeviva u novorođenačkoj dobi (BCG), u dojenačkoj dobi (DTaP, POLIO, HepB, HiB) i MMR cjevivo u drugoj godini života i temeljem revakcinacije koja uključuje kasnija docjepljivanja: prvu revakcinaciju protiv difterije, tetanusa, hripavca (DTaP-2), drugu revakcinaciju protiv difterije, tetanusa, hripavca (ANA-Di-Te), revakcinaciju protiv poliomijelitisa (POLIO2), revakcinaciju protiv *H. influenzae* (HiB2), cijepljenje osnovnoškolaca protiv hepatitisa B (HepB2), revakcinaciju protiv ospica, zaušnjaka, rubeole (MMR2). Podatci o apsolutnoj i relativnoj procijepljenosti prikupljeni su s javno dostupnih internetskih stranica Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (godišnji zdravstveno-statistički ljetopisi).

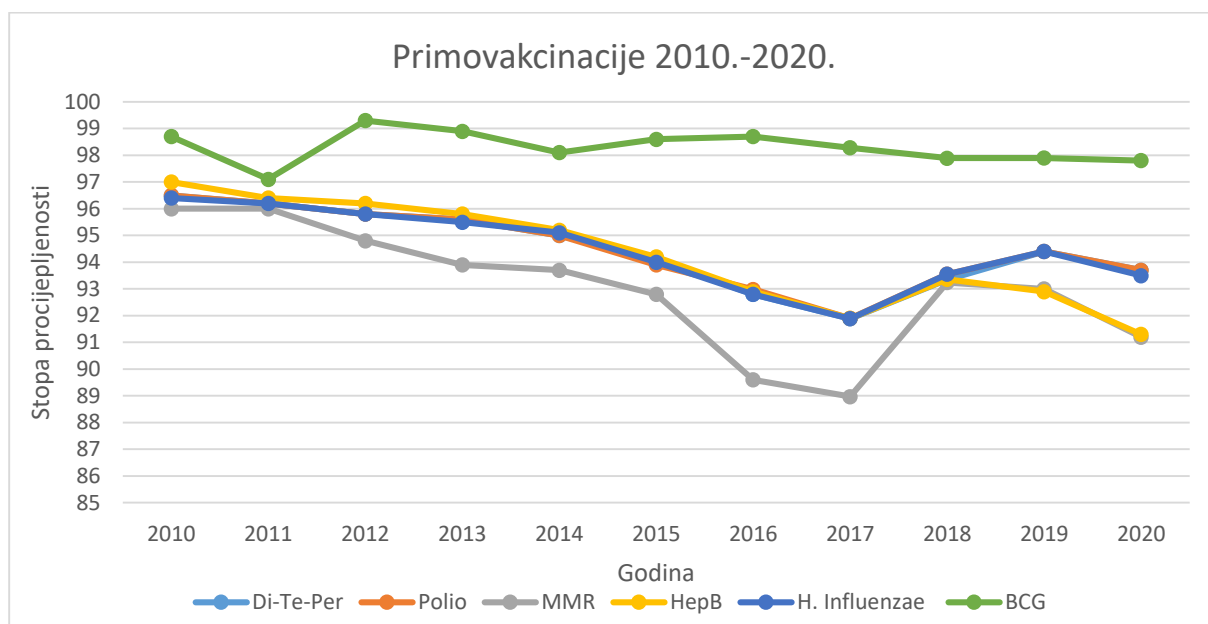
Za potrebe ovog istraživanja, podatci o procijepljenosti između 2010. i 2019. objedinjeni su te im je izračunata prosječna vrijednost za pojedino cjevivo te se ona dalje prikazivala kao varijabla „Prije”, a podatak iz 2020. prikazan je kao varijabla „COVID-19”. Brojevi cijepljenih od predviđenih prikazani su kao „DA”, a necijepljenih kao „NE”.

Podatci za cijepljenje BCG-om prije COVID-19 pandemije prikazani su od 2014. do 2019. jer se u vremenu između 2010. i 2014. drugačije vodila evidencija cijepljenih. Iako je cijepljenje osnovnoškolaca protiv hepatitisa B obvezno, u Splitsko-dalmatinskoj županiji u 2020. godini nije prikazano zbog insuficijentnih podataka. Cijepljenje osnovnoškolaca protiv hepatitisa B za 2020. na razini države ne sadrži podatke svih županija. Cijepljenje protiv *Streptococcus pneumoniae* moguće je promatrati jedino za 2020. godinu te je stoga prikazano zasebno izvan tablice sa ostalim cjevivima.

U ovom istraživanju korišteni statistički program je SPSS (IBM, Armonk, New York), korišteni statistički test je hi-kvadrat test, a statistička značajnost postavljena je na $P < 0,05$.

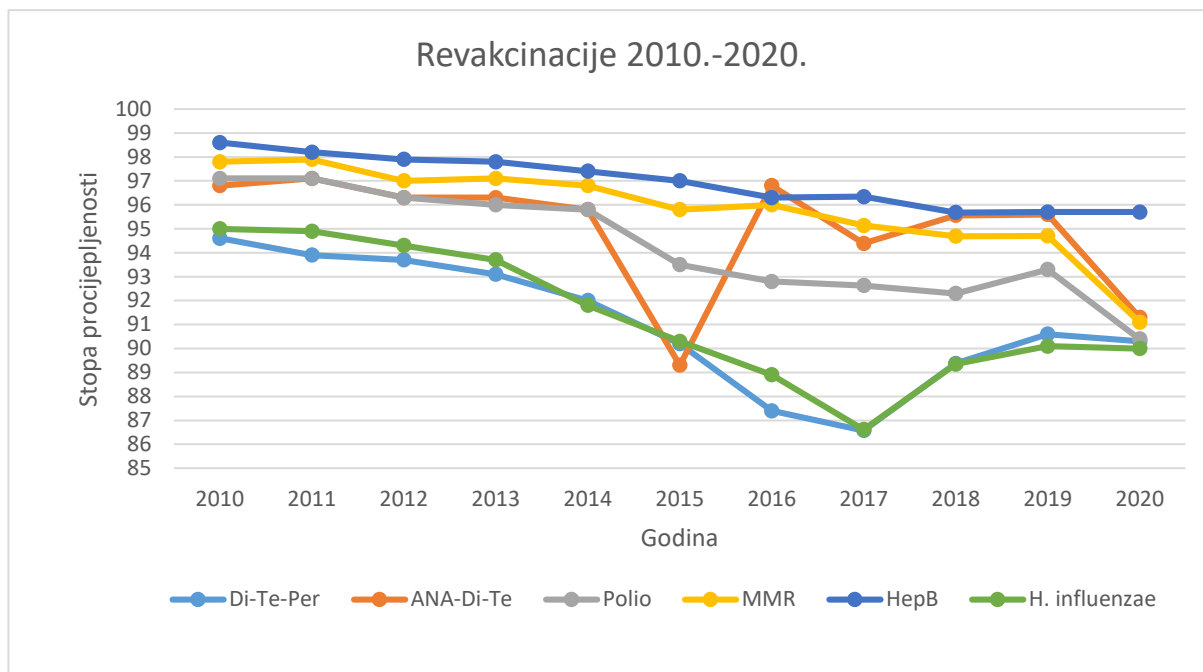
4. REZULTATI

Na Slici 2. prikazane su stope procijepljenosti obveznim dječjim cjepivima protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, *H. influenzae* tipa B, hepatitisa B, ospica, zaušnjaka, rubeole i tuberkuloze u razdoblju od 2010. do 2020. u RH. Slika prikazuje pad stope procijepljenosti koji je naizraženiji u razdoblju od 2015. do 2017. godine. Osim toga, vidljiv je i blagi pad procijepljenosti u 2020. u odnosu na cjelokupno desetogodišnje razdoblje i u usporedbi s pretpandemijskom 2019. godinom.



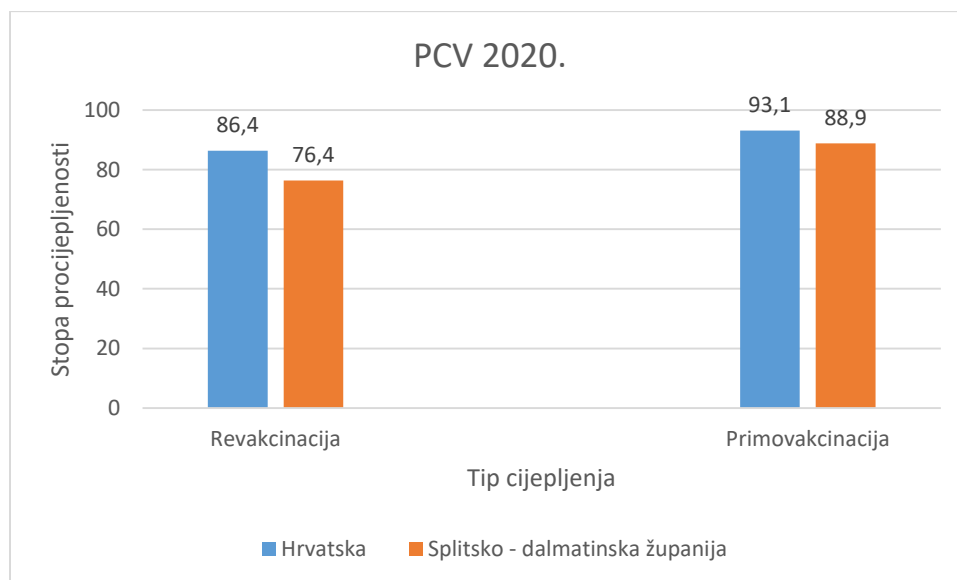
Slika 2. Jedanaestogodišnji postotci primovakcinacije obveznim dječjim cjepivima u RH

Što se tiče revakcinacija u istom vremenskom periodu, najviši postotci revakcinacije ostvareni su cijepljenjem osnovnoškolaca protiv hepatitisa B, a najniži prvom revakcinacijom protiv difterije, tetanusa i hripavca (Di-Te-Per). Za sva cjepiva prisutan je trend pada procijepljenosti s najnižim stopama između 2016. i 2018. godine, kada počinje rasti stopa, sve do ponovljenog pada 2020. godine. Pad stopa procijepljenosti u 2020. godini osobito je izražen za revakcinaciju ANA-Di-Te, revakcinaciju MMR i revakcinaciju Polio. Primjećuje se i izolirani dramatični pad procijepljenosti ANA-Di-Te u 2015. godini. (Prikazano na Slici 3.)



Slika 3. Jedanestogodišnji postotci revakcinacije obveznim dječjim cjevivima u RH

Obzirom da je cjepivo protiv pneumokoka uvedeno u obvezni Kalendar cijepljenja 2019., dostupni podatci su za 2020. Primovakcinacije su više od revakcinacija i u RH i u SDŽ, a procijepljenost je niža u SDŽ u odnosu na RH u pogledu primovakcinacija i revakcinacija, što je vidljivo iz Slike 4.



Slika 4. Stope procijepljenosti PCV u 2020. u SDŽ i RH

Iz Tablice 2. vidljivo je da su stope procijepljenosti cjepivom protiv difterije, tetanusa i hripavca u COVID-19 pandemiji u RH pale za 0,9% u odnosu na desetogodišnje razdoblje prije pandemije, stope procijepljenosti cjepivom protiv poliomijelitisa također za 0,9%, stope procijepljenosti protiv hepatitisa B za 3,4%, protiv *H. influenzae* 1,1%, za MMR 2,1%. Za cijepljenje BCG-om nije utvrđena statistički značajna razlika u procijepljenosti prije i tijekom COVID-19 pandemije. Što se tiče revakcinacija, prva revakcinacija cjepivom protiv difterije, tetanusa i hripavca pala je za 1,7% tijekom pandemije, druga revakcinacija 4,6% tijekom pandemije, revakcinacija protiv poliovirusa 4,3%, cijepljenje osnovnoškolaca protiv hepatitisa B palo je 1,5% u odnosu na prije pandemije, revakcinacija protiv *H. influenzae* pala je 1,7% u odnosu na prijašnje razdoblje, a revakcinacija MMR cjepivom pala je 5,2% u odnosu na prethodno razdoblje.

Tablica 2. Procijepljenost obveznim cjepivima dječje dobi u RH prije i tijekom COVID-19 pandemije

	Prije				COVID-19					
	NE		DA		NE		DA		X ²	P
	n	%	n	%	n	%	n	%		
DTaP	1.080	5,4	19.020	94,6	1.158	6,3	17.276	93,7	14,35	<0,001
POLIO	1.077	5,4	18.985	94,6	1.162	6,3	17.226	93,7	15,65	<0,001
HepB	1.077	5,3	19.301	94,7	1.542	8,7	16.281	91,3	168,75	<0,001
HiB	1.076	5,4	18.984	94,6	1.202	6,5	17.193	93,5	23,38	<0,001
MMR	1.351	6,7	18.826	93,3	1.560	8,8	16.087	91,2	60,63	<0,001
BCG	338	1,8	18.898	98,2	378	2,2	17.105	97,8	7,65	0,006
DTaP-2	2.245	8	25.945	92	1.720	9,7	16.042	90,3	40,66	<0,001
ANA-Di-Te	1.777	4,1	41.660	95,9	1.646	8,7	17.216	91,3	543,34	<0,001
POLIO2	3.220	5,3	57.854	94,7	5.045	9,6	47.616	90,4	778,10	<0,001
HepB2	557	2,8	19.197	97,2	55	4,3	1.217	95,7	9,57	0,003
HiB2	1.647	8,3	18.126	91,7	1.708	10	15.325	90	31,64	<0,001
MMR2	745	3,7	19.444	96,3	1631	8,9	16.722	91,1	447,91	<0,001

Kratice: DTaP-cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno), POLIO-cjepivo protiv poliomijelitisa, HepB-cjepivo protiv hepatitisa B, HiB-cjepivo protiv *H.influenzae* tipa B, MMR-cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, BCG-cjepivo protiv tuberkuloze, DTaP-2-prva revakcinacija protiv difterije, tetanusa i hripavca, ANA-Di-Te-druga revakcinacija protiv difterije, tetanusa i hripavca, POLIO2-revakcinacija protiv poliomijelitisa, HepB2-revakcinacija protiv hepatitisa B, HiB-revakcinacija protiv *H.influenzae* tipa B, MMR2-revakcinacija protiv ospica, zaušnjaka i rubeole

Iz Tablice 3. vidljivo je da se stope primovakcinacije za DTaP, POLIO, HiB i BCG nisu statistički značajno promijenjene u pandemiji u odnosu na razdoblje prije pandemije u SDŽ. Za primovakcinaciju HepB utvrđen je statistički značajni pad od 2,8% tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na desetogodišnje razdoblje prije pandemije u SDŽ. Također, za MMR utvrđen je pad od 4,4% tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na razdoblje prije. U revakcinacijama ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na razdoblje prije pandemije za prvu revakcinaciju DTaP2 ni za HiB2. Druga revakcinacija ANA-Di-Te u COVID-19 pandemiji u SDŽ pala je 2,5%, revakcinacija POLIO2 pala je 2,4% tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na prijašnje desetogodišnje razdoblje. MMR2 revakcinacija pala je 4,5% tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na ranije desetogodišnje razdoblje. Cijepljenje osnovnoškolaca protiv hepatitisa B (Hep B2) izbačeno je zbog nedostatnosti podataka.

Tablica 3. Procijepljenost obveznim cjepivima dječje dobi u Splitsko-dalmatinskoj županiji prije i tijekom COVID-19 pandemije

	Prije		COVID-19		NE		DA		X ²	P
	n	%	n	%	n	%	n	%		
DTaP	472	10,2	4.167	89,8	430	9,6	4.033	90,4	0,68	0,41
POLIO	475	10,2	4.166	89,8	430	9,6	4.047	90,4	0,94	0,33
HepB	443	9,6	4.155	90,4	540	12,4	3.826	87,6	16,86	<0,001
HiB	474	10,2	4.164	89,8	419	9,4	4.019	90,6	1,46	0,23
MMR	713	14,6	4.160	85,4	794	19	3.389	81	30,39	<0,001
BCG	38	0,9	3.972	99,1	35	0,9	4.049	99,1	0,10	0,75
DTaP-2	1.091	16,5	5.531	83,5	687	16,7	3.427	83,3	0,08	0,78
ANA-Di-Te	579	5,7	9.524	94,3	370	8,2	4.162	91,8	30,15	<0,001
POLIO2	1.350	9,6	12.697	90,4	1.434	12	10.554	88	37,20	<0,001
HiB2	865	18,6	3.780	81,4	709	17,5	3.334	82,5	1,65	0,2
MMR2	270	5,8	4379	94,2	425	10,3	3690	89,7	60,47	<0,001

Kratice: DTaP-cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno), POLIO-cjepivo protiv poliomijelitisa, HepB-cjepivo protiv hepatitisa B, HiB-cjepivo protiv *H.influenzae* tipa B, MMR-cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, BCG-cjepivo protiv tuberkuloze, DTaP-2-prva revakcinacija protiv difterije, tetanusa i hripavca, ANA-Di-Te-druga revakcinacija protiv difterije, tetanusa i hripavca, POLIO2-revakcinacija protiv poliomijelitisa, HiB-revakcinacija protiv *H.influenzae* tipa B, MMR2-revakcinacija protiv ospica, zaušnjaka i rubeole

Na Tablici 4. vidljivo je da je u SDŽ ostvarena manja stopa DTaP primovakcinacije u odnosu na ostatak RH od 3,8% u 2020. Razlika u primovakcinaciji u SDŽ u odnosu na ostatak RH u 2020. protiv poliomijelitisa je 3,7%, protiv hepatitisa B 4,35%, protiv *H. influenzae* 3,3%, protiv MMR 11,5%. Cijepljenje novorođenčadi protiv tuberkuloze u SDŽ statistički je značajno više za 1,4% u odnosu na ostatak RH u 2020. Prva revakcinacija DTaP2 statistički je značajno niža u SDŽ u odnosu na ostatak RH 7,9%, revakcinacija Polio2 za 2,7%, revakcinacija HiB2 8,5% i revakcinacija MMR2 1,6%. Za drugu revakcinaciju ANA-Di-Te nema statistički značajne razlike SDŽ u odnosu na ostatak RH u 2020. Cijepljenje osnovnoškolaca protiv hepatitisa B (Hep B2) izbačeno je zbog nedostatnosti podataka.

Tablica 4. Procijepljenost obveznim cjepivima dječje dobi u Splitsko-dalmatinskoj županiji i ostatku Republike Hrvatske tijekom COVID-19 pandemije u 2020. godini

	SDŽ				RH				X ²	P
	NE		DA		NE		DA			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
DTaP	430	9,6	4.033	90,4	1.886	5,8	30.518	94,2	96,30	<0,001
POLIO	430	9,6	4.047	90,4	1.893	5,9	30.404	94,1	93,11	<0,001
HepB	540	12,4	3.826	87,6	2.544	8,1	28.736	91,9	86,42	<0,001
HiB	419	9,4	4.019	90,6	1.984	6,1	30.366	93,9	64,42	<0,001
MMR	794	19	3.389	81	2.325	7,5	28.785	92,5	606,13	<0,001
BCG	35	0,9	4.049	99,1	721	2,3	30.160	97,7	36,54	<0,001
DTaP-2	687	16,7	3.427	83,3	2.753	8,8	28.657	91,2	260,93	<0,001
ANA-Di-Te	370	8,2	4.162	91,8	2.922	8,8	30.270	91,2	1,97	0,161
POLIO2	1.434	12	10.554	88	8.655	9,3	84.677	90,7	88,35	<0,001
HiB2	709	17,5	3.334	82,5	2.706	9	27.316	91	286,02	<0,001
MMR2	425	10,3	3.690	89,7	2.836	8,7	29.754	91,3	11,73	<0,001

Kratice: DTaP-cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno), POLIO-cjepivo protiv poliomijelitisa, HepB-cjepivo protiv hepatitisa B, HiB-cjepivo protiv *H.influenzae* tipa B, MMR-cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, BCG-cjepivo protiv tuberkuloze, DTaP-2-prva revakcinacija protiv difterije, tetanusa i hripavca, ANA-Di-Te-druga revakcinacija protiv difterije, tetanusa i hripavca, POLIO2-revakcinacija protiv poliomijelitisa, HiB-revakcinacija protiv *H.influenzae* tipa B, MMR2-revakcinacija protiv ospica, zaušnjaka i rubeole

5. RASPRAVA

U vrijeme velikih zdravstvenih kriza većina pažnje i sredstava usmjerena je na zbrinjavanje istih. Nerijetko se zapostavljaju ostale domene medicinske struke, osobito preventivna. Izazovi s kojima se suočava javno zdravstvo u vrijeme COVID-19 pandemije su opsežni s potencijalnim dugotrajnim i višegodišnjim učincima. To potvrđuju brojne studije provedene tijekom COVID-19 pandemije. Metaanaliza Mayo i sur. koja je obuhvaćala podatke iz SAD-a, Italije, Tajvana, Rumunjske, Francuske, Nizozemske govori u prilog smanjenog obujma probira raka u navedenim državama (56). Osim toga, tijekom COVID-19 pandemije postoje dokazi smanjenog korištenja usluga primarne zdravstvene zaštite, smanjenog upućivanja liječnika primarne zdravstvene zaštite na bolničko liječenje, utjecaji telefonskih konzultacija i videopoziva na postavljanje dijagnoza, smanjenog obujma dijagnostičkih usluga, kašnjenja u zakazanim dijagnostičkim postupcima. Bolesnici mogu biti neodlučni pri posjećivanju liječnika primarne zdravstvene zaštite od straha interakcije s drugima i osjećaja trošenja liječničkog vremena. Također, određenim socioekonomskim kategorijama bolesnika može pogodovati telefonsko i internetsko konzultiranje s liječnikom, dok drugima navedeno može značajno utjecati na skrb i zaštitu koju bi trebali imati (57). Istraživanje Maringe i sur. dovodi u pozitivnu korelaciju povećanje incidencije raka i ukupnog broja izgubljenih godina života s utjecajem kašnjenja u dijagnozi raka zbog COVID-19 pandemije u Engleskoj (58).

Stopa posjeta hitnoj pedijatrijskoj službi također je smanjena tijekom COVID-19 pandemije što može biti objašnjeno strahom napuštanja doma i stjecajem zaraze u bolnici, kao i strogom pridržavanju svojevremenih državnih uputa o posjetu hitnoj službi samo u slučajevima najvećeg stupnja hitnoće, ali i manjom vjerojatnošću infekcija gornjeg respiratornog trakta zbog mjera od suzbijanja COVID-19 pandemije (59). Njemačko istraživanje Kohns Vasconcelosa i sur. dokazalo je da se broj rutinskih razvojnih pregleda u primarnim pedijatrijskim ambulantomama tijekom prve godine života nije promijenio, dok se za djecu starije dobi minimalno promijenio. Najveće smanjenje broja pregleda uočeno je u skupini djece s neurorazvojnim i kroničnim bolestima (60).

Ovim istraživanjem dokazana je prva hipoteza o promjeni stope procijepljenosti tijekom COVID-19 pandemije. Za sva obvezna cjepiva dječje dobi izuzev BCG-a u RH u primovakcinaciji i revakcinaciji dokazana je statistički značajno smanjena stopa procijepljenosti u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije u 2020. godini u odnosu na desetogodišnje razdoblje prije pandemije. Osim toga, u Splitsko-dalmatinskoj županiji dokazan je statistički značajni pad procijepljenosti u 2020. u primovakcinaciji hepatitisa B i MMR i u revakcinaciji ANA-Di-Te, POLIO2, MMR2 u odnosu na pretpandemijsko razdoblje. Tijekom

2020. u SDŽ su smanjene stope procijepljenosti za sva cjepiva u odnosu na RH, osim za BCG čiji cijepni obuhvati su viši u SDŽ u odnosu na ostatak RH u 2020.

U 2013. godini postignuti su zakonski propisani minimumi za sva cjepiva osim protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, a niski cijepni obuhvati za ovo cjepivo prvenstveno su na račun niskih cijepnih obuhvata u SDŽ i Dubrovačko-neretvanskoj županiji (DNŽ). U 2014. godini također su postignuti zakonski propisani minimumi za sva cjepiva osim MMR, također na račun SDŽ, DNŽ i Primorsko-goranske županije (PGŽ). U 2015. godini ni za jedno cjepivo nije postignut zakonski propisani minimum, osim BCG-a, a osobito primovakcincija MMR (na račun niskih obuhvata u SDŽ, DNŽ i Karlovačkoj županiji). U 2016. i 2017. ni za jedno cjepivo nije postignut zakonski propisani minimum osim BCG cijepljenja. Niski cijepni obuhvati protiv MMR su na račun SDŽ, DNŽ, PGŽ i Osječko-baranjske županije (OBŽ). Od 2011. do 2017. prisutan je pad cjelokupnih cijepnih obuhvata. Tek 2018. i 2019. godine uočava se zaustavljanje pada cijepnih obuhvata, iako ni tih godina zakonski propisani cijepni minimumi nisu ostvareni ni za jedno cjepivo izuzev BCG-a u 2018. i BCG-a i HepB u 2019. Najveći porast obuhvata je zbog primovakcinacije MMR i 1. revakcinacije Di-Te-Per. Niski cijepni obuhvati primovakcinacije MMR u 2018. su na račun SDŽ i PGŽ, a u 2019. na račun SDŽ, PGŽ, DNŽ i OBŽ (61).

U skladu s ovim istraživanjem, mnogobrojne studije također dokazuju sniženje stopa procijepljenosti tijekom COVID-19 pandemije. Istraživanje McDonald i sur. u Engleskoj o ranom utjecaju COVID-19 pandemije na cijepljenje od siječnja do travnja 2020. dokazuje smanjenu stopu primovakcinacije Di-Te-Per-IPV-HiB-HepB i primovakcinacije MMR u odnosu na isto razdoblje godinu ranije (62). Istraživanje u Pakistanu u provinciji Sindh dokazuje da je stopa procijepljenosti generalno upola smanjena u prvih šest mjeseci pandemije. Viši obrazovni stupanj roditelja i porodi u bolnicama te urbanije mjesto življenja dovode se u pozitivnu korelaciju s višim stopama procijepljenosti (63). Studija iz Singapura navodi da su stope procijepljenosti smanjene za MMR, Di-Te-Per-IPV-HiB-HepB, Di-Te-Per-IPV-HiB i PCV, a najviše za MMR. Prema projekcijama iz ove studije, cijepni obuhvati protiv MMR u jednogodišnjaka i dvogodišnjaka bit će 84%, što može postati veoma rizično ukoliko se cjepiva ne nadoknade prije ukidanja mjera socijalnog distanciranja i otvaranja granica (64).

Obzirom da su ovim istraživanjem među svim cjepivima dokazani najniži postotci procijepljenosti MMR cjepivom tijekom pandemije u odnosu na razdoblje prije, valja posebice promotriti trendove u RH i svijetu na ovu temu. Epidemija ospica u SAD u 2019. godini čini najveći broj slučajeva od 1994., od kojih je 71% bolesnika bilo necijepljeno (65). Prema

američkoj studiji iz 2016. godine, znatan dio slučajeva ospica su namjerno necijepljeni pojedinci, kao i znatan dio slučajeva hripavca čija se incidencija dovodi u svezu s odbijanjem cijepljenja u nekim populacijama (66). 2018. je objavljeno istraživanje o histeriji protiv cijepljenja i značaju pridržavanja protokola cijepljenja, ponukano smanjivanjem cjepnih obuhvata. Istraživanje naglašava štetnost histerije protiv cijepljenja u smislu povećanja mortaliteta i morbiditeta od cijepljenjem preventabilnih bolesti i u smislu ograničavanja istraživanja za nova cjepiva (67). Intervencije pojedinih država s ciljem povećanja procijepljenosti postoje, npr. projekt ESCULAPIO u Italiji iz 2013. podiže svjesnost o cjepno preventabilnim bolestima i promovira kulturu cijepljenja, kontrirajući dezinformacijama prisutnim na internetu i društvenim mrežama (68). Prema istraživanju MacDonald i sur., izbijanje ospica u SAD- u (Kalifornija) 2015. godine potaknulo je cijepljenje protiv njih i oštriju regulaciju cijepljenja na pravnoj osnovi, a obzirom da se ta epidemija proširila i do Ontarija u Kanadi, tamošnje mjere uključivale su suspenziju necijepljenih pojedinaca iz škole i obveznu edukaciju za roditelje. Australija je pooštrila zakon u 2015. godini na način da necijepljena djeca ne mogu prisustvovati vtrićima. Osim toga, Italija je uvela zakonsku obvezu cijepljenja protiv MMR 2017. nakon izbijanja velike epidemije ospica. U pokušaju da doskoči niskim stopama imunizacije, Francuska je 2018. uvela obvezu za 11 cjepiva u dječjoj dobi. Slovenija ima novčane kazne ukoliko se stanovništvo ne pridržava tamošnje zakonske obveze za 10 obveznih cjepiva u dječjoj dobi. Iako države nekadašnje Ujedinjene Sovjetske Socijalističke Republike mahom imaju zakonski obvezna cjepiva, u 2018. godini Ukrajina je imala najniže cjepljene obuhvate u Europskoj regiji SZO, a u Poljskoj i Srbiji održani su prosvjedi protiv obaveznog cijepljenja (69).

Hrvatsko istraživanje o trendu procijepljenosti MMR cjepivom u razdoblju od 2001. do 2019. sugerira smanjivanje stope procijepljenosti u svim istraživanim državama u Europi. Unatoč tome, istraživanjem je dokazano da RH i Mađarska imaju najviše cjepljene obuhvate primovakcinacije i revakcinacije MMR u Europi. Epidemije ospica u RH prijavljene su 2015. i 2018. godine (70). Epidemija ospica iz 2018. u južnom dijelu RH posljedica je importiranog slučaja iz Kosova, a između ostalog, rezultat je iznimno niskih MMR cjepnih obuhvata u primovakcinaciji 2017. godine u DNŽ (56%), podatci na razini države iznosili su 89%. Obuhvat revakcinacije MMR iznosio je 83% u DNŽ, a 95% u RH. Prema ovom istraživanju, razlozi slabije procijepljenosti nisu jasni. Primjenjiva pretpostavka na razini Europe je da se radi o široj masi na koju je počeo utjecati pokret protiv cijepljenja, ali nema uvjerljivih dokaza koji bi to potvrdili. Epidemija ospica iz 2015. u RH pojavila se u Romskoj populaciji koja je uglavnom

bila necijepljena. Izuzevši epidemije u 2015. i 2018., obično se godišnje pojavljuju izolirani importirani slučajevi, što se pripisuje relativno velikom cjepnom obuhvatu na razini RH. Susjedne države predstavljaju opasnost od importiranih slučajeva obzirom da su epidemije ospica aktualne posebice u Srbiji i Sjevernom Kosovu, ali i u Bosni i Hercegovini i Sjevernoj Makedoniji, a procjena rizika ECDC iz 2019. ukazuje da postoji velika vjerojatnost daljnjeg prijenosa ospica među europskim zemljama. Promjene koje je hrvatsko javno zdravstvo iniciralo poučeno epidemijama ospica su testiranje zdravstvenih radnika određenih kategorija i preporuka cijepljenja istih, a kojima može prijetiti otkaz zbog neadekvatnog statusa imunizacije protiv ospica (71). Obzirom da je SDŽ jedna od županija s ponavljano najnižom stopom cijepljenja protiv MMR, prijeti joj opasnost od izbijanja epidemija te je potrebno osnažiti pozitivnu komunikaciju o cijepljenju u tom području.

Hrvatsko istraživanje Tomljenović i sur. o stavovima cijepljenja među zdravstvenim radnicima dokazuje da jedan od šest ispitivanih zdravstvenih radnika oklijeva u vezi cijepljenja, što je izraženije kod medicinskih sestara i tehničara. Najveće oklijevanje dokazano je u vezi MMR cijepljenja, što se dovodi u vezu s kontroverznim istraživanjem o povezanosti MMR cjepiva i autizma iz 1998. (72). Spomenuto istraživanje britanskog bivšeg liječnika Wakefielda dokazano je prevarom, a Wakefield izbačen iz liječničke komore i oduzeta mu je licenca. Unatoč tome što su kasnije studije opetovano opovrgnule povezanost MMR cjepiva i autizma, u općoj populaciji i dalje je prisutna loša asocijacija i negativni prizvuk vezan uz MMR cjepivo te se stope procijepljenosti smanjuju. Istraživanje Hussain i sur. navodi da je najvjerojatnije korijen smanjenju procijepljenosti upravo Wakefieldova prevara koju nazivaju najštetnijom medicinskom prevarom u 100 godina. Ova studija također navodi utjecaj lažnih informacija lako dostupnih na internetu i religijski utjecaj osnaživanja stavova o cijepljenju. Po ovom istraživanju, ključni za donošenje roditeljske odluke o cijepljenju svoje djece su osobna iskustva, vrijednosni sustavi i razina povjerenja u zdravstvene radnike te treba raditi na osnaživanju odnosa povjerenja u zdravstvene radnike, najučinkovitije edukacijom (73).

Ograničenja ovog istraživanja su ograničeno geografsko područje, podatci dostupni za jednu pandemijsku godinu i specifični te drugačiji uvjeti prikupljanja podataka tijekom pandemije, specifični uvjeti vakcinacije školske djece u ambulantama školske medicine (a ne u školi) te još uvijek aktualna COVID-19 pandemija koja onemogućava objektivnu interpretaciju rezultata.

6. ZAKLJUČCI

1. Procijepljenost svim obveznim cjepivima dječje dobi osim BCG-a u RH smanjila se tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na desetogodišnje pretpandemijsko razdoblje.
2. Procijepljenost u SDŽ u primovakcinaciji protiv hepatitisa B i MMR i u revakcinaciji ANA-Di-Te, POLIO2 i MMR2 smanjila se tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na desetogodišnje pretpandemijsko razdoblje.
3. SDŽ ima niže stope procijepljenih za sva obvezna cjepiva dječje dobi osim BCG-a u odnosu na ostatak RH u 2020. godini.
4. Provedeno istraživanje ukazuje na potrebu nadoknadnog cijepljenja obveznim cjepivima dječje dobi u svrhu prevencije epidemija cijepljenjem preventabilnih bolesti.
5. Provedeno istraživanje ukazuje na potrebu osnaživanja pozitivne komunikacije o cijepljenju u široj populaciji.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Bechini A, Boccalini S, Ninci A, Zanobini P, Sartor G, Bonaccorsi G i sur. Childhood vaccination coverage in Europe: impact of different public health policies. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:693-701.
2. Langer WL. Immunization against smallpox before Jenner. *Sci Am*. 1976;234:112-7.
3. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:12283-7.
4. Deria A, Jezek Z, Markvart K, Carrasco P, Weisfeld J. The world's last endemic case of smallpox: surveillance and containment measures. *Bull World Health Organ*. 1980;58:279-83.
5. Strassburg MA. The global eradication of smallpox. *Am J Infect Control*. 1982;10:53-9.
6. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med*. 2005;11:5-11.
7. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:83-100.
8. Kaić B., Višekruna Vučina V. Program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj. U: Bralić, I. i suradnici, urednici. *Cijepljenje i cjepiva*. Zagreb (Republika Hrvatska): Medicinska naklada; 2017. str. 1-9.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Provedbeni program obveznog cijepljenja u RH u 2022.; 22.2.2022. [citirano 26. svibnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/02/Provedbeni-program-obveznog-cijepljenja-u-RH-u-2022..pdf>
10. Alinčić M, Hrabar D, Jakovac-Lozić D, Korać Graovac A. *Obiteljsko pravo*. Zagreb: Narodne novine; 2007.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Program imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva 2022.; 22.2.2022. [citirano 26. svibnja 2022.] Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/02/Provedbeni-program-imunizacije-u-2022._Program-II..pdf
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA. [citirano 2. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2019. i 2020. godini; 10.3.2022. [citirano 29. svibnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/nuspojave-cijepljenja-u-hrvatskoj-u-2019-i-2020-godini/>
14. WHO [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard; 27.5.2022. [citirano 30. svibnja 2022.] Dostupno na: <https://covid19.who.int/>

15. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323:1775-6.
16. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J i sur.; Chinese pediatric novel coronavirus study team. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382:1663-5.
17. Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C i sur. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020;55:2000749.
18. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H i sur. Multisystem inflammatory syndrome in children. *J Emerg Med*. 2022;62:28-37.
19. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, Abdul Rahim K, Das JK, Salam RA i sur. Mental health of children and adolescents amidst COVID-19 and past pandemics: a rapid systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:3432.
20. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep*. 2013;7:105-10.
21. Oostrom TG, Cullen P, Peters SA. The indirect health impacts of the COVID-19 pandemic on children and adolescents: A review. *J Child Health Care*. 2022:136749352111059980.
22. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Dobrovoljno cijepljenje djece protiv COVID-19 u dobi od 5 i više godina; 6.12.2021. [citirano 26. svibnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Dobrovoljno-cijepljenje-djece-protiv-COVID-19-u-dobi-od-5-i-vi%C5%A1e-godina.pdf>
23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Procijepljenost RH 31.5.2022. [citirano 2. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/procijepljenost/>
24. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44:134-44.
25. Khawbung JL, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant tuberculosis: a review. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2021;74:101574.
26. World Health Organization [Internet]. Tuberculosis; 14.10.2021. [citirano 1. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
27. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. – tablični podaci. *Epidemiologija tuberkuloze*; 20.4.2022. [citirano 1. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/>
28. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:81.

29. Patey O, Bimet F, Riegel P, Halioua B, Emond JP, Estrangin E i sur. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. Coryne Study Group. *J Clin Microbiol.* 1997;35:441-5.
30. Engler KH, Efstratiou A. Rapid enzyme immunoassay for determination of toxigenicity among clinical isolates of corynebacteria. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1385-9.
31. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J i sur. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:292-301.
32. Megighian A, Pirazzini M, Fabris F, Rossetto O, Montecucco C. Tetanus and tetanus neurotoxin: from peripheral uptake to central nervous tissue targets. *J Neurochem.* 2021;158:1244-53.
33. Almas T, Niaz MA, Zaidi SMJ, Haroon M, Khedro T, Alsufyani R i sur. The spectrum of clinical characteristics and complications of tetanus: a retrospective cross-sectional study from a developing nation. *Cureus.* 2021;13:15484.
34. Fields B, Guerin CS, Justice SB. Don't be a stiff: a review article on the management of tetanus. *Adv Emerg Nurs J.* 2021;43:10-20.
35. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (whooping cough). *J Infect Dis.* 2021;224:310-20.
36. Wilkinson K, Righolt CH, Elliott LJ, Fanella S, Mahmud SM. Pertussis vaccine effectiveness and duration of protection - a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39:3120-30.
37. World Health Organisation [Internet]. Immunisation coverage; 15.7.2021. [citirano 6. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
38. Menant JC, Gandevia SC. Poliomyelitis. *Handb Clin Neurol.* 2018;159:337-44.
39. World Health Organisation (WHO). Poliomyelitis (polio) [citirano 5. lipnja 2022.] Dostupno na: https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1
40. Modlin JF, Bandyopadhyay AS, Sutter R. Immunization against poliomyelitis and the challenges to worldwide poliomyelitis eradication. *J Infect Dis.* 2021;224:398-404.
41. Wen S, Feng D, Chen D, Yang L, Xu Z. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae*. *Infect Genet Evol.* 2020;80:104205.
42. Gilsdorf JR. Hib Vaccines: their impact on *Haemophilus influenzae* type b disease. *J Infect Dis.* 2021;224:321-30.
43. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am J Ther.* 2017;24:361-9.

44. Cools F, Delputte P, Cos P. The search for novel treatment strategies for *Streptococcus pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev.* 2021;45:fuaa072.
45. Moss WJ. Measles. *Lancet.* 2017;390:2490-502.
46. Porter A, Goldfarb J. Measles: a dangerous vaccine-preventable disease returns. *Cleve Clin J Med.* 2019;86:393-8.
47. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. – tablični podatci. Zarazne bolesti u Hrvatskoj; 29.12.2020. [citirano 6. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/>
48. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. - tablični podatci. Zarazne bolesti u Hrvatskoj; 20.4.2022. [citirano 6. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/>
49. Su SB, Chang HL, Chen AK. Current status of mumps virus infection: epidemiology, pathogenesis, and vaccine. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:1686.
50. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet] Mumps cases and outbreaks. [citirano 1. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html>
51. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet] Disease data from ECDC Surveillance Atlas for mumps. [citirano 6. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/mumps/surveillance-and-disease-data/atlas>
52. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014;34:1246-5
53. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. *Hong Kong Med J.* 2019;25:134-41.
54. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: screening, prevention, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician.* 2019;99:314-23.
55. Zhao H, Zhou X, Zhou YH. Hepatitis B vaccine development and implementation. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16:1533-44.
56. Mayo M, Potugari B, Bzeih R, Scheidel C, Carrera C, Shellenberger RA. Cancer screening during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5:1109-17.

57. Jones D, Neal RD, Duffy SRG, Scott SE, Whitaker KL, Brain K. Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care. *Lancet Oncol.* 2020;21:748-50.
58. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R i sur. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1023-34.
59. Matera L, Nenna R, Rizzo V, Ardenti Morini F, Banderali G, Calvani M i sur. SARS-CoV-2 pandemic impact on pediatric emergency rooms: a multicenter study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:8753.
60. Kohns Vasconcelos M, Weil K, Vesterling-Hörner D, Klemm M, El Scheich T, Renk H i sur. Paediatric primary care in Germany during the early COVID-19 pandemic: the calm before the storm. *Fam Med Community Health.* 2021;9:e000919.
61. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Periodične publikacije 2013.-2022. [citirano 1. srpnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/cat/periodicne-publikacije/>
62. McDonald HI, Tessier E, White JM, Woodruff M, Knowles C, Bates C i sur. Early impact of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic and physical distancing measures on routine childhood vaccinations in England, January to April 2020. *Euro Surveill.* 2020;25:2000848
63. Chandir S, Siddiqi DA, Mehmood M, Setayesh H, Siddique M, Mirza A i sur. Impact of COVID-19 pandemic response on uptake of routine immunizations in Sindh, Pakistan: an analysis of provincial electronic immunization registry data. *Vaccine.* 2020;38:7146-55.
64. Zhong Y, Clapham HE, Aishworiya R, Chua YX, Mathews J, Ong M i sur. Childhood vaccinations: hidden impact of COVID-19 on children in Singapore. *Vaccine.* 2021;39:780-5.
65. Patel M, Lee AD, Redd SB, Clemmons NS, McNall RJ, Cohn AC i sur. Increase in measles cases - United States, January 1-April 26, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:402-4.
66. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: a review of measles and pertussis. *JAMA.* 2016;315:1149-58.
67. Pandolfi F, Franza L, Todi L, Carusi V, Centrone M, Buonomo A i sur. The importance of complying with vaccination protocols in developed countries: "anti-vax" hysteria and the spread of severe preventable diseases. *Curr Med Chem.* 2018;25:6070-81.

68. Bechini A, Bonanni P, Lauri S, Tiscione E, Levi M, Prato R i sur. Strategies and actions of multi-purpose health communication on vaccine preventable infectious diseases in order to increase vaccination coverage in the population: The ESCULAPIO project. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13:369-75.
69. MacDonald NE, Harmon S, Dube E, Steenbeek A, Crowcroft N, Opel DJ i sur. Mandatory infant & childhood immunization: rationales, issues and knowledge gaps. *Vaccine.* 2018;36:5811-8.
70. Drenjančević I, Samardžić S, Stupin A, Borocz K, Nemeth P, Berki T. Measles vaccination and outbreaks in Croatia from 2001 to 2019; a comparative study to other European countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:4140.
71. Tomljenovic M, Lakic M, Vilibic-Cavlek T, Kurecic Filipovic S, Visekruna Vucina V, Babic-Erceg A i sur. Measles outbreak in Dubrovnik-Neretva county, Croatia, May to June 2018. *Euro Surveill.* 2020;25:1900434.
72. Tomljenovic M, Petrovic G, Antoljak N, Hansen L. Vaccination attitudes, beliefs and behaviours among primary health care workers in northern Croatia. *Vaccine.* 2021;39:738-45.
73. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The anti-vaccination movement: a regression in modern medicine. *Cureus.* 2018;10:e2919.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Glavni cilj je ispitati jednogodišnji utjecaj COVID-19 pandemije (2020.) na stope procijepljenosti obveznim cjevivima u dječjoj dobi u Republici Hrvatskoj (RH) uzevši u obzir jedanaestogodišnji vremenski period (2010.-2020.).

MATERIJALI I METODE: Istraživanje se temelji na broju i postotcima procijepljenih obveznim cjevivima dječje dobi u RH i Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) za koje su podatci skupljani sa službenih stranica Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

REZULTATI: Broj i stopa procijepljenosti smanjili su se tijekom COVID-19 pandemije u primovakcinaciji i revakcinaciji svih obveznih cjeviva dječje dobi izuzev tuberkuloze na razini države u odnosu na desetogodišnje pretpandemijsko razdoblje. U SDŽ broj i stopa procijepljenosti smanjili su se u primovakcinaciji hepatitisa B i ospica, zaušnjaka i rubeole u odnosu na desetogodišnje pretpandemijsko razdoblje. U drugoj revakcinaciji u SDŽ protiv difterije, tetanusa, hripavca, revakcinaciji protiv poliomijelitisa te revakcinaciji protiv ospica, zaušnjaka i rubeole u odnosu na desetogodišnje pretpandemijsko razdoblje. Stope procijepljenosti u SDŽ niže su za sva cjeviva izuzev protiv tuberkuloze u odnosu na ostatak RH u 2020. Stope cijepjenja protiv tuberkuloze više su u SDŽ u odnosu na ostatak RH u 2020.

ZAKLJUČCI: COVID-19 pandemija utjecala je smanjenje stopa procijepljenosti obveznim cjevivima dječje dobi u RH i SDŽ te je potrebno nadoknaditi propuštene doze kako bi se spriječile eventualne pandemije cijepljenjem preventabilnih bolesti.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Childhood vaccination coverage during and before COVID-19 pandemic.

OBJECTIVES: The main goal is to examine the one-year impact of the COVID-19 pandemic (2020) on the rate of mandatory childhood vaccinations in the Republic of Croatia (ROC), taking into account an eleven-year time period (2010-2020).

MATERIALS AND METHODS: The research is based on the number and percentages of children vaccinated with mandatory childhood vaccines in the ROC and the Split-Dalmatia County (SDC), for which data were collected from the official website of the Croatian Institute of Public Health.

RESULTS: The number and rate of vaccinations decreased during the COVID-19 pandemic in primary vaccination and revaccination of all mandatory childhood vaccines except tuberculosis vaccine in ROC compared to the ten-year pre-pandemic period. In SDC, the number and rate of vaccinations decreased in the hepatitis B and measles, mumps and rubella (MMR) primary vaccination and in the polio revaccination, diphtheria, tetanus, pertussis second revaccination and MMR revaccination compared to the ten-year pre-pandemic period. Vaccination rates in SDC are lower for all vaccines except tuberculosis vaccine compared to the rest of the ROC in 2020. Tuberculosis vaccination rates are higher in SDC compared to the rest of the ROC in 2020.

CONCLUSIONS: The COVID-19 pandemic has affected the reduction of vaccination rates with mandatory childhood vaccines in the ROC and the SDC, and it is necessary to make up for missed doses in order to prevent possible outbreaks of vaccine preventable diseases.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Leona Paradi

Datum i mjesto rođenja: 20. listopada 1997., Zabok, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

OBRAZOVANJE:

2004.-2012. Osnovna škola „Bedekovčina”, Bedekovčina

2012.-2016. Gimnazija Antuna Gustava Matoša, Zabok

2016.-2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij medicine

STRANI JEZICI:

Engleski jezik aktivno u govoru i pismu