

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Čerina

**UTJECAJ CIJEPLJENJA PROTIV BOLESTI UZROKOVANIH
HAEMOPHILUSOM INFLUENZAE TIP B NA POBOL I POMOR OD OVIH
BOLESTI U HRVATSKOJ**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2017./2018.**

**Mentor:
Prof.dr.sc. Rosanda Mulić**

Split, srpanj 2018.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Čerina

**UTJECAJ CIJEPLJENJA PROTIV BOLESTI UZROKOVANIH
HAEMOPHILUSOM INFLUENZAE TIP B NA POBOL I POMOR OD OVIH
BOLESTI U HRVATSKOJ**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2017./2018.**

**Mentor:
Prof.dr.sc. Rosanda Mulić**

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. HAEMOPHILUS INFLUENZAE	2
1.1.1. Mikrobiologija	2
1.1.2. Epidemiologija	4
1.1.3. Patogeneza	8
1.1.4. Imunologija	10
1.1.5. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom <i>Haemophilus influenzae</i> tip b	13
1.1.5.1. Gnojni bakterijski meningitis	13
1.1.5.2. Pneumonija i empijem	14
1.1.5.3. Epiglotitis	15
1.1.5.4. Septički artritis	15
1.1.5.5. Bakterijemija sa slikom sindroma sistemskog upalnog odgovora	16
1.1.5.6. Celulitis	16
1.1.6. Dijagnoza	17
1.1.7. Liječenje	18
1.1.8. Kemoprofilaksa	20
1.1.9. Cijepljenje	22
2. CILJ RADA	27
3. MATERIJALI I METODE	29
4. REZULTATI	31
4.1. OBUHVAT CIJEPLJENJEM I DOCIJEPLJIVANJEM PROTIV <i>H.INFLUENZAE</i> tip b U HRVATSKOJ	32
4.2. NUSPOJAVE CJEPIVA PROTIV BOLESTI UZROKOVANIH <i>H. INFLUENZAE</i> tip b 2016. GODINE	34
4.3. GNOJNI MENINGITIS UZROKOVAN <i>H.INFLUENZAE</i> U DJECE MLAĐE OD PET GODINA ŽIVOTA U HRVATSKOJ	36
4.4. UČINAK CIJEPLJENJA PROTIV <i>H.INFLUENZAE</i> NA OBOLIJEVANJE OD INVAZIVNIH BOLESTI UZROKOVANIH <i>H.INFLUENZAE</i> tip b	37
4.5. OBOLJELI OD INVAZIVNIH BOLESTI UZROKOVANIH <i>H.INFLUENZAE</i> U HRVATSKOJ	38
4.6. REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE IZOLATA <i>H.INFLUENZAE</i>	39
5. RASPRAVA	41
6. ZAKLJUČAK	47

7. LITERATURA	49
8. SAŽETAK	55
9. SUMMARY	57
10. ŽIVOTOPIS	59

1.1. HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Haemophilus influenzae G- je kokobacil koji pripada porodici *Pasteurellaceae*. Prvi ga je 1892. godine, tijekom pandemije gripe, opisao njemački liječnik i bakteriolog Richard Pfeiffer smatrajući pritom da je izolirao njezinog glavnog uzročnika, pa je bakterija njemu u čast, do danas poznata i kao Pfeiffer's bacil. Kasnije je dokazano da iako ne uzrokuje gripu, *Haemophilus influenzae* često uzrokuje njezine komplikacije. Također, *Haemophilus influenzae* prvi je organizam čiji je genom u potpunosti izoliran 1995. godine (1,2).

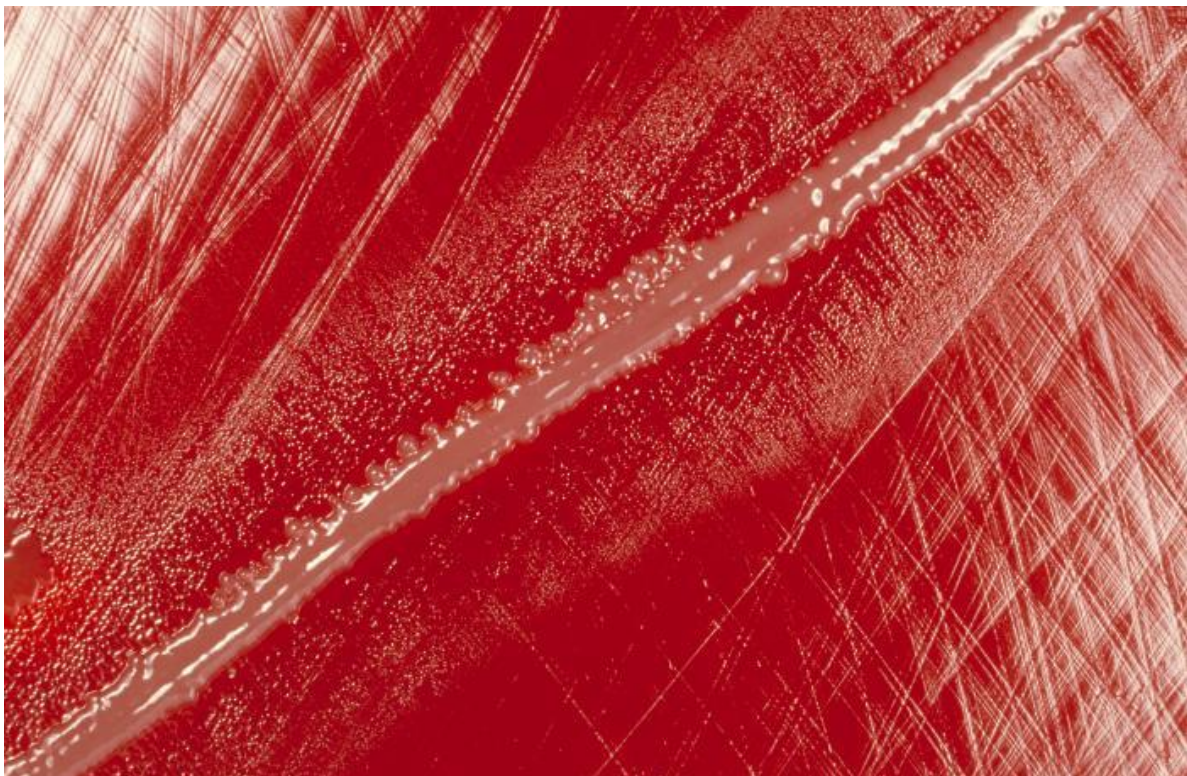
Haemophilus influenzae obligatorni je ljudski patogen što znači da mu je čovjek jedini poznati domaćin. Parazitira sluznicu gornjeg dišnog sustava, spolni sustav te spojnicu oka. Između 30 i 80% osoba zdrave populacije nositelji su netipabilnih sojeva *H. influenzae*, 2-4% *H. influenzae* tip b i 1-2% ostalih inkapsuliranih sojeva *H. influenzae*. Prenosi se kapljičnim putem ili izravnim kontaktom, osobito u zatvorenim kolektivima (3).

U razdoblju prije sveobuhvatnog cijepljenja protiv ovog uzročnika, *Haemophilus influenzae* tip b bio je, uz *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*, najčešći uzročnik invazivne bakterijske bolesti. Uglavnom obolijevaju djeca mlađa od 5 godina, a najugroženija su ona od 6.-24. mjeseca života. Najčešća manifestacija invazivne bolesti je meningitis dok su ostale češće manifestacije bakterijemija/sepsa, epiglotitis, celulitis, septički artritis, osteomijelitis, perikarditis i pneumonija. Bolesnici s asplenijom, limfomima, anemijom srpastih stanica, hipogamaglobulinemijom ili agamaglobulinemijom te deficitima komplementa skloniji su razvoju invazivne bolesti. Međutim, mogu oboljeti i inače zdrava djeca. U eri prije uvođenja cjepiva, godišnja incidencija invazivne Hib bolesti u Europi se kretala od 23 do 41 na 100 000 djece mlađe od 5 godina. Uglavnom je bila riječ o gnojnom meningitisu koji je u 3-6% djece završavao smrću, dok je u skoro trećine preživjelih rezultirao trajnim posljedicama u vidu oštećenja sluha ili neurološkog sustava (4).

1.1.1. Mikrobiologija

Haemophilus influenzae malena je, nepokretna, asporogena, gram negativna bakterija. Promjenjive je morfologije, ali se pretežno nalazi u kokobacilarnom obliku. Fakultativni je anaerob. Pri kultiviranju, bakterija pokazuje veliku potrebu za krvlju jer ne posjeduje sposobnost sinteze faktora X i V, nužnih za rast kulture. Faktor X (hemin) bakterija koristi za sintezu respiratornih enzima, citokroma i katalata, dok je faktor V (NAD) važan koenzim u

oksidacijsko-redukcijskim procesima. Ova ovisnost o faktorima X i V temelj je laboratorijske identifikacije roda *Haemophilus*. Na uobičajenim hranilištima raste oskudno. Krvni agar, iako sadrži oba potrebna faktora, nije primjeren medij za rast ove bakterije jer *Haemophilus* ne može iskoristiti faktor V koji je normalno vezan za crvene krvne stanice. Zagrijavanjem krvi dolazi do pucanja membrane crvenih krvnih stanica te oslobađanja faktora V kojeg onda *Haemophilus* može iskoristiti. Takva podloga naziva se čokoladni agar. Uočeno je da *H. influenzae* odlično raste na krvnom agaru zajedno sa *Staphylococcus aureusom* izazivajući pritom karakterističnu pojavu poznatu kao satelitski fenomen. Naime, *S. aureus* prilikom rasta izlučuje veliku količinu faktora V. Povećanjem udaljenosti od njegovih kolonija, količina faktora V se smanjuje pa tako i veličina kolonija *H. influenzae* te on neće rasti van hemolitičke zone *S. aureusa* (3,5,6).



Slika 1. Prikaz satelitskog fenomena na krvnom agaru. Broj i veličina kolonija *H. influenzae* opada sa udaljenosti od kolonija *S.aureusa*. (izvor: CDC/ Dr. Mike Miller)

Kultivacija se vrši pri temperaturi od 35-37°C uz 5-10% CO₂, 18-24 sata. Kolonije koje stvaraju na podlozi konveksnog su oblika, glatke površine, dok im boja može varirati od bijele

preko sive do prozirnih. Podložan je djelovanju fizikalnih i kemijskih činitelja okoline kao što su visoka ili niska temperatura te sušenje (3,5).

Po uzoru na sve gram negativne bakterije, stanična membrana *H. influenzae* sadrži lipopolisaharide koji su u njegovom slučaju kraćih lanaca pa se nazivaju lipooligosaharidi. Smatra se da ne luči toksine. Prema posjedovanju kapsule dijeli se na dvije glavne grupe: kapsularni i nekapsularni oblik. Kapsularni ili tipabilni sojevi se, prema polisaharidnom antigenu kapsule, dijele u šest serotipova označenih slovima „a“ do „f“ (3). Prva ih je, 1931. godine, opisala Margaret Pittman (7,8). Sposobnost proizvodnje kapsule bitan je faktor virulencije jer pomaže bakteriji da izmakne obrani domaćina i pritom uzrokuje ozbiljne infekcije. Serotip b najpatogeniji je soj te izaziva najveći broj kliničkih manifestacija bolesti. S druge strane, nekapsulirani se sojevi, zbog nedostatka kapsularnih antigena, ne mogu klasificirati po prethodno navedenom tipu, već se oni klasificiraju pomoću multilokularne sekvencijske tipizacije (netipabilni sojevi). Uklanjaju se fagocitozom, manje su virulentni i stoga manje klinički značajni (3).

U posljednje vrijeme zabilježen je porast rezistencije *H. influenzae* na mnoge antibiotike pa je tako u porastu postotak sojeva otpornih na ampicilin i penicilin zbog stvaranja beta-laktamaza. Geni koji kodiraju otpornost prema antibioticima smješteni su na kromosomima i plazmidima, a prenose se transformacijom i konjugacijom (3,5).

1.1.2. Epidemiologija

H. influenzae uobičajeno kolonizira sluznicu nazofarinksa, konjunktive i genitalnog sustava ljudi, poglavito djece, što se događa već nakon rođenja. Prenosi se kapljičnim putem ili izravnim dodiranjem čemu pogoduje boravak u zatvorenim prostorima. Inkubacijski period je nepoznat, pretpostavlja se 1-4 dana (3,9). Iako se *H. influenzae* tip b smatra najpatogenijim sojem, netipabilni sojevi *H. influenzae* uzrokuju najveći broj infekcija uzrokovanih *H. influenzae* jer izazivaju velik broj neinvazivnih infekcija (10). Između 30-80% zdrave populacije nosi netipabilni soj *H. influenzae*, dok 2-4% nosi *H. influenzae* tip b. Tipabilni non-b sojevi prisutni su gornjem respiratornom traktu manje od 2% populacije (3). Osoba je zarazna cijelo vrijeme prisutnosti bakterije u organizmu, a prestaje biti zarazna 24-48 sati nakon početka antimikrobnog liječenja (9).

Iako će samo mali broj nosioca razviti klinički prepoznatljivu bolest, njihova uloga u širenju bakterije je velika. Netipabilni sojevi dominantno uzrokuju lokalne infekcije kao što su akutni otitis media, konjunktivitis, sinusitis i egzacerbacije kroničnog bronhitisa. Tipabilni soj b uzročnik je bakterijemije, sepse, meningitisa, pneumonije i empijema, septičkog artritisa, perikarditisa i celulitisa (3).

Prije uvođenja cjepiva, 3-5% zdrave predškolske djece u razvijenim zemljama bilo je nositelj *H. influenzae*. Broj nositelja smanjivao se proporcionalno dobi i socioekonomskim uvjetima. *H. influenzae* tip b bio je glavni uzročnik gnojnog bakterijskog meningitisa u svijetu i vodeći uzročnik invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae* u inače zdravoj populaciji djece mlađe od 5 godina (10). Unatoč brzom primjeni antibiotika, 5% djece s Hib meningitisom umire dok 20-40% preživjelih ima trajne neurološke posljedice kao što su sljepoća, gluhoća i problemi s učenjem. U nerazvijenim zemljama, s ograničenim resursima, smrtnost od meningitisa uzrokovanog *H. influenzae* tip b može doseći i 60% (11).

U istom je razdoblju u svijetu incidencija meningitisa u djece mlađe od 5 godina bila 57 oboljelih na 100 000, a ostalih Hib bolesti 71 oboljeli na 100 000. Godišnje bi to značilo 357 000 oboljelih od meningitisa i 445 000 oboljelih od ostalih Hib invazivnih bolesti. Najmanje 108 500 oboljele djece bi umrlo. Za sve dobne skupine zajedno, prijavljeno je 486 000 slučajeva Hib bolesti sa 114 200 smrtnih ishoda i vjerojatno isto toliko trajnih posljedica (12).

Primijećeno je da su neke rase osjetljivije na ovu bakteriju primarno zbog insuficijencije faktora komplementa, pa tako Afroamerikanci, Hispanoamerikanci, Eskimi s područja Aljaske, Navajo Indijanci češće obolijevaju od bolesti uzrokovanih *H. influenzae* (1,3).

Djeca zaražena HIV virusom imaju povećan rizik za obolijevanje od Hib invazivne bolesti u usporedbi sa zdravom djecom. Češće se prezentiraju slikom pneumonije udružene s bakterijemijom. Rizik obolijevanja od Hib meningitisa neznatno je povećan u odnosu na zdravu populaciju, ali su neurološke posljedice zaostale nakon meningitisa ozbiljnije i češće (11).

Pojava cjepiva višestruko je smanjila učestalost oboljenja, ali i kliconoštva u svijetu. Tako je 2000. godine prijavljeno približno 8 milijuna djece mlađe od 5 godina oboljelih od bolesti uzrokovanih *H. influenzae* sa 371 000 smrtnih slučajeva, dok je 2008. godine zabilježeno 203 000 smrtnih slučajeva (11). No, neka djeca ne odgovaraju na cjepivo uglavnom zbog imunodeficijencije.

U Europi je 1996. godine osnovana zajednička mreža nadzora zaraznih bolesti koju je činilo 14 država, a jedan od njezinih ciljeva bilo je promatranje utjecaja cijepljenja protiv *H. influenzae* na epidemiologiju invazivnih bolesti uzrokovanih istim patogenom (13). Danas, mrežu čini 28 zemalja članica Europske unije te 3 članice EEA/EFTA organizacije. Sve članice, na godišnjoj razini, prijavljuju rezultate praćenja invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae* središnjoj bazi podataka u ECDC (10).

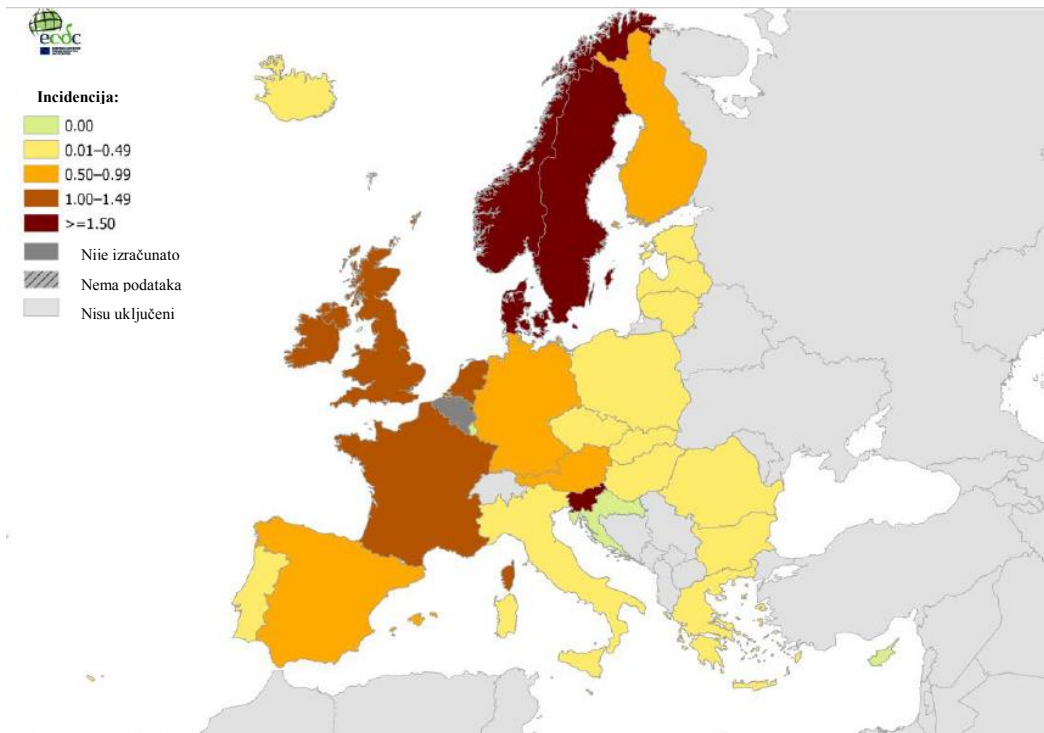
Europska komisija je, u kolovozu 2012. godine, objavila revidirane definicije bolesti koje se obavezno prijavljuju u Europskoj uniji. Ulaskom u Europsku uniju, Republika Hrvatska se obvezala prijavljivati odgovarajuće slučajeve. Prema definicijama zaraznih bolesti koje se obavezno prijavljuju invazivna bolest uzrokovana *H. influenzae* je potvrđena ukoliko je ispunjen barem jedan od sljedeća dva laboratorijska kriterija:

- Izolacija *H. influenzae* iz obično sterilnog mjesta,
- Nalaz nukleinske kiseline *H. influenzae* iz obično sterilnog mjesta (14).

U Europi je, 2015. godine, potvrđeno 3 162 slučaja invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae*. Incidencija je bila 0,7 slučajeva na 100 000 stanovnika s trendom porasta koji traje još od 2011. godine. Najviša incidencija zabilježena je u Švedskoj s 2,3 slučaja na 100 000 stanovnika. Neke države, poput Austrije, Danske, Njemačke i Italije bilježe konstantni porast broja oboljelih još od 2011. godine. Tako su u Austriji 2011. godine potvrđena 3 slučaja invazivne bolesti, 2012. godine 6, 2013. godine 25, 2014. godine 28, a 2015. godine njih čak 45 (15).

Bolest se u Europi pojavljuje predominantno u dojenčadi i osoba starijih od 65 godina. Incidencija je među mlađima od godinu dana iznosila 4,5 na 100 000 dojenčadi, dok je među dobnom skupinom starijom od 65 godina incidencija iznosila 1,9 na 100 000 vršnjaka. U obje dobne skupine zamijećena je veća stopa oboljelih među članovima muškog spola u odnosu na ženski. U ostalim dobnim skupinama omjer među spolovima bio je 1:1 (15).

Najveći broj oboljelih zabilježen je u zimskim mjesecima godine što je i očekivano s obzirom na boravak ljudi u zatvorenim prostorima. 2015. godine najviše ljudi oboljelo je u prvim mjesecima godine.



Slika 2. Raspodjela potvrđenih slučajeva invazivne bolesti uzrokovane *H.influenzae* na 100 000 stanovnika po državama EU/EEA, 2015.godine (izvor: ECDC)

Od 3 162 slučaja bolesti serotip je određen u njih 2 015. U 82% slučajeva radilo se o netipabilnim sojevima *H. influenzae* koji su dominirali svim dobnim skupinama. *H. influenzae* tip b potvrđen je u 4% slučajeva s više od polovinom oboljelih starijih od 25 godina. Među inkapsuliranim serotipovima najviše je prijavljeno serotipa f koji je bio drugi glavni uzrok invazivne bolesti, iza netipabilnih sojeva. Također je uočen i kontinuirani porast udjela netipabilnih sojeva u izazivanju invazivne bolesti s 0,29 na 100 000 stanovnika 2011. godine na 0,4 na 100 000 oboljelih 2015. godine, što je porast od ukupno 38% (15).

U kliničkoj slici prevladava septikemija, zatim pneumonija dok je na trećem mjestu meningitis. Prema izvješću iz 2015. godine u Europi je prijavljeno 5 slučajeva epiglottitisa, 5 slučajeva celulitisa i 10 slučajeva septičkog artritisa (15). U pozadini svih manifestacija bilo je najviše netipabilnih sojeva *H. influenzae*, osim kod epiglottitisa kojim i dalje dominira *H.influenzae* tip b (10).

U slučaju pojave epidemije, WHO je izdao preporuke o kontroli i nadzoru invazivnih bolesti uzrokovanih *H. influenzae*:

1. Za vrijeme epidemijske sezone potrebno je na tjednoj osnovi slati podatke o pojavnosti bolesti s periferne razine ka centralnoj razini. Važno je imati dobro uhodani i funkcionirajući sustav izvještavanja o slučajevima meningitisa i smrtnim slučajevima sa sumnjom na meningitis u svim županijama, uz laboratorijsku potvrdu svih inicijalnih slučajeva u epidemijskom području.
2. U razdoblju između epidemija i tijekom cijele godine u zemljama bez epidemijskog meningitisa isto se izvještavanje preporuča na mjesečnoj razini, ovisno o mogućnostima svake zemlje zasebno.
3. Mediji, zaduženi za izvještavanje na svim razinama zaštite, trebaju objavljivati podatke čak i kada nema prijavljenih slučajeva (16).

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti u Hrvatskoj, u slučaju pojave oboljelih, provode se posebne mjere u svrhu suzbijanja moguće epidemije:

1. rano otkrivanje izvora zaraze i putova prenošenja zaraze,
2. laboratorijsko ispitivanje uzročnika zarazne bolesti, odnosno epidemije zarazne bolesti,
3. prijavljivanje,
4. prijevoz, izolacija i liječenje oboljelih,
5. provođenje preventivne i obvezne preventivne dezinfekcije, dezinsekcije i deratizacije,
6. zdravstveni nadzor nad kliconošama, zaposlenim i drugim osobama,
7. zdravstveni odgoj osoba,
8. imunizacija, seroprofilaksa i kemoprofilaksa i
9. informiranje zdravstvenih radnika i pučanstva (17).

1.1.3. Patogeneza

H. influenzae je oportunistička bakterija koja normalno kolonizira domaćina ne izazivajući bolest. No, u uvjetima smanjene imunosti (imunokompromitiranost, virusne infekcije, kronična upala) nastaju uvjeti pogodni za nastanak infekcije. Bakterija se među ljudima širi kapljičnim putem ili direktnim kontaktom sa sekretima.

Prvi korak u nastanku bolesti je kolonizacija respiratornog, a ponekad i genitalnog trakta. Kako bi se bakterija prihvatila na epitelne stanice dišnog sustava potrebni su joj različiti adhezini, poput fimbrija, proteina vanjske membrane, filamentoznih hemaglutinina, faktora Hsf, Hap, Hia i lipooligosaharida (3).

Kapsula je jedan od najbitnijih čimbenika virulencije. Ona sadrži jedan od šest različitih tipova polisaharida prema kojem se *H. influenzae* svrstava u tipove, od a do f. Kapsularni lipooligosaharidi inhibiraju aktivaciju komplementa, opsonizaciju i fagocitozu. Tip a i b razlikuju se od ostatka po tome što sadrže ribitol. Kod tipa b ribitol je u obliku poliribozilribitola (PRP) koji ima antifagocitno djelovanje. Kapsula povećava potencijal stvaranja sistemske infekcije, a utvrđeno je da tip b ima apsolutno najveći potencijal. Sojevi koji ne sadrže kapsulu, u pravilu, nisu invazivni (3,18).

Svaka bakterijska stanica *H. influenzae* sadrži najmanje 16 fimbrija (pili) koje su zaslužne za adherenciju na mukozni epitel, no kasnije prilikom imunosne reakcije stimuliraju opsonizaciju i fagocitozu bakterije pomoću neutrofila. Primijećeno je da se sojevi koji ne posjeduju fimbrije mogu uspješno učvrstiti na epitel zahvaljujući proteinima vanjske membrane – OMP (prema engl. *Outer membrane protein*). Najvažniji proteini vanjske membrane su porin 5, odgovoran za invaziju mukoznog epitela, i porin 2 koji doprinosi virulenciji *H. influenzae* tip b (18).

Vanjska membrana *H. influenzae* sadrži i lipooligosaharid, glikolipid membrane koji je bitan za održavanje integriteta i funkcionalnosti membrane. Od lipopolisaharida enterobakterija razlikuje ga činjenica da ne sadrži O-antigen pa sadrži samo jednostavan niz monosaharida. Važna komponenta ove molekule je lipid A koji posjeduje svojstva i biološku aktivnost endotoksina te svojim djelovanjem uzrokuje tkivna oštećenja (3,18).

Hsf (prema engl. *Haemophilus surface fibrils*) jedan je od najbitnijih adhezina *H. influenzae* tip b. To je veliki protein, vlaknaste strukture koji pokazuje dosta sličnosti s Hia proteinom netipabilnih sojeva. Sastoji se od tri regije od kojih dvije imaju sposobnost adhezije (HsfBD1 i HsfBD2), dok je treća nema (HsfBD3). Smatra se da se proces adhezije putem Hsf proteina odvija u 2 koraka. U prvom koraku, HsfBD2 regija veže se za epitelne stanice domaćina slabijim afinitetom. Nakon toga, regija se premješta, a proces daljnje adhezije preuzima regija većeg afiniteta prema spajanju, HsfBD1 (19).

Iako *H. influenzae* sam luči ciliostatičke faktore, peptidoglikan i lipooligosaharid, najranjivija područja za njegov prihvata su područja bez cilija. Tako duhanski dim i virusne infekcije, djelujući na epitel i motilitet cilija, sinergistički djeluju s *H. influenzae* olakšavajući mu kolonizaciju (3).

H. influenzae luči i IgA1-specifičnu serinsku endopeptidazu koja cijepa i inaktivira ljudska IgA1 protutijela, koje predominantno luči sluznica gornjeg respiratornog trakta. Nakon cijepanja protutijela, C-kraj ovog enzima ostaje unutar vanjske membrane bakterije, dok se proteolitički aktivan N-kraj luči izvan membrane (18).

Svojim djelovanjem *H. influenzae* uništava uske veze među epitelnim stanicama i time izlaže lumenu neluminalne površine stanice i podležću bazalnu membranu. Za razliku od većine bakterija, *H. influenzae* prolazi intercelularno, između stanica, a ne intracelularno. Prolaskom kroz sluznicu, ulazi u limfu, a zatim u krvotok gdje preživljava zahvaljujući antifagocitnom djelovanju kapsule što pogoduje razvoju bakterijemije, sepse i meningitisa. Potonji nastaje vezanjem bakterije za krvno-moždanu barijeru, translokacijom između stanica i ulaskom u cerebrospinalni likvor odakle dalje može inficirati meningealne ovojnice. Uočeno je da je vjerojatnost pojave meningitisa proporcionalna trajanju i intenzitetu bakterijemije (3,18).

Nagađa se da za vrijeme kliconoštva, poglavito onog dugotrajnog, *H. influenzae* obitava u stanicama. Kolonizaciju je teško ukloniti antibioticima, osim ako se ne upotrijebe oni koji su aktivni unutar ljudskih stanica poput rifampicina ili kinolona. In vitro istraživanja su pokazala da *H. influenzae* može preživjeti u epitelnim stanicama (20) i makrofagima (21).

1.1.4. Imunologija

Prva linija obrane od infekcije uzrokovane *H. influenzae* je epitel respiratornog sustava građen od cilindričnih trepetljivikavih i vrčastih stanica (22). Sluz koju proizvode vrčaste stanice sprječava direktan kontakt patogena sa sluznicom respiratornog trakta. Usto, sluz sadrži i enzime koji neutraliziraju djelovanje bakterija. Na primjer, laktoferin inaktivira djelovanje IgA1 proteaze i vezanjem za željezo ne dopušta bakteriji pristup tvarima potrebnim za rast i razmnožavanje. Trepetljike cilindričnih stanica svojim kretanjem otplavljuju patogen prema farinksu gdje se uz pomoć kihanja ili kašljanja potpuno odstranjuje iz organizma. Kao dio

humoralnog odgovora sluznica respiratornog sustava luči i IgA1 protutijela koja potpomažu otklanjanje patogena (23).

U nespecifičan oblik obrane spadaju stanice fagocitnog sustava, makrofagi i neutrofil, koje svojim djelovanjem izazivaju upalnu reakciju. Makrofagi mogu aktivirati stanični i humoralni odgovor lučenjem različitih citokina i kemokina. IL-8 snažan je aktivator polimorfonukleara (neutrofila). Ovaj interleukin iznimno je važan kod osoba oboljelih od kroničnih plućnih bolesti (KOPB, cistična fibroza) gdje je on zbog postojanja kronične upalne reakcije ionako povišen, pa infekcija *H. influenzae* izaziva abnormalno jaku upalnu reakciju i odgovor neutrofila u odnosu na zdravu populaciju (23).

Fagocitne stanice sadrže posebne receptore, poznate kao PRR (prema engl. *pattern recognition receptors*), koji prepoznaju određene molekularne uzorke na površini bakterija, PAMP (prema engl. *pathogen-associated molecular pattern*). PAMP uzorci se jasno razlikuju od uzoraka na vlastitim humanim stanicama.

Najpoznatiji primjer PRR receptora je TLR-4 (prema engl. *Toll-like receptor 4*). Cirkulirajući LOS *H. influenzae* veže se za LBP (prema engl. *LPS-binding protein*), a zatim za molekulu CD14 na površini fagocita. Kompleks aktivira TLR-4 koji zatim aktiviraju različite kinaze rezultat čega je pojačana sekrecija proupalnih čimbenika (24).

Aktivacija PRR receptora pokreće mehanizam ingestije. U djeliću sekunde, kontrakcijom aktinskih i miozinskih mikrofilamenata, membrana fagocita okruži patogen, otkine se u unutrašnjost stanice i stvori fagosom. U fagosomu se djelovanjem različitih lizozimskih enzima patogen u potpunosti razgradi (24).

Specifičan odgovor razvija se nakon nespecifičnog, a njime upravljaju B i T limfociti. B limfociti stvaraju protutijela koja reagiraju na antigene *H. influenzae*, okružuju bakteriju te aktiviraju komplement (25). Kao krajnji produkt interakcije nastaje kompleks koji napada membranu (MAC, prema engl. *Membrane attack complex*) koji lizira bakterijsku stanicu. (24) Limfociti T posreduju stanični upalni odgovor. Obje vrste limfocita imaju svoje memorijske varijante koje se u slučaju ponovne infekcije *H. influenzae* aktiviraju i dovode do brze imunosne reakcije.

Netipabilni sojevi podložni su djelovanju komplementa te bivaju uklonjeni njegovim djelovanjem. Kapsula, kojom je obložen *H. influenzae* tip b, ima zaštićen učinak protiv komplementa nedozvoljavajući lizu bakterije što posljedično može dovesti do sistemske bolesti.

Na infekciju uzrokovanu *H. influenzae* najosjetljivija su djeca u dobi od 3 mjeseca do 3 godine života. Razlog tome je nepostojanje protutijela na poliribozilribitol (PRP). Kako PRP posjeduje antifagocitno djelovanje, nedostatak njegove inaktivacije dovodi do opstanka *H. influenzae* u krvi domaćina i mogućnosti nastajanja invazivne bolesti. Ovaj manjak nije uzrokovan imunom tolerancijom na antigene *H. influenzae*, već slabošću imunskog odgovora u toj dobi na različite polisaharidne antigene, pa tako i na one *H. influenzae* (3).

Djeca u dobi do 3 mjeseca zaštićena su protutijelima majčina podrijetla stečenim za vrijeme intrauterinog života. Početkom trećeg mjeseca života razina tih protutijela pada na razinu koja više nema zaštitni učinak. Minimalna koncentracija protutijela na PRP koja ima protektivni učinak jest 0,04 – 1 µg/mL (3).

S druge strane, djeca starija od 3 godine stvaraju vlastita protutijela kao odgovor na asimptomatske infekcije tijekom kliconoštva, utjecaja drugih komenzala sluznice nazofarinksa te ingestije hrane koja sadrži križno reaktivne epitope. Nastala protutijela inaktiviraju antigene i njihove učinke te pridonose opsonizaciji i fagocitozi uzročnika (1,3).

Osim fiziološki oslabljenog imunskog odgovora, uzrok slabog humorlanog odgovora može biti i genske prirode. G2m(n) je biljeg na teškom lancu IgG2 protutijela, kojem pripadaju i protutijela na PRP. Odsutnost ovog alotipa stvara fenotip niskog odgovora te je imunska reakcija značajno oslabljena. Niska incidencija ovog alotipa zabilježena je u Afroamerikanaca i Hispanoamerikanaca što objašnjava razmjerno veći broj oboljelih u ovim populacijama (3).

Budući da u opsonizaciji i fagocitozi sudjeluju i neutrofili, monociti i makrofagi, oštećenje njihove funkcije rezultirat će perzistencijom uzročnika u krvotoku. Oštećenja su najuočljivija u osoba s asplenijom, srpastom anemijom i Hodgkinovim limfomom pa su te osobe sklone razvoju invazivne bolesti (3).

Svi netipabilni i tipabilni (osobito tip b) sojevi aktiviraju klasični i alternativni put komplementa. U početku je kod neimunih osoba dominantan alternativni put aktivacije komplementa, no kasnije sve bitniju ulogu preuzima klasični put (1). Stoga, svaki prirodni nedostatak neke komponente komplementa (najvažniji je C3 faktor komplementa i C3b inaktivator) povećava vjerojatnost nastanka ozbiljne infekcije (3).

1.1.5. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b

Srećom, većina infekcija uzrokovanih bakterijom *H. influenzae* tip b prolazi asimptomatski ili daju slabe simptome upale gornjih dišnih puteva. Ipak, neke osobe ipak razviju ozbiljnu i tešku bolest. Uglavnom je riječ o meningitisu, dok se u druga ozbiljnija stanja ubrajaju pneumonija i empijem, epiglotitis, septički artritis, bakterijemija/sepsa i celulitis (26).

1.1.5.1. Gnojni bakterijski meningitis

Najteža manifestacija sistemske infekcije uzrokovane *H. influenzae* je gnojni meningitis, akutna gnojna, bakterijska upala moždanih ovojnica. *H. influenzae* bio je glavni uzročnik ovoga stanja, međutim, pojavom cjepiva, incidencija se gnojnog meningitisa uzrokovanog *H. influenzae* drastično smanjila (s 2,9/100 000 na 0,2/100 000). Težište bolesti se sa dječje dobi prebacilo na odraslu, iako je incidencija i dalje mala. Ukupna smrtnost u razvijenim zemljama iznosi 5%, dok je učestalost trajnih posljedica veća i od 20%. U zemljama u razvoju smrtnost može doseći i do 40% (3). U zemljama u kojima se ne provodi cijepljenje, uglavnom oboljevaju djeca mlađa od 3 godine, s najvišom incidencijom u dobi od 6-12 mjeseci. Odrasle osobe većinom oboljevaju zbog postojanja nekog predisponirajućeg čimbenika, kao što su asplenija, hipogamaglobulinemija, trauma glave ili fraktura baze lubanje s likvorejom, alkoholizam (3).

Bolest najčešće počinje kolonizacijom sluznice nazofarinksa gdje se *H. influenzae* svojim alfa-fimbrijama veže za prednji dio, a beta-fimbrijama za stražnji dio nazofarinksa. Potom prodire u sluznicu intercelularno, razaranjem veza između epitelnih stanica te ulazi u limfu i krvotok gdje se, zahvaljujući kapsuli, uspješno odupire opsonizaciji i fagocitozi. Bakterijemija visokog stupnja pridonosi prodoru u središnji živčani sustav kroz koroidni pleksus, endotel mikrovaskulature mozga i endotel krvnih žila arahnoidne. Zbog funkcionalne nestabilnosti neutrofila bakterije se umnažaju. Dolazi do indukcije upalne reakcije, oštećenja krvnomoždane barijere, povišenja intrakranijalnog tlaka, promjene protoka krvi kroz mozak i oštećenja neurona (3).

Gnojni meningitis očituje se povišenom tjelesnom temperaturom, glavoboljom s mučninom, povraćanjem, hiperakuzijom, fotofobijom, poremećajem cerebralne funkcije

(konfuzija, delirij, letargija, somnolencija, sopor i koma) te meningitičkim sindromom. Mogući su i žarišni neurološki ispadi i konvulzije kao posljedica vaskulitisa i tromboze u krvnim žilama subarahnoidalnog prostora koji dovode do ishemije.

U novorođenčadi je klinička slika nespecifična. Zbog nezrelosti termoregulacijskog centra, temperatura varira od hipotermije do hipertermije. Djeca odbijaju hranu, više spavaju, razdražena su, plaču u krikovima, povraćaju ili imaju izraženu žuticu. Meningitički sindrom nije izražen.

U djece od 1-4 godine prevladava povišena tjelesna temperatura, povraćanje, meningitički sindrom, poremećaj svijesti i redukcija spontane motorike.

U starijih osoba, zbog nedostatnosti obrambenog sustava, može se javiti samo konfuzija, letargija, bez povišenja tjelesne temperature i bez meningealnih znakova.

Najčešća komplikacija je subduralna efuzija koja se očituje produženim trajanjem febriliteta, obnavljanjem iščezlih neuroloških ispada, napetošću velike fontanele u dojenčadi, povraćanjem i produženim trajanjem ili ponovnim ubrzanjem sedimentacije eritrocita. Nešto rjeđe komplikacije su subduralni empijem, cerebritis, ventrikulitis, hidrocefalus, apsces mozga, sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona i cerebralni sindrom gubitka soli. Uočena je povezanost meningitisa s anemijom uzrokovanom vezanjem kapsularnog antigena na površinu eritrocita s posljedičnom sekundarnom hemolizom (1,3).

1.1.5.2. Pneumonija i empijem

Pneumonija uzrokovana *H. influenzae* tip b klinički se ne razlikuje od ostalih bakterijskih pneumonija. Najčešće obolijevaju djeca u dobi od 4 mjeseca do 4 godine. Što se odraslih tiče, bolest je češća u oboljelih od nekih kroničnih plućnih bolesti i u osoba cijepljenih protiv pneumokoka. Javlja se u zimu i proljeće. Bolest počinje postupno što ovu pneumoniju razlikuje od ostalih. Očituje se općim simptomima, povišenom temperaturom, zimicom i tresavicom, kašljem i probadanjem u prsima. Upala zahvaća plućne alveole pa njihovom konsolidacijom proces se može proširiti na pleuru i uzrokovati pojavu gnoja u pleuralnoj šupljini, odnosno empijem. Moguć je, ali rijetko, i razvoj perikarditisa koji kao teška komplikacija pneumonije izaziva tešku dispneju i tahikardiju te ugrožava cirkulaciju

smanjenjem minutnog volumena. U slučaju rasapa bakterija krvlju, mogu se pojaviti i ostale manifestacije infekcije. Približno 25% oboljelih ima pridružen meningitis ili epiglottitis (1,3).

1.1.5.3. Epiglottitis

Haemophilus influenzae najčešći je uzročnik epiglottitisa u djece. Uglavnom zahvaća djecu u dobi od 2-4 godine, no pojavom cjepiva smanjuje se učestalost bolesti u dječjoj dobi, a raste incidencija u odraslih. Epiglottitis je celulitis epiglotisa i supraglotičkih struktura koji uzrokuje opstrukciju dišnih putova, turbulenciju struje zraka te povećanje otpora prolasku zraka. Zbog naglog i fulminantnog tijeka, osobito u dječjoj dobi, može kroz 30 minuta uzrokovati akutnu respiratornu insuficijenciju i životno ugroziti dijete. Uz znakove respiratornog distresa javlja se i povišena temperatura, iritabilnost, disfagija, disfonija, grlobolja. Zbog pretjeranog slinjenja te nemogućnosti gutanja, sekret se nerijetko cijedi niz bradu. Dijete sjedi nagnuto prema naprijed, eksteniranog vrata i zabačene brade kako bi smanjio opstrukciju zračnih putova. U gotovo svim slučajevima postoji bakterijemija i njezine kliničke manifestacije.

U odrasloj dobi bolest je nešto lakša. Javljaju se opći simptomi, grlobolja i disfagija. U gotovo polovici odraslih, epiglottitis je prekriven zbijanjima u okolini (ždrijelo, orofarinks) pa je odraslih, uz nalaz stridora, leukocitoze i pneumonije s pozitivnom hemokulturom na *H. influenzae*, potrebno posumnjati na epiglottitis kao ishodište bolesti.

Pri kliničkom pregledu može se uočiti upalno promijenjen epiglotis koji izgledom podsjeća na plod trešnje, no potrebno se suzdržati od preenergičnih pokušaja direktne vizualizacije jer mogu uzrokovati respiratorni arrest ili zastoj srca zbog podražaja vagusa. Na lateralnoj rendgenskoj snimci vrata može se uočiti „znak palca“ kao odraz otečenog epiglotisa (1,3).

1.1.5.4. Septički artritis

Haemophilus influenzae bio je, prije uvođenja cjepiva, najčešći uzročnik septičkog artritisa u djece mlađe od dvije godine. Može se pojaviti kao jedina manifestacija bakterijemije, ali i udružena sa drugim manifestacijama, na primjer meningitisom. Najčešće zahvaća jedan

veliki zglob, predominantno kuk, koljeno ili gležanj. U 20% slučajeva može biti udružen s osteomijelitisom. Uz znakove sistemskog upalnog odgovora, javlja se i artritis. Zglob je bolan i otečen, sa značajno smanjenom aktivnom i pasivnom pokretljivošću. Ako se ne liječi, septički artritis može dovesti do disfunkcije zgloba. Ponekad se, unatoč započetom liječenju antibioticima, može razviti reaktivni artritis kao posljedica odlaganja imunokompleksa u zglob, a javlja se otprilike tjedan dana od započinjanja terapije (1,3).

Septički artritis se može pojaviti i u odrasloj dobi. Tada se u podlozi mogu naći neki predisponirajući faktori poput dijabetesa, reumatoidnog artritisa, sistemskog eritematозnog lupusa, multiplog mijeloma, limfoma, alkoholizma, hipogamaglobulinemije ili traume. Može zahvaćati jedan ili više zglobova (3).

1.1.5.5. Bakterijemija sa slikom sindroma sistemskog upalnog odgovora

Javlja se najčešće u dobi između 6. i 36. mjeseca života. Očituje se povišenom tjelesnom temperaturom, često iznad 39°C, gubitkom apetita i letargijom, bez prisutnosti vodećih simptoma. U diferencijalnoj krvnoj slici uočava se neutrofilna leukocitoza sa skretanjem u lijevo. Bolest ima tendenciju ka pogoršanju i razvoju endotoksičnog šoka. U pravilu nema razvoja septičko-metastatskih žarišta, no ukoliko se stanje na vrijeme ne prepozna i ne pristupi odgovarajućem antimikrobnom liječenju, metastatska žarišta se mogu pojaviti (3).

1.1.5.6. Celulitis

Celulitis je bakterijska upala rahlog vezivnog tkiva i subkutane masti (27). Ishodište je infekcija mekih tkiva nazofarinksa ili paranazalnih sinusa. Bolest dominantno zahvaća glavu i vrat (2). Očituje se povišenom tjelesnom temperaturom, bolnim crvenkasto-livdnim, izdignutim otokom na licu i periorbitalno. Bukalni se celulitis gotovo isključivo pojavljuje u djece mlađe od godinu dana. Bolest ima tendenciju brze progresije i zahvaćanja većeg područja. U 10% slučajeva, uz celulitis, moguć je i razvoj drugih manifestacija sistemske bolesti uzrokovane *H. influenzae* (1).

1.1.6. Dijagnoza

Prvi korak u potvrdi infekcije uzrokovane *Haemophilus influenzae* je uzimanje detaljne anamneze uz klinički pregled. Dijagnoza se potvrđuje mikrobiološkom izolacijom i identifikacijom uzročnika iz primarno sterilnih uzoraka. Zbog velike osjetljivosti na djelovanje fizikalnih i kemijskih čimbenika okoline, uzorak se u što kraćem roku mora dostaviti u mikrobiološki laboratorij (3).

Uzorak je najbolje uzeti prije započinjanja antimikrobnog liječenja. Uzimaju se uzorci krvi, cerebrospinalnog likvora, tkivnih tekućina (sinovijalna, perikardijalna i pleuralna tekućina), bris površine epiglotisa, punktata rubnih promjena na koži. Može se izolirati i iz brisa konjunktive i uha (nakon timpanocenteze ili perforacije bubnjića), uzoraka donjih dišnih putova te brisa uretre i rodnice. Zbog velike zastupljenosti kliconoštva među zdravom populacijom, bris nazofarinksa nema dijagnostički značaj (3).

Hib meningitis ne može se razlikovati od meningitisa uzrokovanog drugim bakterijama na temelju kliničkog pregleda. Dijagnoza bakterijskog meningitisa postavlja se pregledom cerebrospinalnog likvora dobivenog lumbalnom punkcijom i njegovom kultivacijom. Kultivacija do danas ostaje zlatni standard dijagnostike jer, osim potvrde uzročnika, omogućava testiranje antimikrobne osjetljivosti uzročnika i izbor optimalnog antibiotika u liječenju. Problem predstavlja vrijeme potrebno za uspješnu kultivaciju jer se terapija mora primijeniti bez odgode. Zato je terapija u početku empirijska s ciljem pokrivanja što većeg broja patogena. Uzročnik se može brzo identificirati dokazivanjem njegovih antigena u uzorkovanim materijalima te se liječenje može usmjeriti u pravcu *H. influenzae*. U tu svrhu rabe se imunoelektroforeza, lateks-aglutinacija i ELISA. Lančanom reakcijom polimeraze (PCR) dokazuje se prisustvo DNA *H. influenzae*. Kako je putem ovih metoda nemoguće izvući informaciju o osjetljivosti uzročnika na antibiotike, nužno je paralelno uzeti uzorak za kulturu kako bi se, ako je potrebno, korigirala terapija.

Makroskopskim pregledom likvor je mutan zbog velike zastupljenosti staničnih elemenata u njemu. Mikroskopski pregled likvora obojenog po Gramu brza je i jeftina metoda prepoznavanja uzročnika na temelju njegova morfološkog izgleda. U 70% slučajeva *H. influenzae* će se prikazati kao pleomorfni gram-negativni kokobacil.

Najzastupljenije stanice u likvoru oboljelih od bakterijskog meningitisa su neutrofilii. Razina je glukoze u likvoru snižena (ispod 2,2 mmol/L), dok je razina proteina povišena. Povišene su i vrijednosti laktata, C-reaktivnog proteina i LDH.

Etiološka dijagnoza epiglotitisa postavlja se kultivacijom, izolacijom i identifikacijom uzročnika iz krvi. Bris epiglotisa uzima se u uvjetima osiguranog dišnog puta.

Bakteriološke pretrage u slučaju pneumonije uključuju uzimanje hemokultura, mikroskopski (bojanje po Gramu) pregled iskašljaja, pleuralnog izljeva i njihova kultivacija, dokazivanje antigena *H. influenzae* ili PCR.

U slučaju celulitisa, *H. influenzae* dokazuje se izolacijom iz punktata rubnih promjena na koži.

Izolacijom uzročnika iz uzoraka krvi ili zglobne tekućine potvrđuje se etiološka dijagnoza septičkog artritisa.

Ukoliko je prije uzorkovanja primijenjen antibiotik, mogućnost izolacije uzročnika se smanjuje. No i dalje je potrebno uzeti potrebne uzorke imajući na umu da je dokazivanje kapsularnog antigena *H. influenzae* tip b tada superironije u postavljanju etiološke dijagnoze. Koriste se metode visoke specifičnosti i osjetljivosti kao što su imunoelektforeza, lateks aglutinacija i ELISA. Zbog toga što su metode usmjerene na dokazivanje antigena, a ne vijabilne bakterije, antimikrobno liječenje ne utječe na rezultat pretrage. Usto, ove metode daju rezultat mnogo brže od kultivacije (1,3).

1.1.7. Liječenje

Liječenje infekcija uzrokovanih *Haemophilus influenzae* tip b je antibiotsko te ako se ono uzročno i pravodobno ne provede, invazivne infekcije mogu završiti smrću. Antimikrobno liječenje provodi se cefalosporinima III. generacije, intravenskim načinom primjene (3).

Cefalosporini pripadaju skupini beta-laktamskih antibiotika. Djeluju tako što se vežu za PBP (prema engl. *Penicillin-binding protein*), protein bakterijske stanične membrane, te inhibiraju rast stanične stijenke. Imaju baktericidni učinak. Dobro prolaze kroz oštećenu krvno-

moždanu barijeru i postižu visoke koncentracije u likvoru (2,28). Cefalosporini III. generacije imaju široki spektar djelovanja.

Liječenje invazivnih bolesti uzrokovanih *H. influenzae* počinje intravenskom primjenom cefotaksima ili ceftriaksona. U dječjoj dobi cefotaksim se daje u dnevnoj dozi od 200 mg/kg podijeljeno u 4 doze, svakih 6 sati. Ceftriakson se daje u dnevnoj dozi od 100 mg/kg podijeljeno u 2 doze, svakih 12 sati. U odraslih se cefotaksim daje u dozi od 2 g svakih 4-6 sati, a ceftriakson u dozi od 2 g svakih 12 sati (2). Liječenje traje u prosjeku 10-14 dana ili 3-5 dana nakon što klinički i laboratorijski znakovi infekcije budu negativni, a bolesnik afebrilan (3). Liječenje traje i duže, 3-6 tjedana, ukoliko se pojave komplikacije bolesti poput endokarditisa, perikarditisa ili osteomijelitisa.

Kao druga linija liječenja koriste se ampicilin u dnevnoj dozi od 200-300 mg/kg podijeljen u 4 doze, svakih 6 sati i kloramfenikol u dnevnoj dozi od 75-100 mg/kg, također podijeljen u 4 doze. Liječenje se provodi intravenski i traje 10-14 dana (2). Kloramfenikol se daje kao prva linija liječenja u bolesnika preosjetljivih na penicilin. Kod novorođenčadi i jetrenih bolesnika povećana je, iako sveukupno rijetka, incidencija nuspojava uzrokovanih liječenjem kloramfenikolom, poput reverzibilnog toksičnog oštećenja koštane srži ili ireverzibilne aplazije koštane srži (3). Problem ove linije liječenja je pojava sve većeg broja sojeva rezistentnih na potonje lijekove. Ampicilin se nikada ne bi trebao koristiti samostalno u liječenju invazivne bolesti zbog velikog broja rezistentnih sojeva, u nekim zajednicama i do 40% (1).

Posljednjih nekoliko desetljeća mnogi su sojevi *H. influenzae* razvili rezistenciju na brojne antibiotike. Broj sojeva rezistentnih na penicilin i ampicilin je u porastu uglavnom zbog stvaranja beta-laktamaza, dok promjene u penicilin vezujućim proteinima (PBP) dovode do rezistencije na skoro sve beta-laktamske antibiotike (3).

Rezistencija sojeva na ampicilin pojavila se 1970.-ih godina i od tada nezaustavljivo raste. Uobičajeno, *H. influenzae* pruža slab otpor djelovanju beta-laktamskih antibiotika. Njegova rezistencija na ampicilin i druge beta-laktame nastaje zbog proizvodnje beta-laktamaza ili promjene na PBP proteinu. Neki sojevi posjeduju oba mehanizma. Međunarodna studija iz 2002. godine proučavala je gotovo 3000 sojeva *H. influenzae* u razdoblju od 1999. do 2000. godine. Istraživanje je pokazalo da je 16,6% sojeva proizvodilo beta-laktamaze (29,30).

Na području Hrvatske osjetljivost je izolata *H. influenzae* na ceftriakson, levofloksacin i moksifloksacin bila 100%. Osjetljivost na kombinaciju amoksicilina i klavulonske kiseline bila je prema jednoj metodi mjerenja 100%, a u drugima 97%. Na amoksicilin je osjetljivost bila manja, 91,9%. Osjetljivost je uspoređena i s dobi oboljelih, međutim nije pronađena značajna razlika među različitim dobnim skupinama (31).

Osim antimikrobnog liječenja, važno je potporno i simptomatsko liječenje čiji je cilj suzbiti manifestacije sepse i otkloniti posljedice nastale oštećenjem organa upalnim reakcijama koje su se u njima događale. Liječenje podrazumijeva optimalnu ventilaciju i oksigenaciju, primjerenu perfuziju tkiva i nadoknadu tekućine, suzbijanje acidoze, hipotenzije, edema mozga, konvulzija, elektrolitnog disbalansa itd. Ako je došlo do neprimjerene sekrecija antidiuretskog hormona, potrebno je ograničiti unos tekućine ne remeteći arterijski tlak ili perfuziju mozga (3).

Početak liječenja meningitisa uzrokovanog *H. influenzae* tip b poželjno je dati i kortikosteroide. Svojim djelovanjem kortikosteroidi smanjuju proupalni učinak velike količine lipooligosaharida i peptidoglikana na krvno-moždanu barijeru, oslobođenih baktericidnim djelovanjem primijenjenog antibiotika. Terapija smanjuje učestalost neuroloških komplikacija, poglavito gluhoće. U terapiji se daje deksametazon, parenteralno, u dnevnoj dozi od 0.6 mg/kg podijeljenoj u 4 doze, 4 dana. Terapija se primjenjuje u djece starije od 2 mjeseca života (2,3).

U liječenju epiglottitisa također se koriste cefalosporini III. generacije, ali u manjim dozama. Ceftriakson se daje u dnevnoj dozi od 50 mg/kg. Cefotaksim se daje u dnevnoj dozi od 150 mg/kg podijeljen u 3 doze, svakih 8 sati. Liječenje traje 10-14 dana (2). Zbog svog fulminantnog tijeka u dječjoj dobi i brzog razvoja akutne respiratorne insuficijencije, epiglottitis je medicinska hitnoća koja zahtijeva brzu uspostavu i održavanje dišnog puta.

1.1.8. Kemoprofilaksa

Antimikrobna kemoprofilaksa podrazumijeva primjenu lijekova u cilju sprječavanja infekcije. U slučaju invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae* podrazumijeva primjenu lijekova u svrhu sprječavanja pojave sekundarnih slučajeva bolesti u okolini primarnog slučaja. Lijekovima se postiže eradikacija patogena iz nazofarinksa i time se onemogućava njegov prijenos na okolinu. Osobe koje su bile u kontaktu s primarnim slučajem bolesti i imaju povećan

rizik za razvoj sekundarne bolesti nazivaju se osjetljivi kontakti. Dije se na kućne kontakte i kontakte u dječjim vrtićima (1,2,3).

Kućnim kontaktom podrazumijeva se dijete koje živi u kući s primarno oboljelim ili je sa njim provodilo više od 4 sata na dan tijekom 5-7 dana prije pojave bolesti u primarno oboljelog. Osjetljivim kućnim kontaktom smatra se dijete mlađe od 4 godine života koje nije u potpunosti cijepljeno ili nije uopće cijepljeno. Kemoprofilaksu u tom slučaju trebaju primiti svi ukućani, djeca i odrasli, osim trudnica. Isto vrijedi i za obitelji sa potpuno cijepljenim, ali imunokompromitiranim djetetom (1,2,3).

Provođenje kemoprofilakse u dječjim vrtićima nije najjasnije definirano. U slučaju pojave 2 ili više slučajeva primarne invazivne bolesti u okviru 60 dana unutar vrtića, kojeg pohađaju i nepotpuno imunizirana djeca, kemoprofilaksa moraju primiti sva djeca koja pohađaju vrtić te njihove odgajateljice i ostali zaposlenici vrtića. U slučaju pojave samo jednog oboljelog od invazivne bolesti unutar vrtićkog kolektiva, odluka o kemoprofilaksi se teže donosi. U razmatranje se uzima dob i procijepljenost svih koji pohađaju taj vrtić te trajanje njihovog dnevnog kontakta s primarnim slučajem. Odluka o provođenju kemoprofilakse donosi se nakon analize dobivenih podataka. Ukoliko se s kemoprofilaksom počne što prije i njome obuhvati najmanje 75% djece i odraslih, uspjeh kemoprofilakse bit će to bolji (1,3).

Ako je liječenje primarnog slučaja provedeno ceftriaksonom ili cefotaksimom, kemoprofilaksa primarnog slučaja nije potrebna jer svojim djelovanjem ovi cefalosporini uklanjaju kliconoštvo. No, ako se liječenje invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae* provede ampicilinom ili kloramfenikolom, koji nemaju učinka na kliconoštvo, a u okolini postoji osjetljivi kontakt, provođenje kemoprofilakse primarnog slučaja je obavezno na kraju primjene sistemske terapije (1,3).

Potpuno cijepljenom djecom smatraju se djeca koja su od 2.-12. mjeseca života primila 3 doze cjepiva u razmacima ne kraćim od mjesec dana te ponovnu dozu nakon 12. mjeseca života (32). Kod takve djece, kemoprofilaksu nije potrebno provesti (3).

Kemoprofilaksa se provodi oralnom primjenom rifampicina. Doza je 20 mg/kg u 1 dnevnoj dozi tijekom 4 dana, najviše 600 mg/24 sata. Uspješnost eradikacije iznosi 95% (33). Kemoprofilaksu treba započeti najkasnije 7. dana nakon pojave primarnog slučaja.

Prema članku 52. Pravilnika o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi (NN

br.103/2013) u Republici Hrvatskoj, kemoprofilaksa protiv bolesti uzrokovanih *H. influenzae* tip b obavezna je za:

1. sve članove obitelji osobe koja je oboljela od meningitisa ili sepse uzrokovane Haemophilus-om influenzae tip b, ako u obitelji ima djece necijepljene protiv Haemophilusa influenzae tip b, a mlađe od 5 godina;

2. necijepljenu djecu i osoblje ustanova predškolske dobi, ako se unutar mjesec dana od inicijalnog slučaja pojavi novi slučaj meningitisa ili sepse uzrokovane Haemophilus-om influenzae tip b.

Kemoprofilaksa protiv bolesti uzrokovane Haemophilus-om influenzae tip b provodi se odgovarajućim dozama rifampicina kroz četiri dana. Za kemoprofilaksu kod odraslih osoba može se upotrijebiti ciprofloksacin u jednokratnoj dozi (32).

Ako se kemoprofilaksa ne provede, procjenjeno je da će među osjetljivim kontaktima oboljeti 3,8% djece mlađe od 2 godine, 1,5% djece u dobi od 2-3 godine, 0,1% djece u dobi od 4-5 godina i 0% djece starije od 6 godina (3).

1.1.9. Cijepljenje

Prvo cjepivo protiv *H. influenzae* tip b proizvedeno je početkom 1970.-ih i sadržavalo je pročišćeni polisaharid kapsule (PRP). Cjepivo je pokazalo kratkotrajnu učinkovitost u djece starije od 18 mjeseci, ali u onih mlađih zaštitni učinak nije uočen. Razlog tomu bila je loša imunogenost PRP-a u dojenčadi zbog nezrelosti humoralnog odgovora dojenčadi i činjenice da polisaharidi potiču T-neovisan odgovor B-limfocita (34). Proizvedena protutijela bila su IgM podrijetla, slabog afiniteta s minimalnom proizvodnjom IgG protutijela (35). Također, cjepivo nije imalo učinak na kliconoštvo. Ovakvo cjepivo u Americi odobreno je 1985. godine te preporučeno djeci između 2 i 5 godina starosti i djeci starijoj od 18 mjeseci koja pohađaju vrtić. Učinkovitost cijepljenja pročišćenim PRP procijenjena je na 50-60%, a cjepivo je bilo u uporabi do 1988. kada ga je potisnula primjena konjugiranih cjepiva (36).

Prva europska država koja je primijenila čisto polisaharidno cjepivo bila je Finska. U svrhu provjere učinkovitosti cjepiva proveli su dvostruko zaslijepjeni pokus u kojem su procijepili 48 977 djece, u dobi od 3 mjeseca do 5 godina, s pročišćenim polisaharidnim Hib

cjepivom te isti broj djece meningokoknim cjepivom. Potonji su predstavljali kontrolnu grupu. Cjepivo se pokazalo učinkovitim samo ako je primijenjeno na djeci starijoj od 18 mjeseci života. Par godina kasnije učinjena je kontrola procijepljene djece gdje je potvrđeno prijašnje opažanje, a ozbiljne nuspojave cjepiva nisu zabilježene (37,38).

Još su dvadesetih godina prošlog stoljeća Avery i Goebel utvrdili da imunogenost ugljikohidratnih antigena u zečeva može biti poboljšana konjugacijom na proteinske nosače. No rad na konjugiranim cjepivima za ljude počeo je tek 1970.-ih kada je PRP *H. influenzae* konjugiran difterija ili tetanus toksinom. Oba toksina već tada su bila poznata po svojoj sposobnosti da potiču imunosni odgovor posredovan T-limfocitima. Protein kovalentno vezan za polisaharid prezentira se preko MHC-II molekule T-limfocitima koji onda svojim signalima potiču daljnji imunološki odgovor (34). Rezultat njihove aktivnosti je poboljšani odgovor B-limfocita na PRP, veća razina IgG protutijela i time veća imunogenost PRP-a, bolja kvaliteta imunosnog odgovora i pobuđivanje memorijskih B-stanica. Usto, konjugirana cjepiva preveniraju orofaringealnu kolonizaciju (36). Proces konjugacije mora biti jednostavan i ne smije oštetiti ili izmijeniti važne epitope na proteinu i polisaharidu kapsule, depolimerizirati polisaharid ili stvoriti štetne epitope (35).

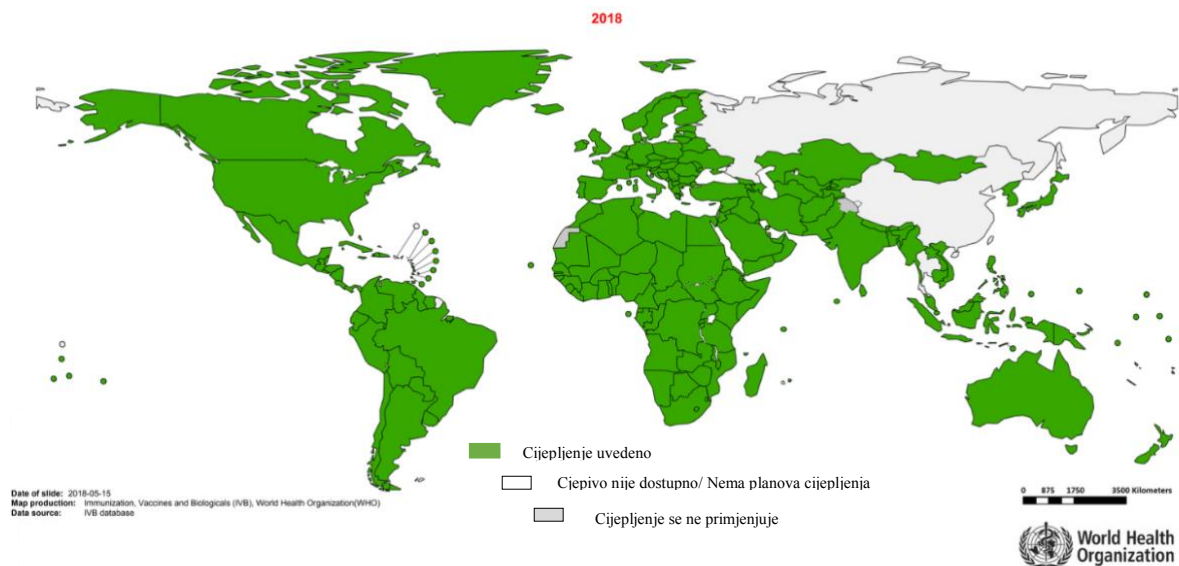
Konjugirana cjepiva prvi su put odobrena u SAD-u 1987. godine, u početku samo za djecu između 15. i 18. mjeseca života, kasnije i za dojenčad. Trenutno je u svijetu odobrena uporaba Hib cjepiva u kojima je PRP konjugiran na tetanus toksinom (PRP-T), mutiranim netoksičnim difterija toksinom CRM197 (HbOC) ili kompleksom vanjskih membranskih proteina *N.meningitidis* (PRP-OMP) (36). Iako jedno od prvih konjugiranih cjepiva, cjepivo konjugirano s difterija toksinom (PRP-D) više se ne proizvodi zbog manje imunogenosti u djece mlađe od 18 mjeseci života (35,39).

PRP-OMP cjepivo pokazalo je visoku kratkotrajnu i dugotrajnu zaštitu već nakon prve doze, ali se taj učinak bitno ne mijenja u narednim dozama. Rezultat toga je manja zaštitna koncentracija protutijela nego kod drugih cjepiva po završetku cijepjenja. PRP-T i HbOC cjepiva nakon 3 doze i docjepljenja potiču jači imunosni odgovor i izmamljuju visoku razinu protutijela na PRP, najmanje 1 μ g/mL protutijela mjesec dana nakon zadnje doze cjepiva (36).

Danas postoje različite formulacije Hib konjugiranih cjepiva, tekuće ili zamrzavanjem osušeno Hib konjugirano cjepivo u monovalentnom ili polivalentnom obliku. Uz Hib konjugirano cjepivo u polivalentnom obliku nalaze se cjepiva protiv drugih zaraznih bolesti,

poput difterije, tetanusa, poliomijelitisa ili hepatitisa B. U monovalentnom obliku može se dati u isto vrijeme kad i druga cjepiva, ali se mora dati na nekom drugom mjestu na tijelu (36).

Do kraja 2016. godine 191 zemlja svijeta uvrstila je cjepivo protiv *H. influenzae* tip b u svoj plan cijepljenja. Globalna pokrivenost trima dozama cjepiva je 70%. Postoji velika varijacija u procijepljenosti među regijama. Dok je u Americi procijepljenost populacije procijenjena na 90%, u regiji Zapadnog Pacifika ona iznosi samo 28%. S druge strane Jugoistočna Azija bilježi popriličan porast procijepljenosti, s 56% 2015. godine na 80% 2016. godine (40).



Slika 3. Zemlje svijeta koje su do 15. svibnja 2018. godine uvrstile cjepivo protiv *H. influenzae* tip b u svoj program obaveznog cijepljenja (izvor: WHO)

Postoje različiti programi cijepljenja koje svaka država određuje prema svojim iskustvima. Prema programu cijepljenja u SAD-u, primovakcinacija se obavlja u 2., 4. i 6. mjesecu života s revakcinacijom između 12. i 14. mjeseca. U nekim europskim zemljama, poglavito u Ujedinjenom Kraljevstvu, provodi se ubrzani program cijepljenja s primovakcinacijom u 2., 3. i 4. mjesecu života i revakcinacijom također između 12. i 14. mjeseca. Skandinavske zemlje primovakcinaciju vrše u 3. i 5. mjesecu s revakcinacijom u 12. mjesecu života. Prema EPI programu, kojeg je stvorila Svjetska zdravstvena organizacija,

cjepivo se daje u kombinaciji s DPwT cjepivom, u isto vrijeme s OPV, u 6., 10. i 14. tjednu života. Takav program je dokazano siguran, imunogen i dobro se tolerira (36).

Nesumnjivo najuspješnija zdravstvena mjera u Hrvatskoj je Program masovnog cijepljenja, zahvaljujući svima koji u njemu na bilo koji način sudjeluju. Kontinuirano provođenje Programa dovelo je do poboljšanja stanja zdravlja ljudi s potpunim potiskivanjem nekada brojnih i smrtonosnih bolesti.

Cjepivo protiv *H. influenzae* u Hrvatskoj je bilo dostupno od 1995.godine u obliku monovalentog PRP-T cjepiva. Tada cjepivo još nije bilo uvršteno u kalendar obaveznog cijepljenja te je procijepljen tek mali broj djece, bez značajnog učinka na oboljenje populacije. U siječnju 2002. godine cjepivo je uvršteno u Program obaveznog cijepljenja, dok je u praksi procjepljivanje djece započelo u travnju iste godine (4).

U Hrvatskoj prema trogodišnjem Programu obaveznog cijepljenja 2016.-2018. godine protiv *H. influenzae* tip b cijepiti se moraju:

1. sva dojenčad starija od dva mjeseca s tri doze na način da sa dva mjeseca (osam tjedana), četiri mjeseca (šesnaest tjedana) i šest mjeseci (dvadeset četiri tjedna) prime jednu dozu od 0,5 mL kombiniranog cjepiva DI-TE-PER acelularnog + inaktivirani polio + *H.binfluenzae* tip b + hepatitis B (DtaP-IPV-Hib-hepB). Cijepit će se prema uputi proizvođača – u anterolateralno bedro.
2. Docijepit će se djeca s navršениh godinu dana (u drugoj godini života) jednom dozom od 0,5 mL kombiniranog cjepiva DI-TE-PER acelularnog + inaktivirani polio + *H. influenzae* tip b + hepatitis B (DtaP-IPV-Hib-hepB) ili kombiniranog cjepiva DI-TE-PER acelularnog + inaktivirani polio + *H. influenzae* tip b (DtaP-IPV-Hib) ovisno o dostupnosti cjepiva.

Kontraindikacije za cijepljenje pojedine osobe protiv određene zarazne bolesti mogu biti opće i posebne, trajne ili privremene. U opće spadaju akutne bolesti, febrilna stanja, preosjetljivost na sastojke cjepiva, teže nepoželjne reakcije pri prethodnoj dozi cjepiva. Kontraindikacije utvrđuje liječnik koji obavlja ili u čijem se prisustvu obavlja cijepljenje nakon pregleda osobe koja je kandidat za cijepljenje. Ako postoje privremene kontraindikacije, liječnik je dužan odrediti mjesto i vrijeme naknadnog cijepljenja, a u slučaju trajnih kontraindikacija, izdati potvrdu o tome. Ukoliko se utvrdi trajna kontraindikacija na neku od

komponenti kombiniranog cjepiva, moguća cijepljenja treba obaviti odgovarajućim monovakcinama (41).

2. CILJ RADA

Cilj je rada usporediti epidemiološke karakteristike bolesti uzrokovanih *Haemophilus influenzae* tip b u Hrvatskoj u razdoblju prije i nakon uvrštavanja cjepiva protiv istog uzročnika u Program obaveznog cijepljenja. Hipoteza je da je uvođenjem cjepiva u obavezan program imunizacije djece, smanjen pobol od invazivne bolesti uzrokovane *H.influenzae* u djece, ali i odraslih. Također, promotrit će se prijavljene nuspojave navedenog cijepljenja te rezistencija uzročnika na antimikrobno liječenje.

3. MATERIJALI I METODE

Korišteni su podaci dobiveni iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa o obuhvatu cijepljenjem, Registra nuspojava cijepljenja te podaci Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.

4. RESULTATI

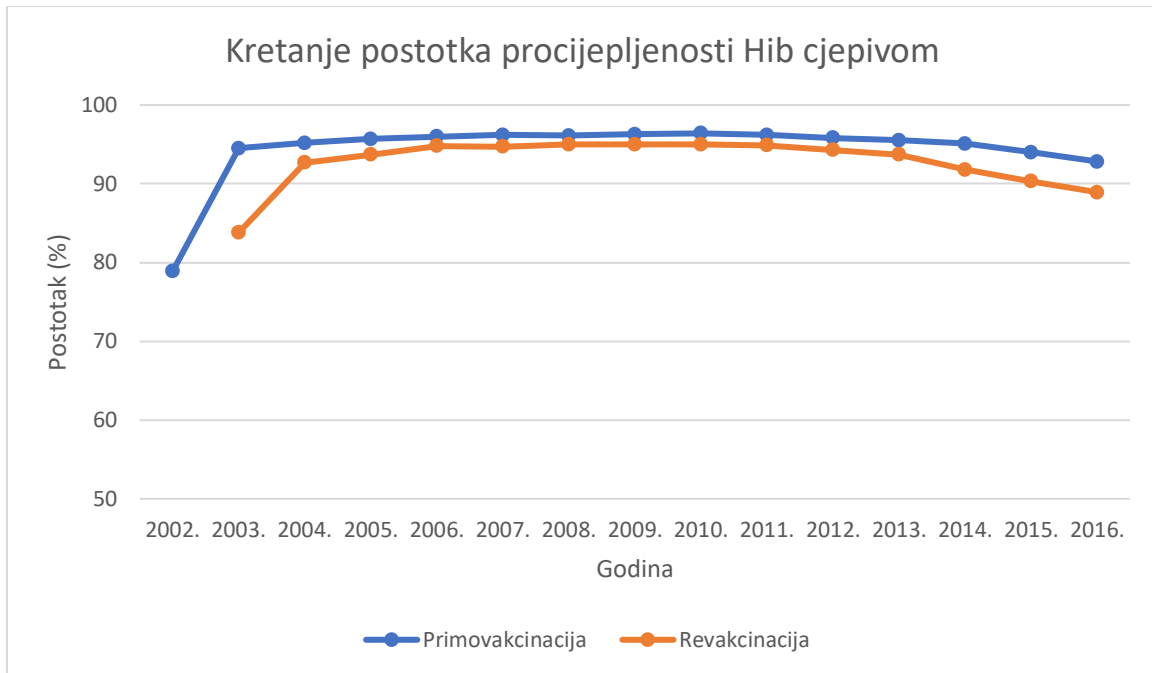
**4.1. OBUHVAT CIJEPLJENJEM I DOCIJEPLJIVANJEM PROTIV
H.INFLUENZAE tip b U HRVATSKOJ**

Tablica 1. Cijepljenje protiv *Haemophilus influenzae* tip b u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2002. – 2016. godine

Godina	Hib - primovakcinacija			Hib - revakcinacija		
	Predviđeno	Cijepljeno	%	Predviđeno	Cijepljeno	%
2002.	25.407	20.034	78,9			
2003.	39.671	37.490	94,5	21.234	17.795	83,8
2004.	40.015	38.110	95,2	38.177	35.403	92,7
2005.	42.163	40.346	95,7	40.193	37.668	93,7
2006.	41.580	39.903	96,0	41.260	39.133	94,8
2007.	40.687	39.143	96,2	40.624	38.473	94,7
2008.	42.634	40.967	96,1	40.462	38.442	95,0
2009.	44.066	42.432	96,3	41.713	39.641	95,0
2010.	44.757	43.155	96,4	43.916	41.723	95,0
2011.	42.570	40.941	96,2	43.617	41.395	94,9
2012.	42.492	40.703	95,8	42.656	40.231	94,3
2013.	41.529	39.664	95,5	40.067	37.531	93,7
2014.	40.404	38.416	95,1	39.413	36.194	91,8
2015.	38.431	36.144	94,0	37.561	33.904	90,3
2016.	37.574	34.864	92,8	37.087	32.963	88,9
Ukupno	603.980	572.312	94,3%	547.980	510.496	92,7%

Izvor: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (2002.-2016.)

Grafikon 1. Kretanje postotka procijepljenosti Hib cjepivom u razdoblju od 2002. do 2016. godine



Prema podacima prikazanim u Tablici 1 i Grafikonu 1 još od 2011. godine uočava se stalan pad procijepljenosti protiv bolesti uzrokovanih *H.influenzae* tip b. Vidljivo je da je obuhvat cijepljenjem pao na razinu ispod zakonskog praga procijepljenosti koji iznosi 95%. Srednja vrijednost obuhvata primovakcinacijom je 94,3%, dok je srednja vrijednost obuhvata revakcinacijom još niža i iznosi 92,7%.

4.2. NUSPOJAVE CJEPIVA PROTIV BOLESTI UZROKOVANIH *H. INFLUENZAE* tip b 2016. GODINE

Tablica 2. Broj prijavljenih nuspojava kod cjepiva iz Programa obaveznog cijepljenja

<i>CJEPIVO</i>	<i>BROJ PRIJAVA</i>
<i>Engerix-B</i>	24
<i>DTPa-IPV-Hib</i>	23
<i>Hexacima</i>	64
<i>Diftavax</i>	5
<i>Diftavax (+IPV)</i>	5
<i>Imovax polio</i>	4
<i>DTPa</i>	10
<i>Priorix</i>	4
<i>BCG</i>	3

Izvor: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2016. godini, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Tablica 3. Nuspojave nakon primjene Hexacime u 2016. godini

Nuspojave	Broj prijava
Lokalna reakcija	39
Pireksija	12
Neutješni plač	5
Urtikarija	3
Smanjeni apetit, klonulost	3
Febrilne konvulzije	2
Ukupno	64

Izvor: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2016. godini, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Tablica 4. Nuspojave nakon primjene DTPa-IPV-Hib cjepiva u 2016. godini

Nuspojave	Broj prijava
Lokalna reakcija	20
Pireksija	2
Guillain Barre sindrom	1
Ukupno	23

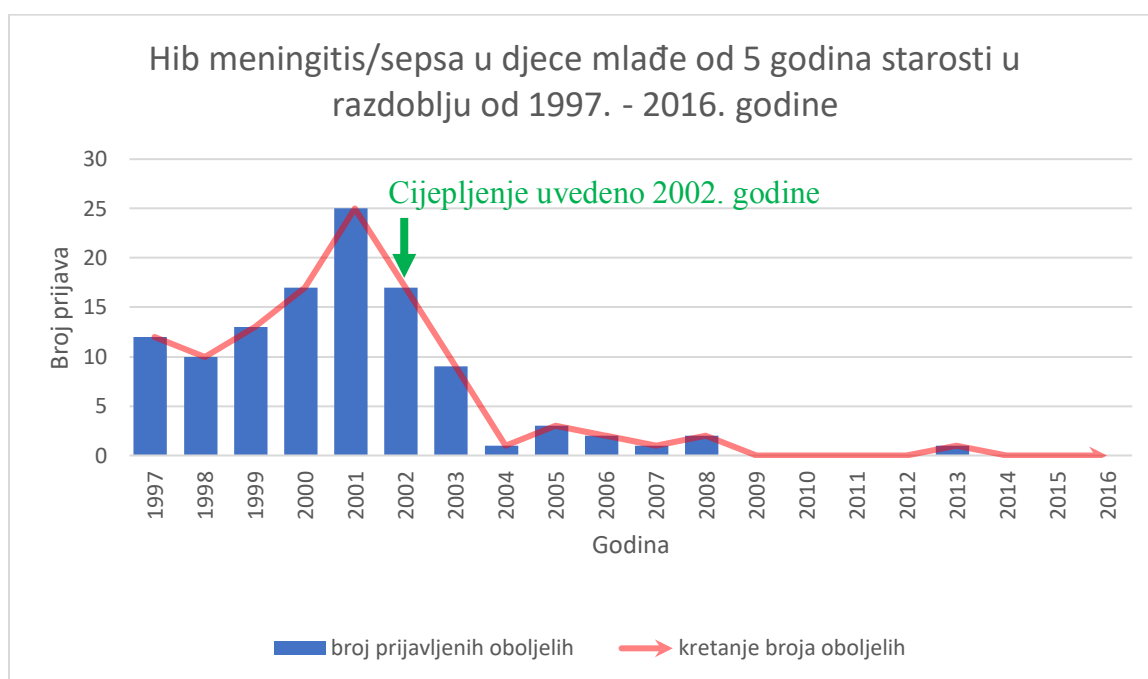
Izvor: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2016. godini, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Prema Registru nuspojava cijepljenja kojeg vodi Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2016. godini prijavljeno je sveukupno 87 nuspojava na cjeviva koja u sebi sadrže i cjepivo protiv *H.influenzae* tip b. Najzastupljenije nuspojave cijepljenja bile su lokalne reakcije koje su činile 59 od 87 prijavljenih nuspojava.

4.3. GNOJNI MENINGITIS UZROKOVAN *H.INFLUENZAE* U DJECE MLAĐE OD PET GODINA ŽIVOTA U HRVATSKOJ

Prema podacima Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo uočen je značajan pad oboljelih od gnojnog meningitisa uzrokovanog ovim uzročnikom odmah nakon uvođenja cijepljenja 2002. godine. Osim 2013. godine kada je zabilježen jedan slučaj meningitisa, od 2009. godine nije prijavljen niti jedan slučaj meningitisa u djece mlađe od pet godina života.

Grafikon 2. Kretanje broja oboljelih od Hib invazivne bolesti (meningitis, sepsa) u djece mlađe od 5 godina starosti od 1997.-2016. godine



Izvor: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2016. godini, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

4.4. UČINAK CIJEPLJENJA PROTIV H.INFLUENZAE NA OBOLJENJE OD INVAZIVNIH BOLESTI UZROKOVANIH *H.INFLUENZAE* tip b

Analizom podataka Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o oboljenju od bolesti koje se obavezno prijavljuju i za koje postoji cjepivo u Programu obaveznog cijepljenja vidljivo je da je oboljenje od invazivnih bolesti uzrokovanih *H.influenzae* tip b, meningitisa i sepse, tijekom posljednjih pet godina značajno umanjeno. Pobol je reduciran za više od 99%.

Tablica 5. Redukcija pobola od bolesti protiv kojih se cijepi

Bolest	Prosječna godišnja incidencija		Redukcija (%)
	Petogodišnje razdoblje prije / u vrijeme uvođenja cjepiva	Zadnje petogodišnje razdoblje (2012.-2016.)	
Difterija	1.133	0	100
Tetanus	186	1	99
Hripavac	7.393	96	99
Poliomijelitis	219	0	100
Ospice	15.183	46	>99
Rubeola	11.248	1	>99
Parotitis	8.569	46	99
Tuberkuloza	13.785	514	96
Hepatitis B akutni *(1996.-1998. / 2012.-2016.)	224	52	77
Hib invazivna bolest (meningitis i sepsa) kod djece mlade < 5 godina *(1999.-2001. / 2012.-2016.)	18	<1	>99

Izvor: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2016. godini, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

4.5. OBOLJELI OD INVAZIVNIH BOLESTI UZROKOVANIH *H.INFLUENZAE* U HRVATSKOJ

Od 2012. godine u Hrvatskoj se, prema Definicijama zaraznih bolesti koje se obavezno prijavljuju, invazivna bolest uzrokovana *H. influenzae* tip b (meningitis i sepsa), potvrđena laboratorijskim kriterijima, također prijavljuje. Do danas je zabilježeno svega 8 slučajeva invazivne bolesti, niti jedan u najugroženijoj populaciji djece u dobi od 3 mjeseca do 3 godine starosti. U promatranom razdoblju oboljelo je sedam osoba muškog i samo jedna osoba ženskog spola.

Tablica 6. Broj, dob, spolna struktura i zemljopisna distribucija oboljelih od invazivnih bolesti uzrokovanih *H. influenzae* tip b u Hrvatskoj, razdoblje 2012.-2017.

GODINA	BROJ OBOLJELIH	SPOL/DOB	GRAD
2012.	2	M/64	Sisak
		M/64	Sisak
2013.	4	M/71	Zagreb
		M/12	Vukovar
		M/53	Nova Gradiška
		M/11	Umag
2014.	0	/	/
2015.	0	/	/
2016.	1	M/64	Krk
2017.	1	Ž/68	Ludbreg

Izvor: Epidemiološka služba Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Prema podacima iz tablice vidljivo je da se bolest javlja na području cijele Hrvatske, a moguće grupiranje slučajeva postojalo je na području Siska 2012. godine.

4.6. REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE IZOLATA *H.INFLUENZAE*

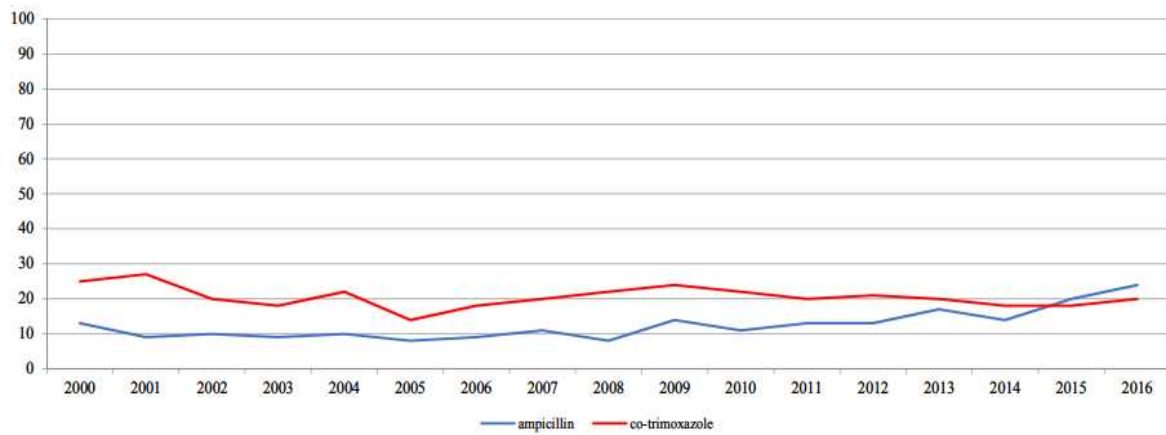
Prema Odboru za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, neosjetljivost izolata *H. influenzae* prati se od 2002. godine. 2016. godine 24% izolata bilo je rezistentno na primjenu ampicilina, dok je njih 20% bilo rezistentno na trimetoprim/sulfometoksazol.

Tablica 7. Rezistencija izolata *H.influenzae* na antibiotike u razdoblju od 1.10. – 31.12.2016. godine

Antibiotik	Broj izolata	Postotak rezistentnih (intermedijarnih) izolata
ampicilin	1.444	24 (0)
Amoksicilin + klavulonska kiselina	1.449	1 (0)
Cefuroksim (intravenski)	1.393	5 (2)
Cefuroksim (oralno)	1.393	7 (93)
Ceftriakson	1.315	0 (0)
Trimetoprim/sulfometoksazol	1.441	20 (0)

Izvor: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. godini, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Grafikon 3. Osjetljivost izolata H. influenzae na ampicilin i kotrimoksazol u razdoblju od 2000. do 2016. godine



Izvor: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. godini, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

5. RASPRAVA

Haemophilus influenzae bio je glavni uzročnik gnojnog bakterijskog meningitisa djece u dobi od 3 mjeseca do 3 godine života. U razvijenim zemljama svijeta zbog meningitisa uzrokovanog *H. influenzae* umiralo je do 5%, a u nerazvijenim zemljama svijeta i zemljama u razvoju i do 40% djece. Učestalost trajnih posljedica, u vidu gluhoće ili raznih neuroloških poremećaja, dosegla je i 20%. Zbog toga je oboljenje uzrokovano ovim uzročnikom bilo javnozdravstveni problem cijelog svijeta.

Napori da se stvori učinkovito cjepivo počeli su još sedamdesetih godina prošlog stoljeća kada je stvoreno polisaharidno cjepivo koje nije pokazalo zadovoljavajuće djelovanje na populaciji u dobi do 18 mjeseci, dok je zaštitni učinak postignut u djece starije od 18 mjeseci. Prvo konjugirano polisaharidno cjepivo koje je bilo učinkovito i kod mlađe djece proizvedeno je 1987. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Prva europska zemlja koja je uvela cjepivo protiv *H. influenzae* u svoj program obaveznog cijepljenja bila je Finska. Do kraja 2016. godine, cijepljenje protiv *H. influenzae* provodilo se u 191 državi svijeta, s globalnom pokrivenošću od 70%.

U Ujedinjenom Kraljevstvu je od 1999. godine uočen povećan broj neuspjelih imunizacija djeteta. Padu efikasnosti prethodila je nestašica kombiniranog DTwP-Hib cjepiva zbog čega su u uporabu ušla kombinirana DTaP-Hib cjepiva. Dokumentirano je niz smanjenih imunoloških odgovora na primljeno cjepivo koje je bilo dodatno potencirano ubrzanim planom cijepljenja u Ujedinjenom Kraljevstvu i većom dozom acelularnog cjepiva. Međutim, imunogenost takvog cjepiva pokazala se u granicama imunogenosti zasebnog cjepiva te se smatra učinkovitim. U jednoj kontrolnoj studiji dokazano je da je broj neuspjelih imunizacija veći u skupini koja je primila DtaP-Hib, i to u omjeru 6:4 prema kontrolama. Mehanizam kojim acelularnog cjepivo protiv hripavca djeluje na uspjeh imunizacija nije jasan (34,42,43,44).

Uporaba konjugiranih cjepiva višestruko je smanjila broj oboljelih od Hib invazivne bolesti, ne samo među procijepljenom populacijom, već i onom koja nije iz nekog razloga cijepljena. Učinkovitost cijepljenja procijenjena je na 95%. Bolest se može pojaviti i među procijepljenom populacijom. Faktori povezani s neuspješnim cijepljenjem su nedonesenost (nedonošćad proizvode manje protutijela u odnosu na djecu rođenu u terminu), imunoglobulinemija, malignitet ili neutropenija (36,45).

Primjena cjepiva u onih starijih od 5 godina nije preporučena jer se smatra da su do tad već bili u doticaju s *H. influenzae* i preboljeli asimptomatsku infekciju. Ipak, osobe koje su pod povećanim rizikom za razvoj invazivne bolesti, a nisu cijepljene u djetinjstvu, mogu biti

cijepljene. U tu skupinu spadaju osobe s asplenijom, imunodeficijencijom, osobe zaražene HIV-om, osobe koje se liječe kemoterapijom ili radioterapijom. Osobe koje se podvrgavaju elektivnoj splenektomiji moraju primiti jednu dozu cjepiva. Osobe kojima su transplantirane hematopoetske stanice moraju primiti 3 doze cjepiva u razmaku od mjesec dana, 6-12 mjeseci nakon transplantacije, neovisno o povijesti cijepljenja (46).

Program cijepljenja s 3 doze u prvoj godini života i dodatnom dozom u drugoj godini života primjenjuje se u većini zemalja. Program s 3 doze uglavnom se primjenjuje u nerazvijenim zemljama. Većinski se daje kao polivalentno cjepivo zajedno s DTP, hepatitisom B ili poliom (35).

Uporaba Hib cjepiva u prevenciji bolesti uzrokovanih *H. influenzae* značajno je smanjila opterećenje bolešću u nerazvijenim zemljama. No, zbog relativno visoke cijene cjepiva, mnoge zemlje ipak nemaju mogućnost koristiti blagodatni cjepiva. Južnoafrička Republika prva je afrička zemlja koja je uvrstila Hib cjepivo u svoj redoviti program cijepljenja još 1999. godine. Do kraja 2004. godine zabilježen je pad incidencije bolesti uzrokovanih *H. influenzae* za 65% (47).

U Hrvatskoj je obavezno cijepljenje protiv bolesti uzrokovanih *H. influenzae* tip b uvedeno 2002. godine. Cijepiti se moraju sva djeca kojima kliničkim pregledom nije utvrđena privremena ili trajna kontraindikacija. Prema aktualnom programu djeca primaju prvo cjepivo u prvoj godini života, raspoređeno u tri doze, i to u drugom, četvrtom i šestom mjesecu života. Docijepljenje se obavlja u drugoj godini života, obično u dobi između 12 i 15 mjeseci.

Od 2012. godine u Hrvatskoj se bilježi kontinuirani pad procijepljenosti populacije. 2016. godine primovakcinirano je 92,8% predviđene djece, dok je docijepljeno svega 88,9% djece. Obje vrijednosti ispod su zakonskog minimuma određenog u Republici Hrvatskoj koji iznosi 95%. Primarnim je cijepljenjem obuhvaćeno najviše djece u Koprivničko-križevačkoj županiji, njih čak 98,9%. Najmanje primarno cijepljene djece imaju Splitsko-dalmatinska županija s 81,7% , te Dubrovačko-neretvanska županija sa 82,8% cijepljene djece. Brojke koje se odnose na docijepljene djece u drugoj godini života zabrinjavajuće su. U Splitsko-dalmatinskoj županiji docijepljeno je svega 65,4% djece, a u Dubrovačko-neretvanskoj županiji još i manje, samo 62,3% djece. Grad Zagreb područje je s najviše docijepljene djece, njih čak 98,9% (48).

Veliku prepreku uspješnom provođenju programa cijepljenja, kako u Hrvatskoj tako i u drugim zemljama svijeta, predstavljaju loša informiranost ljudi, loše razumijevanje i pogrešne interpretacije postojeće literature. Skepticizam prema pozitivnom učinku cijepljenja na zdravlje nezaustavljivo raste. Roditelji odbijaju cijepiti svoju djecu pozivajući se na štetne učinke cijepljenja i teorije da cjepivo uzrokuje autizam (49). Društvo je osobito osjetljivo na liječničke pogreške, a vijesti o neučinkovitosti ili škodljivosti cjepiva poprimaju senzacionalistički karakter. No, potrebno je sve informacije o cijepljenju pronaći u stručnim znanstvenim časopisima, objektivno ih sagledati i donijeti objektivnu informiranu odluku.

U 2016. godini prijavljeno je 87 nuspojava povezanih s primjenom dvije inačice Hib cjepiva. Najveći broj nuspojava, njih 59, činile su lokalne reakcije. Pri tome treba imati na umu da se većina lokalnih nuspojava ipak ne prijavljuje, pa je broj u stvarnosti nešto veći. Opsežne lokalne reakcije javljaju se u 1-10% cijepljene djece, a učestalost je viša u docijepljenju nego u primarnom cijepljenju. Guillain Barre sindrom zabilježen je u dječaka koji je u svojoj drugoj godini života primio 4.dozu cjepiva. No, nije moguće utvrditi je li sindrom nastao kao posljedica cijepljenja kombiniranim cjepivom ili akutne respiratorne infekcije koju je dijete nakon cijepljenja preboljelo (50)

Kao i u svim zemljama koje su uvrstile cijepljenje protiv *H. influenzae* tip b u svoj Program obaveznog cijepljenja, i u Hrvatskoj se bilježi značajan pad oboljelih od invazivnih bolesti uzrokovanih ovim uzročnikom. Od 2002. godine, kada je cijepljenje uvedeno, broj oboljelih postupno se smanjivao. Tako se već 2003. godine broj oboljelih od invazivne bolesti u populaciji mlađoj od 5 godina života gotovo prepolovio. Od 2009. godine nadalje nije prijavljen niti jedan slučaj invazivne bolesti u spomenutoj populaciji u Hrvatskoj. Iznimka se dogodila 2013. godine kada je zabilježen jedan slučaj invazivne bolesti u djeteta mlađeg od 5 godina. Usporedbom broja oboljelih prije i nakon uvođenja cjepiva vidljivo je da se pobol u populaciji mlađoj od 5 godina smanjio za više od 99%. Sporadični slučajevi bolesti mogli bi se možda pripisati defektu imunološkog odgovora, neadekvatnom provođenju imunizacije zbog utvrđenih kontraindikacija, odbijanja roditelja ili možda nepropisnog čuvanja cjepiva (50).

Sustavno prijavljivanje invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae* tip b u Hrvatskoj započelo je tek 2012. godine. U razdoblju od 2012.-2017. godine prijavljeno je svega 8 slučajeva invazivne bolesti. Bolest se javljala na svim područjima Hrvatske. 2012. godine zabilježena su 2 slučaja, oba na području Siska, 2013. godine ukupno 4 slučaja u Zagrebu, Vukovaru, Novoj Gradiški i Umagu, 2014. i 2015. godine niti jedan slučaj, 2016. godine 1

slučaj iz Krka, dok je 2017. godine zabilježen 1 slučaj u Ludbregu. Petero oboljelih bilo je starije od 60 godina, jedan je oboljeli imao 53 godine, dok ih je dvoje bilo mlađe od 13 godina. Što se tiče spolne strukture oboljelih, većina je pripadala muškom spolu, njih sedam. Takvi rezultati uočeni su diljem Europe. Može se primijetiti da se težište bolesti premjestilo s one najugroženije populacije u dobi od 3 mjeseca do 3 godine na populaciju starijih. Takav obrat uočen je i u Sjedinjenim Američkim Državama gdje je medijan dobi oboljelih od invazivnih bolesti uzrokovanih *H. influenzae* tip b bio 49 godina, a onih oboljelih od netipabilnih sojeva *H. influenzae* 67 godina (51,52).

Rezistencija izolata *H. influenzae* na antimikrobno liječenje prati se još od 2002. godine. Osjetljivost na intravensku primjenu cefalosporina III. generacije i dalje je povoljna. U 2016. godini zabilježeno je samo 5% rezistentnih i 2 % intermedijarnih izolata na intravenski primijenjen cefuroksim. Iste godine nije zabilježen niti jedan izolat rezistentan na primjenu ceftriaksona. Kombinacija amoksicilina i klavulonske kiseline i dalje daje poprilično dobre rezultate sa samo 1% rezistentnih izolata. Postotak izolata neosjetljivih na trimetoprim/sulfometoksazol već se godinama kreće u isti vrijednostima, oko 20%. Rezistencija izolata *H. influenzae* na ampicilin nezaustavljivo raste. Od 2002. godine, kada je zabilježeno približno 10% izolata neosjetljivih na primjenu ampicilina, postotak je oscilirao između 8 i 14%. No, 2014. godine postotak izolata rezistentnih na ampicilin počeo je rasti te je krajem 2016. godine iznosio 24%. Ovakav trend rasta rezistencije na ampicilin zabilježen je diljem svijeta (29,53).

Epidemiologija i kliničke manifestacije invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae* u posljednja 2 i pol desetljeća značajno se promijenila. Uvođenje cjepiva protiv *H. influenzae* tip b u svijetu devedesetih godina prošlog stoljeća dovelo je do smanjenja broja oboljelih od invazivne bolesti u mnogim zemljama. Što se tiče drugih manifestacija bolesti uzrokovane *H. influenzae* tip b, broj oboljelih od epiglotitisa i septičkog artiritisa također je značajno smanjen (54,55). Sumnje da će u dogledno vrijeme broj oboljelih od invazivne bolesti uzrokovane drugim sojevima porasti postoje. Netipabilni sojevi postali su najučestaliji izolati iz krvi oboljelih, a time i uzrok invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae*. Najčešća manifestacija bolesti postala je bakterijemija uzrokovana netipabilnim sojevima s najvećom prevalencijom među odraslim osobama. U Europi je incidencija invazivne bolesti uzrokovane netipabilnim sojevima porasla za 38% u razdoblju od 2011. do 2015. godine. Tip f sada je najčešći inkapsulirani soj koji izaziva invazivnu bolest. U porastu je i incidencija invazivne bolesti uzrokovane inkapsuliranim tipom a koji najviše pogađa djecu mlađu od 24 mjeseca života i

uzrokuje pneumoniju, meningitis i septički artritis (15,56,57). Također, smanjenje broja kliconoša moglo bi utjecati na stvaranje prirodno stečenog imuniteta, što bi rezultiralo smanjenim stvaranjem protutijela na *H.influenzae* tip b i kasnije, većom prijemljivošću za invaziju bolesti u starijoj dobi.

Ovakva zapažanja pokazuju koliko je zapravo bitan kontinuirani monitoring svih sojeva *H. influenzae* te gensko tipiziranje netipabilnih sojeva. Također, bilo bi dobro kada bi se sve dobne skupine, serotipovi i kliničke manifestacije bolesti rutinski pratile i prijavljivale kako bi se precizno odredile promjene u epidemiologiji invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae*, te pravodobno krenulo s intervencijama, naravno, ukoliko su one potrebne.

Zbog kontinuiranog pada broja cijepljene djece, ozbiljno se ugrožava kolektivni imunitet društva u Hrvatskoj, osobito djece predškolske dobi. Ukoliko se ovakav trend nastavi, u budućnosti možemo očekivati povratak bolesti koje su gotovo u potpunosti nestale s našeg teritorija (ospice, rubeola, hripavac, mumps).

6. ZAKLJUČAK

Uvođenjem cjepiva protiv bolesti uzrokovanih *Haemophilus influenzae* tip b u Program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj višestruko se smanjio broj oboljelih od invazivnih bolesti uzrokovanih ovim uzročnikom. S iznimkom 2013. godine kada je zabilježen jedan slučaj, od 2009. godine nije prijavljen niti jedan slučaj meningitisa ili sepse u djece mlađe od 5 godina života. Oboljenje je smanjeno za više od 99% u odnosu na eru prije cijepljenja. Ovo je smanjenje pobola značajno imajući na umu da je *H. influenzae* tip b, prije uvođenja cjepiva, bio najčešći uzročnik meningitisa u male djece diljem svijeta.

Procijepljenosti mlađe populacije utjecala je i na oboljenje ostataka populacije pa je tako u posljednjih 6 godina prijavljeno samo 8 slučajeva invazivne bolesti u osoba starijih od 5 godina života.

Mikrobiološka istraživanja provedena na izolatima *H. influenzae* ukazuju na porast rezistencije sojeva na primjenu ampicilina, dok se rezistencija na trimetoprim/sulfometoksazol već godinama drži u istim vrijednostima.

H. influenzae tip b više nije glavni uzročnik invazivne bolesti uzrokovane sojevima *H. influenzae*. Sada prvo mjesto pripada netipabilnim sojevima *H. influenzae*, ali bilježi se i porast zastupljenosti inkapsuliranih non-b sojeva.

Prema prikupljenim podacima, invazivna bolest uzrokovana *H. influenzae* ne predstavlja više javnozdravstveni problem Republike Hrvatske. No, posljednjih nekoliko godina bilježi se smanjenje obuhvata cijepljenjem na razine ispod predviđenog zakonskog minimuma od 95%. Ukoliko se takav trend nastavi, možemo očekivati porast pobola od invazivnih bolesti uzrokovanih *H. influenzae*.

7. LITERATURA

1. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 4th edition. Elsevier Saunders; 2012;898-905.
2. Kasper DL, Fauci AS. Harrison's Infectious Diseases, 2nd edition. New York: McGraw Hill Professional; 2013;508-12.
3. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schönwald S. Infektologija. Zagreb: Profil; 2007.
4. Knezović I, Čeljuska-Tošev E, Kovačević G, Tešović G. Invazivne bakterijske bolesti prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa b. Paediatr Croat. 2011;55(Supl 1):91-97.
5. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E i sur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2 izd. Zagreb: Merkur; 2001;233-7.
6. Musher DM. *Haemophilus* Species. In: Baron S. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8458/> [Datum pristupa informaciji: 28. svibnja 2018.]
7. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *hemophilus influenzae*. J Exp Med. 1931;53(4):471-92.
8. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):214-40.
9. Department of health and environment, Division of health, Kansas. *Haemophilus influenzae*, Invasive Disease Investigation Guideline. 2015.
10. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007-2014. Emerging Infect Dis. 2017;23(3):396-404
11. WHO. Weekly epidemiological record. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper. WER. 2013;39:413-28.
12. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clinical Microbiology Reviews. 2000;13(2):302-317.
13. Ladhani S, Slack MP, Heath PT, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. Emerging Infect Dis. 2010;16(3):455-63.
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Definicije zaraznih bolesti koje se obavezno prijavljuju. EU revizija 2012.

Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/definicije_zb_12.pdf
[Datum pristupa informaciji: 28. svibnja 2018.]

15. European Centre for Disease Prevention and Control. Haemophilus influenzae. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
16. WHO. Vaccines and Biologicals. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva. 2003.
17. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Narodne novine br. 79/07., 113/08. i 43/09.
18. Aubrey R, Tang C. The pathogenesis of disease due to type b Haemophilus influenzae. Methods Mol Med. 2003;71:29-50.
19. Cotter SE, Yeo HJ, Juehne T, St geme JW. Architecture and adhesive activity of the Haemophilus influenzae Hsf adhesin. J Bacteriol. 2005;187(13):4656-64.
20. St geme JW, Falkow S. Haemophilus influenzae adheres to and enters cultured human epithelial cells. Infect Immun. 1990;58(12):4036-44.
21. Forsgren J, Samuelson A, Ahlin A, Jonasson J, Rynnel-Dagöö B, Lindberg A. Haemophilus influenzae resides and multiplies intracellularly in human adenoid tissue as demonstrated by in situ hybridization and bacterial viability assay. Infect Immun. 1994;62(2):673-9.
22. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije, udžbenik i atlas prema desetom američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2003;349-50.
23. Ronander E. Haemophilus influenzae adhesins and the innate immune response. Medical Microbiology, Lund University, 2008. 62 p
24. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. Imunologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. 165-66.
25. King P. Haemophilus influenzae and the lung (Haemophilus and the lung). Clin Transl Med. 2012;1(1):10.
26. Turk DC. The pathogenicity of Haemophilus influenzae. J Med Microbiol. 1984;18(1):1-16.
27. Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. p 311.
28. Trevor A, Katzung B, Masters S et al. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review. 10th Edition. New York: McGraw Hill Professional; 2012;384-85.
29. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. Clin Microbiol Rev. 2007;20(2):368-89.

30. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50 Suppl S1:49-59.
31. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_5):v2-v13.
32. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi. NN 103/2013. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_08_103_2322.html [Datum pristupa informaciji: 29. svibnja 2018.]
33. Green M, Li KI, Wald ER, Guerra N, Byers C. Duration of rifampin chemoprophylaxis for contacts of patients infected with *Haemophilus influenzae* type B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(3):545-7.
34. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology.* 2004;113(2):163-74.
35. Zarei AE, Almehdar HA, Redwan EM. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives. *J Immunol Res.* 2016;2016:7203587.
36. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. The immunological basis for immunization series – Module 9: *Haemophilus influenzae* type b vaccines, Geneva. 2007.
37. Peltola H, Käyhty H, Sivonen A, Mäkelä H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics.* 1977;60(5):730-7.
38. Peltola H, Käyhty H, Virtanen M, Mäkelä PH. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1984;310(24):1561-6.
39. Anderson P, Pichichero ME, Insel RA. Immunogens consisting of oligosaccharides from the capsule of *Haemophilus influenzae* type b coupled to diphtheria toxoid or the toxin protein CRM197. *J Clin Invest.* 1985;76(1):52-9.
40. WHO. Immunization coverage. Dostupno na: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> [Datum pristupa informaciji: 29. svibnja 2018.]
41. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Trogodišnji Program obaveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2016.-2018. godini protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica,

zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa b.

Dostupno na:

<https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije//01%20Trogodi%C5%A1nji%20program%20obveznog%20cijepjenja%202016.-2018..pdf> [Datum pristupa informaciji: 29. svibnja 2018.]

42. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*. 1999;354(9195):2063-8.
43. McVernon J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*. 2003;361(9368):1521-3.
44. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis*. 2003;188(4):481-5.
45. Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, Mesáros N, Hanssens L, Dolhain J et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2018;36(7):986-996.
46. Kroger A, Hamborsky J, Wolfe C. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 13th Edition, Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015. Chapter 8: *Haemophilus influenzae*.
47. Von Gottberg A, De Gouveia L, Madhi SA, et al. Impact of conjugate *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine introduction in South Africa. *Bull World Health Organ*. 2006;84(10):811-8.
48. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis*. Zagreb: 2003-2017.
49. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):456-61.
50. Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti. *Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2016. godini*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017.
51. Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons > or = 65 years old. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):810-6.

52. Soeters HM, Blain A, Pondo T, Doman B, Farley MM, Harrison LH et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease-United States, 2009-2015. Clin Infect Dis. [Internet]. Epub ahead of print. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509834> [Datum pristupa informaciji: 20. lipnja 2018.]
53. Resman F, Ristovski M, Forsgren A, et al. Increase of β -lactam-resistant invasive *Haemophilus influenzae* in Sweden, 1997 to 2010. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(8):4408-15.
54. Wood N, Menzies R, Mcintyre P. Epiglottitis in Sydney before and after the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b disease. Intern Med J. 2005;35(9):530-5.
55. Howard AW, Viskontas D, Sabbagh C. Reduction in osteomyelitis and septic arthritis related to *Haemophilus influenzae* type B vaccination. J Pediatr Orthop. 1999;19(6):705-9.
56. Barreto L, Cox AD, Ulanova M, Bruce MG, Tsang RSW. The emerging *Haemophilus influenzae* serotype a infection and a potential vaccine: Implementation science in action. Can Commun Dis Rep. 2017;43(5):85-88.
57. Agrawal A, Murphy TF. *Haemophilus influenzae* infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. J Clin Microbiol. 2011;49(11):3728-32.

8. SAŽETAK

U radu je opisan utjecaj cijepljenja protiv bolesti uzrokovanih *Haemophilus influenzae* tip b na epidemiologiju istih bolesti u Hrvatskoj. Podaci su dobiveni pretraživanjem dostupnih podataka Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

U razdoblju prije uvođenja cjepiva protiv *H. influenzae* tip b u Program obaveznog cijepljenja u Hrvatskoj, *H. influenzae* tip b bio je glavni uzročnik bakterijskog meningitisa djece u dobi od 3 mjeseca do 3 godine života. Bolest može ostaviti teške posljedice i trajni invaliditet te je kao takva bila javnozdravstveni problem, ne samo u Hrvatskoj, već i u svijetu.

Uvođenjem cjepiva protiv *H. influenzae* tip b u Program obaveznog cijepljenja 2002. godine, došlo je do značajnih promjena u epidemiologiji invazivnih bolesti uzrokovanih ovim uzročnikom. Smanjenje pobola uočeno je nedugo nakon uvođenja cjepiva, a do danas je ukupni pobol među djecom mlađom od 5 godina smanjen za više od 99%. S obzirom na kontinuirano smanjenje broja cijepljene djece iz godinu u godinu, ovakav odličan rezultat u budućnosti je upitan. Da bi se pobol održao ispod 1%, najmanje 95% predviđene djece mora biti obuhvaćeno cijepljenjem.

U starijoj populaciji također se bilježi smanjene pobola od invazivnih bolesti, a prosječna dob oboljelih sve je veća.

Cijepljenje je dovelo do promjene u zastupljenosti pojedinih sojeva *H. influenzae* u izazivanju kliničke slike. Tako glavnu ulogu u izazivanju invazivne bolesti sada imaju netipabilni sojevi *H. influenzae*. Mikrobiološka slika također se mijenja. Uočen je porast rezistencije izolata na ampicilin, koja je 2016. godine u Hrvatskoj iznosila 24%.

Ovim radom samo je nanovo potvrđena činjenica da je cijepljenje djelotvorno te kao jednostavna i isplativa metoda može učinkovito prevenirati bolesti koje bi u protivnom opteretile zdravstveni sustav države.

9. SUMMARY

This paper describes the influence of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b on epidemiology of the diseases this pathogen causes in Croatia. The data were obtained by examining the available data from the Epidemiological Service of the Croatian Institute for Public Health.

In the period prior to the introduction of *H. influenzae* type b vaccine in Croatia, *H. influenzae* type b was the leading cause of bacterial meningitis in children aged 3 months to 3 years. The disease can result in grave consequences and permanent disability and, therefore, it has been a public health problem, not only in Croatia, but also in the world.

By introducing a vaccine against *H. influenzae* type b in the mandatory vaccination program in 2002, significant changes in the epidemiology of invasive diseases caused by this pathogen have occurred. Reduction in morbidity was observed shortly after the vaccine was introduced, and the overall morbidity in children younger than 5 years has decreased by more than 99% to date. Given the continuous reduction in the number of vaccinated children in the last few years, such an excellent outcome in the future is questionable. In order to keep the morbidity below 1%, at least 95% of children scheduled for vaccination must be vaccinated.

In the elderly population, there is also a marked reduction in the incidence of the invasive disease, and the average age of patients affected by this disease is increasing.

Vaccination has led to a change in the strains of *H. influenzae* which are responsible for the clinical presentation. Nowadays, the non-viable strains of *H. influenzae* have the main role in causing the invasive disease. The microbiological image has also changed. Increased resistance to ampicillin in isolates was observed, with 24% resistant isolates in 2016.

This paper has only reaffirmed the fact that vaccination is effective and, as a simple and cost-effective method, it can effectively prevent diseases that would otherwise be a great burden to the Croatian health system.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Maja Čerina

Datum i mjesto rođenja: 02.09.1993., Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Put Blaca 13, 21210 Solin

Mobitel: 091 169 3902

E-mail: maja.cerina4@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000.-2008. Osnovna škola „Don Lovre Katić“, Solin

2008.-2012. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2012.-2018. Medicinski fakultet, Split

DRUGE AKTIVNOSTI:

- Aktivno korištenje engleskog jezika i pasivno korištenje talijanskog jezika.
- Do 2016. godine aktivan član KUD-a „Solinske mažoretkinje“ i Twirling kluba „Salona“.