

Razlikuju li se stavovi o cijepljenju protiv COVID 19 bolesti između liječnika obiteljske medicine i studenata medicine u Splitsko-dalmatinskoj županiji?

Tadić, Mirna

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:344071>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirna Tadić

**RAZLIKUJU LI SE STAVOVI O CIJEPLJENJU PROTIV COVID 19 BOLESTI
IZMEĐU LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE I STUDENATA MEDICINE U
SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI?**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2020./2021.**

**Mentor:
doc. dr. sc. Marion Tomičić, dr. med.**

Split, srpanj 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirna Tadić

**RAZLIKUJU LI SE STAVOVI O CIJEPLJENJU PROTIV COVID 19 BOLESTI
IZMEĐU LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE I STUDENATA MEDICINE U
SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI?**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2020./2021.**

**Mentor:
doc. dr. sc. Marion Tomičić, dr. med.**

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Cijepljenje i cjeviva	2
1.1.1. Razvoj cijepljenja kroz povijest	2
1.1.2. Razvoj cjeviva	5
1.1.3. Osnovna imunologija cijepljenja	7
1.1.4. Opće karakteristike cjeviva	8
1.1.5. Važnost cijepljenja	9
1.1.6. Obvezna cijepljenja u RH	12
1.1.7. Opcionalna cijepljenja u RH	14
1.2. COVID-19 bolest	15
1.2.1. Pojava COVID-19 bolesti u svijetu i Hrvatskoj	15
1.2.2. Epidemiologija	15
1.2.3. Etiologija	16
1.2.4. Patogeneza	17
1.2.5. Klinička slika	18
1.2.6. Dijagnoza	18
1.2.7. Terapija i preventivne mjere	19
1.3. Cijepljenje protiv COVID-19 bolesti	20
1.3.1. Cijepljenje protiv COVID-19 bolesti u Hrvatskoj	21
1.4. Stavovi ljudi o cijepljenju	21
1.4.1. Stav o cijepljenju protiv COVID-19 bolesti	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI	27
3.1. Ustroj istraživanja	28
3.2. Ispitanici	28
3.3. Anketni upitnik	28
3.4. Statistička obrada podataka	29
4. REZULTATI	30
5. RASPRAVA	42

6. ZAKLJUČCI-----	45
7. LITERATURA -----	47
8. SAŽETAK -----	55
9. SUMMARY -----	57
10. ŽIVOTOPIS -----	59
11. PRILOG -----	61

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Marion Tomičić na uloženom trudu i vremenu te savjetima koje mi je pružila prilikom izrade diplomskog rada.

Posebno se želim zahvaliti svojim prijateljima i obitelji koji su uvijek bili uz mene, kad je bilo teško i kad je bio program razno te mi bili velika podrška, oslonac i naučili me da se u životu treba spotaknuti na kamen kako ne bi zgazili zmiju.

1. UVOD

1.1. Cijepljenje i cjepiva

Otkriće cijepljenja imalo je znatan učinak na životni vijek i zdravlje čovjeka te spada u najznačajnije pronalaskе u povijesti znanosti (1). Cijepljenje protiv zaraznih bolesti najučinkovitija je, najisplativija, a često i jedina metoda zaštite pojedinca i populacije od infekcija (2). Cjepiva sadrže odgovarajući antigen ili skupinu antigena, koji unošenjem u organizam potiču stečeni imunološki odgovor protiv uzročnika zarazne bolesti ili njegovih produkata (2, 3). Cjepiva su lijekovi biološkog podrijetla i njihova primjena izaziva specifični imunološki odgovor te kao i svaki drugi lijek imaju analitički sastav, tj. aktivne i pomoćne tvari, poznatu farmakodinamiku, doziranje, poznate kontraindikacije, interakcije, nuspojave i mjere opreza (2).

1.1.1. Razvoj cijepljenja kroz povijest

Edward Jenner, engleski seoski liječnik, 1796. godine uspješno je zaštitio 8-godišnjeg dječaka od velikih boginja inokulacijom tekućine iz mjehurića kravljih boginja i postupak nazvao vakcinacijom (lat. vaccinia, od latinske riječi za kravu) (2). Iako je već u starom vijeku bilo poznato da ista osoba rijetko dvaput biva zaražena istom bolešću (4, 5), Jenner je do svojih zaključaka došao empirijski, stoga se njegovo otkriće smatra temeljem na kojem počiva razvoj modernih koncepata cijepljenja (4).

Idući bitan događaj za razvoj cijepljenja i cjepiva zbio se osamdeset godina nakon Jennerova otkrića, kada je Louis Pasteur zaključio da se bakterije mogu atenuirati, izlaganjem nepovoljnim uvjetima (6), čime je proizveo manje patogene, ali još uvijek imunogene mikroorganizme. Prva je osoba 1885. godine cijepljena protiv bjesnoće, živim, atenuiranim cjepivom koje su Pasteur i njegovi suradnici pripremili. Usprkos tomu što je bjesnoća, zbog tehničkih manjkavosti u proizvodnji cjepiva tog vremena, nekim cijepljenim osobama odnijela život, 19. stoljeće završilo je uspostavljanjem bitnih saznanja koja su otvorila put novim istraživačima i otkrićima. Vjerojatno najvažniji napredak tog vremena predstavlja spoznaja da inokulacija mrtvog ili oslabljenog patogena pruža pojedincu zaštitu od bolesti koju bi isti mikroorganizam uzrokovao (4).

Ključna otkrića za daljnji razvoj poput inaktivacije, tj. umrtvljivanja cijele bakterije koja se kasnije može koristiti za proizvodnju cjepiva, otkriće bakterijskih toksina, proizvodnja antitoksina i saznanje da imunološki sustav sadrži tvari (protutijela) koja neutraliziraju toksine i sprječavaju razmnožavanje bakterija osvijestila su se krajem 19. stoljeća te su izrađena i testirana inaktivirana cjelostanična cjepiva protiv tifusa, kolere i kuge (6).

Prije kraja 19. stoljeća potvrđeno je da bacili difterije proizvode egzotoksine na koje organizam reagira stvaranjem antitoksina, ali tek 1923. Alexander Glenny i Barbara Hopkins uspjeli su iz toksina difterije dobiti toksiod koristeći formalin (6).

U ranim godinama 20. stoljeća Albert Calmette i Camille Guérin otkrili su da uzgojem organizama u domaćinu koji ne predstavljaju prirodnu kariku u ciklusu života patogena dolazi do selekcije pri čemu opstaju avirulentniji sojevi. Prolaskom *Mycobacterium bovis* 230 puta u umjetnom mediju koji sadrži žuč, dobiven je atenuirani soj za zaštitu od uzročnika ljudske tuberkuloze, *Mycobacterium bovis* bacil Calmette – Guérin (BCG) (1, 6).

Nekoliko godina poslije, Theiler i Smith uspjeli su atenuirati virus žute groznice uzgojem u pilećim embrijima i miševima (1). Približno istovremeno počinju se koristiti cjepiva protiv pertusisa i gripe. Prva cjepiva protiv pertusisa sadržavala su cijelu inaktiviranu stanicu bakterije *Bordetella pertussis*, a kasnije će ih zamijeniti acelularna cjepiva koja sadrže nekoliko bakterijskih antigena (6).

Prvo uspješno cjepivo koje sadrži inaktivirani cijeli virus cjepivo je protiv gripe, a proizvedeno je procesom kemijske inaktivacije (1), ali ubrzo je otkriveno da postoji više sojeva virusa influence i da su antigenske varijacije česte, tako da prva cjepiva postaju neučinkovita (6). Salk, potaknut iskustvima koja je stekao izradom cjepiva protiv gripe, osmislio je inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa (IPV), a kasnije je izrađeno i cjepivo protiv hepatitisa A korištenjem procesa kemijske inaktivacije virusa (1).

Kulture stanica prilagođene za rast virusa ušle su u praksu sredinom 20. stoljeća i nedugo zatim uzgoj mikroorganizama u kulturama stanica počinje se koristiti za izradu brojnih atenuiranih cjepiva: oralno cjepivo protiv poliomijelitisa (OPV), cjepivo protiv ospica, zaušnjaka, vodenih kozica, rubeole (5) i monovalentnog cjepiva protiv rotavirusa (1), a sedamdesetih godina prošlog stoljeća napravljeno je i cjepivo protiv varicella zoster virusa (6).

Deset godina poslije razvijene su dvije nove metode bitne za naredni razvoj cijepljenja: konjugacija bakterijskih kapsularnih polisaharida i proteina i genetičko inženjerstvo (6). Prva cjepiva protiv *Haemophilus influenzae* tip b, pneumokoka i meningokoka sadržavala su polisaharide bakterijske kapsule, ali takav tip cjepiva nije poticao proizvodnju memorijskih B limfocita (6) te nije bio imunogen za novorođenčad i dojenčad, jer sami polisaharidi u njim ne mogu aktivirati limfocite B (1). Robbins, Rachel Schneerson i suradnici započeli su eru konjugiranih cjepiva spajanjem toksoida difterija s kapsulom *H. influenzae* tip b, nakon čega su uslijedile konjugacije toksioda difterije i tetanusa s kapsulama pneumokoka i meningokoka (6). Konjugirana su cjepiva, za razliku od polisaharidnih,

uspješna u eliminiranju nosnog kliconoštva, čime je došlo i do stvaranja tzv. imuniteta krda protiv ova tri značajna patogena dojenačke dobi (1).

Prvi je uspjeh genetičkog inženjerstva bilo cjepivo protiv hepatitisa B (5). Smještanjem kodirajuće sekvence površinskog S proteina u stanice kvasca uspješno su stvorene velike količine površinskih antigena virusa *in vitro* (1). Razvojem genetičkog inženjerstva omogućen je razvoj novih cjepiva ekspresijom gena za površinski antigen u jednom od dostupnih staničnih supstrata (6).

Devedesetih godina prošlog stoljeća, nakon opsežnih kliničkih istraživanja, mnoga acelularna cjepiva ušla su u svakodnevnu uporabu pa je i cjelostanično cjepivo protiv pertusisa zamijenjeno acelularnim. Novo cjepivo pruža istu zaštitu kao i cjelostanično, ali ne izaziva febrilitet u cijepljenih osoba. Većina inaktiviranih cjepiva protiv gripe koja se danas koriste, uzgajaju se u pilećim embrijima, ali se zatim cijeli virus razdvaja detergentima. Time nastaje pročišćeni protein hemaglutinin koji služi kao antigen u cjepivima (1).

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa (HPV) također je nastalo razvojem genetičkog inženjerstva (6). Lipidi i odabrani antigen, uzeti direktno iz virusa, koriste se za stvaranje čestica nalik virusu (VLP), ali bez gena zaslužnih za infektivnost (7). U današnjici korištenje VLP-a jedna je od temeljnih metoda izrade cjepiva koja čekaju na kliničko ispitivanje na ljudima, npr. cjepivo protiv SARS-a (1, 5).

Nova tehnologija preraspodjele genoma, primjenjiva na viruse sa segmentiranim genomima, rotavirus i virus influence, omogućila je razvoj novih cjepiva u staničnoj kulturi (5) te su napravljena nova cjepiva: inaktivirano i živo cjepivo protiv gripe te peterovalentno cjepivo protiv rotavirusa (1). Živo cjepivo protiv gripe sadrži replicirajuće rekombinantne dijelove genoma, dok se inaktivirana proizvode iz živih rekombiniranih klica (5). Monovalentno cjepivo protiv rotavirusa zamijenjeno je sigurnijim, peterovalentnim cjepivom (1).

U novije doba, zahvaljujući reverznoj genetici, stvoreno je cjepivo protiv gripe koje sadrži atenuirane sojeve (1). Rekombinacija, delecija i ekscizija gena, deoptimizacija kodona i mutacije koje pojačavaju učinak RNA polimeraze sklone pogreškama u replikaciji metode su koje se koriste za razvijanje novih atenuiranih živih cjepiva (8).

Izraz vektorska cjepiva sve se više počinje koristiti za živa rekombinantna cjepiva (5) i jedna je od najčešće primjenjivanih metoda u izradi cjepiva današnjice (8), radi korisnosti i mogućnosti djelovanja protiv teško dostupnih (unutarstaničnih) patogena (9). Vektor je nepatogeni nosač na koji se odabrani geni mikroorganizama umeću te naknadno ekspimiraju, ali bez izazivanja bolesti (5, 8). Poxvirusi, adenovirusi i BCG najviše se koriste kao vektori

(5). Istraživanjima vektorskih cjepiva pokušava se osmisлити funkcionalno cjepivo protiv HIV-a i malarije (5).

Korištenje DNA plazmida, iako u početku veoma obećavajuće, kod ljudi nije uspjelo izazvati očekivanu imunizaciju, prvenstveno zadovoljavajući odgovor protutijela (8). Eksperimentalno je otkriveno da nakon ubrizgavanja DNA plazmida (u koje je umetnut odabrani patogeni gen) in vivo, dolazi do transkripcije i translacije i ekspresije proteina koji se potom prezentiraju antigen prezentirajućim stanicama (APC) u koštanoj srži i potiču aktivaciju stanične i humoralne imunosti (5, 8). Iako zasad neuspješna za ljude, DNA cjepiva nastavljaju se istraživati (5) i smatra se da bi im se djelovanje moglo poboljšati adekvatnim adjuvansima i elektroporacijom. Poticanje limfocita B problem je kojem se nazire rješenje, ali neovisno o tome, značaj DNA plazmida leži u primarnom poticanju stanične imunosti i memorije limfocita T (8).

1.1.2. Razvoj cjepiva

Prva cjepiva sadrže cjelostanične viruse ili bakterije, bilo žive, bilo mrtve i potiču urođeni imunološki odgovor što je potrebno za aktivaciju stečenog odgovora. Njihovo korištenje često nije izvedivo, što zbog praktičnih razloga, što zbog sigurnosnih pa se djelomičnom fragmentacijom postižu primjerenija cjepiva (7).

Neka od najučinkovitijih cjepiva sadrže atenuirane, tj. oslabljene mikroorganizme (2). Živa cjepiva imaju najveću ulogu u kontroli širenja bolesti, čak i eradikaciji (8). Atenuirana cjepiva zadržavaju antigeničnost te gube patogenost i infektivnost, a zaštitu protiv budućih infekcija postižu poticanjem proizvodnje neutralizirajućih protutijela protiv unesenih antigena (2, 3). Uz sve prednosti, živa su cjepiva povezana s genetskom nestabilnošću i zaostajanjem virulentnosti (8).

Počevši otkrićem cjepiva protiv velikih boginja, daljnji razvoj atenuiranih cjepiva obuhvaćao je fizikalnu atenuaciju mikroorganizama i uzgoj patogena u pokusnim životinjama, embrijima ili staničnim kulturama in vitro (8).

Živa atenuirana virusna cjepiva, osim odgovora protutijela, potiču i stanični imunološki odgovor (3). Rastom u kulturi stanica u nepovoljnim uvjetima mikroorganizmi gube ili im oslabe geni zaslužni za infekcije ljudi (1).

Kultiviranjem dvaju virusa u staničnoj kulturi dolazi do miješanja RNA segmenata, tj. preraspodjele gena, atenuiranih sojeva s cirkulirajućim divljim sojevima čija RNA kodira protektivne antigene (1, 5).

Proteinske podjedinice patogena dobivene rekombinantnom DNA tehnologijom ili kemijskom obradom također se mogu upotrijebiti kao vakcinalni antigeni inaktiviranih cjepiva (7). Pročišćeni proteini u pravilu imaju manju reaktogenost, ali dodavanjem adjuvansa u cjepiva pojačava se imunološki odgovor (2, 4, 7). Takva pojedinačna cjepiva imaju djelovanje istovjetno atenuiranim (3).

Nakon primanja inaktiviranih cjepiva manja je pojavnost nuspojava, nego nakon primanja živih cjepiva, ali im efikasnost može biti smanjena te je potrebno primanje više doza da bi se postigao zadovoljavajući odgovor imunološkog sustava i razvila dugotrajna zaštita (4).

Prikladno kombiniranje antigena i adjuvansa ključno je za postizanje najboljeg odgovora stečene imunosti (7). Aluminijevi spojevi započeli su praksu korištenja adjuvansa te su još uvijek najčešće korišteni u izradi cjepiva (4). Postižu jaču mobilizaciju fagocita i dužu perzistenciju antigena u tkivu (2). Iako imaju izvrstan sigurnosni profil, aktiviraju samo humoralnu imunost (7). Dodavanje lipidnih molekula pojačava svojstva aluminijevih soli (2) te ih se može pronaći u sastavu većine adjuvansa koji se danas koriste. Adjuvansi u trenutno odobrenim i dozvoljenim cjepivima su AS01, AS03, AS04, MF59 i virosomi (7). Također, konzervansi (timerosal i formaldehid), stabilizatori (albumin) i antibiotici (neomicin) mogu se dodati u cjepiva radi sprječavanja kontaminiranosti i očuvanja fizikalne i kemijske stabilnosti cjepiva (2).

Usporedno s razvojem adjuvansa, otkrivene su nove mogućnosti za postizanje jače imunogenosti cjepiva. Imunomodulatori koji se mogu spajati s antigenima uključuju toksoide, liposome, imunostimulirajuće komplekse, mikro i nano čestice, od kojih se toksoid-konjugirana cjepiva već nalaze kao dostupna cjepiva (cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* tip b, meningokoka i pneumokoka) (7).

U sastavu cjepiva mogu se pronaći tvari u tragovima iz proizvodnog postupka: želatina, bjelančevine pilećeg embrija, živin konzervans timerosal pa se spomenute tvari navode u dokumentaciji uz cjepivo radi mogućih alergijskih ili toksičnih reakcija (2).

Glavni je cilj u razvoju cjepiva određivanje imunosti koja treba biti aktivirana cjepivom. Najčešće se, tradicionalno, koriste cjepiva koja potiču odgovor protutijela u domaćina. Neutralizirajuća protutijela stvorena prirodnom infekcijom istražuju se radi otkrivanja cjepnih antigena koji će potaknuti učinkovit imunološki odgovor. Obično su to proteini, toksini i ugljikohidrati. Međutim, imunost nije uvijek posredovana protutijelima pa se u izradi novijih cjepiva, usmjerenih protiv složenijih patogena, pokušavaju poboljšati drugi elementi urođene i stečene imunosti (7). Vektorska cjepiva, DNA plazmidi i liposomi imaju

sposobnost poticanja CD4+ i CD8+ staničnog odgovora (5). Brza evolucija patogena, posljedično i potencijalnih antigena (npr. gripa i HIV), sličnost antigena s ljudskim proteinima (što povećava rizik za autoimune reakcije (kapsula meningokoka serogrupe B i kapsula streptokoka serogrupe A)), izloženost bolesnika novim antigenima u svakoj fazi složenog životnog ciklusa patogena (npr. malarija) i reaktivacija bolesti u prethodno zaraženih (npr. *varicella zoster* virus) neki su od problema koje se korištenjem novih tehnologija u proizvodnji cjepiva pokušava riješiti (7). Smatra se da će u budućnosti genetičko inženjerstvo imati velik utjecaj za proizvodnju cjepiva zbog visokog sigurnosnog profila, bolje imunogenosti i smanjene reaktogenosti (9).

Za pravovaljan odabir cjepnih antigena potrebno je poznavanje biologije i strukture patogena, mjesto ulaska u organizam, njihove interakcije sa staničnim receptorima i mehanizam kojim uzrokuju bolest te kliničke manifestacije i posljedice. Poznavanje demografskih pojedinosti bolesti, rizičnih skupina i dobnih grupa koje bolest pogađa najčešće određuje koje populacije treba procijepiti i u kojoj životnoj dobi (7).

Nove tehnike za proizvodnju atenuiranih cjepiva uključuju reverznu genetiku, rekombinirane viruse, delecijske mutante, deoptimizaciju kodona, kontrolu točnosti replikacije, umetanje mikroRNA, replicirajuće vektore koji sadrže gene patogena i dostavljanje gena invazivnim bakterijama. Za razvoj inaktiviranih cjepiva koriste se DNA plazmidi i miješanje DNA, identifikacija antigena transkriptomikom i proteomikom, razvoj fuzijskih proteina, razvoj novih adjuvansa (uključujući citokine) i poticanje odgovora urođene imunosti (6).

Kombiniranje cjepiva u jedan proizvod osmišljeno je radi smanjenja broja intramuskularnih injekcija koje cijepljena osoba mora primiti. Međutim, kombiniranje cjepiva ima svoja ograničenja pa se radi na razvijanju drugih puteva unošenja cjepiva: intranazalno, oralno, u obliku aerosola, transdermalno, čak i rektalno. Intranazalno živo atenuirano cjepivo protiv gripe već je u uporabi (8).

Novim razvojem tehnologije, cjepiva će bivati sve prilagođenija, s optimalnom efikasnošću, niskom reaktogenošću i malom pojavnosću nuspojava i komplikacija (4).

1.1.3. Osnovna imunologija cijepljenja

Cilj cijepljenja postizanje je zaštitnog imuniteta protiv mikroorganizama i infektivnih bolesti (4). Primarni imunološki odgovor, tj. pojava IgM protutijela koje stvaraju specifični B limfociti, vidljiv je tri do pet dana nakon primanja cjepiva. IgA i IgG protutijela nastaju ubrzo

nakon IgM, a vrhunac postižu za dva do tri tjedna. Uz povećanje broja specifičnih limfocita B, odvija se proces somatske hipermutacije, koji podrazumijeva selekciju onih klonova limfocita B koji proizvode IgG protutijela najveće specifičnosti (2). Količina antigena unesenih cjepivom u organizmu opada vremenom te se protutijela veće specifičnosti i avidnosti (snage vezanja) vežu za preostale antigene (2, 3). Četiri do deset tjedana nakon prvog cijepljenja preporučeno je primanje druge doze koja potiče sekundarni imunološki odgovor (2). Unutar dva do tri dana od ponovnog cijepljenja doći će do brze pojave specifičnih IgG protutijela i ekspanzije visoko specifičnih limfocita B koji su prethodno bili selekcionirani somatskom hipermutacijom. Naknadno takvi klonovi limfocita B bivaju pretvoreni u memorijske stanice (2, 4). Ukoliko dovoljno vremena ne prođe prije primanja drugog cjepiva, faza intenzivne somatske hipermutacije neće se dogoditi te će učinak ponovnog cijepljenja biti gotovo istovjetan učinku prve doze, bez ekspanzije visoko specifičnih limfocita B (2). Docjepljivanjem nakon više mjeseci ili godina, prethodno stvorene memorijske stanice aktiviraju se, razvija se novi sekundarni odgovor i povećava se koncentracija protutijela (2, 4).

1.1.4. Opće karakteristike cjepiva

Biološka potentnost opisuje antigensku ili infektivnu jačinu određene jedinične doze cjepiva za sva živa i neka mrtva cjepiva. Za mrtva cjepiva izražava se u EL.U. (engl. ELISA Units), a za živa CCID50 (engl. *cell culture infectious dose 50%*) ili CFU (engl. *colony forming unit*) (2).

Sposobnost cjepiva da izazove imunosnu reakciju naziva se imunogenost. Za izražavanje imunogenosti koristi se stopa serokonverzije, faktor serokonverzije, prosječan titar specifičnih protutijela i stopa seroprotektivnosti (2).

Zaštitnost (efikasnost) je sposobnost cjepiva da štiti cijepljenu osobu od bolesti ili njezinih posljedica. Izražava se postotkom smanjenja pojave bolesti u cijepljene populacije u usporedbi s necijepljenom (2).

Reaktogenost je opće svojstvo cjepiva da izazove nuspojavu koja ne mora biti povezana s vrstom antigena u cjepivu. Nuspojava je neželjeni događaj izazvan primjenom nekog lijeka. Učestalost nuspojava može biti vrlo česta ($\geq 10\%$) do krajnje rijetka ($< 0,01\%$). Može biti posljedica lokalne traume i infekcije (npr. igla i ubodno mjesto), alergije (npr. jaje, neomicin) i toksičnosti (npr. konzervansi u cjepivu). Najčešća su nuspojave lokalna upalna reakcija koja obuhvaća oteklinu (lat. *tumor*), bolnost (lat. *dolor*), crvenilo (lat. *rubor*), toplinu

(lat. *calor*) i ograničenu funkciju (lat. *functio laesa*) i/ili povišenje tjelesne temperature. Nespecifične nuspojave javljaju se unutar 48 sati od cijepljenja. Specifično uzročne nuspojave povezane su s poznatim antigenom te je otprije poznato kakva će reakcija biti. Nakon cijepljenja protiv zaušnjaka može se javiti nepotpuna klinička slika parotitisa, prolazna trombocitopenija nakon cijepljenja protiv ospica i rubeole, Guillain-Barréov sindrom nakon cijepljenja toksoidom tetanusa i vakcinalni paralitički poliomijelitis nakon cijepljenja protiv poliovirusa. Vremenski vezane nuspojave neželjeni su događaji kojima uzročna povezanost s cijepljenjem nije razjašnjena, ali su uvijek vremenski povezani s određenim cijepljenjem (npr. sindrom neutješnog plača ili hipotonično-hiporesponzivna kriza nakon cijepljenjem protiv hripavca). Specifično uzročne i vremenski vezane nuspojave javljaju se unutar nekoliko minuta (hipotonično-hiporesponzivna kriza) do šest tjedana (Guillain-Barréov sindrom) od cijepljenja (2).

Prodor zaštitnih mehanizama u uredno cijepljene osobe naziva se probojnom infekcijom. Razlozi za nastanak proboja infekcije su nepotpuno cijepljenje, zakašnjelo cijepljenje ili docjepljivanje, kronične bolesti (pogotovo imunodeficijencija ili imunosupresija). Pojava bolesti u uredno cijepljenje osobe naziva se neuspjehom cijepljenja (2).

Primovakcinacija je davanje jedne ili više uzastopnih doza do tad necijepljenoj osobi, u kratkim vremenskim razmacima, radi što bržeg uspostavljanja zaštitne imunosti. Docjepljivanje podrazumijeva kasnije cijepljenje sa svrhom osvježavanja imunosti, a naziva i podsjetno cijepljenje, revakcinacija ili engl. *booster* (2).

Kontraindikacije za cijepljenje mogu biti opće i posebne. Opće se odnose na sva cjepiva ili pojedine skupine cjepiva. Opće su kontraindikacije anafilaksija na sastojke cjepiva, srednje teška ili teška bolest u trenutku cijepljenja bez obzira na febrilnost i imunodeficijentno stanje za živa cjepiva. Posebne kontraindikacije ovise o pojedinom cjepivu. Nuspojave koje su se pojavile u određene osobe mogu biti kontraindikacija za ponavljanje istog cjepiva (2).

1.1.5. Važnost cijepljenja

Razvoj cjepiva jedan je od najvažnijih događaja u povijesti medicine (10). Uvođenjem sustavnog cijepljenja u drugoj polovici 20. stoljeća mnoge zarazne bolesti nestale su iz prakse u našoj državi i svijetu. Cijepljenjem je spašeno više života nego ijednim drugim medicinskim zahvatom (2).

Cijepljenje ima najveću primjenu u dječjoj dobi, jer iako se novorođenčad i nedonoščad rađa s kompletnim imunološkim sustavom, imunosna memorija nije im razvijena i primarne reakcije su im usporene (2).

Provođenjem cijepljenja većina je razvijenih država uspjela smanjiti pojavnost bolesti koje se cjepivima mogu prevenirati, ali u zemljama u razvoju takve bolesti još uvijek imaju značajan morbiditet i mortalitet (11). Procjenjuje se da se dva do tri milijuna smrtnih slučajeva godišnje izbjegne provođenjem cijepljenja (12). Gavi od engl. *Global Alliance for Vaccination and Immunization*, osnovan je 2000. godine i djeluje u slabije razvijenim državama svijeta (13), koje obuhvaćaju više od pola pedijatrijske populacije svijeta (14). Programima cijepljenja i imunizacije uspjeli su prevenirati otprilike 1,5 milijuna budućih smrtnih slučajeva samo u 2019. godini, a od početka djelovanja više od 14 milijuna (14).

Eradikacija je namjerno trajno smanjenje incidencije infekcije uzrokovane specifičnim patogenom. Bolest se smatra eradiciranom kad se incidencija na svjetskoj razini smanji na nulu i kad provođenje daljnjih kontrola u održavanju takvog stanja nije potrebno (15). Velike boginje jedina su bolest koja je iskorijenjena ljudskom intervencijom (2). Na 12. Skupštini Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 1959. godine donesena je odluka o eradikaciji velikih boginja, ali napredak je bio spor. Intenzivan program eradikacije velikih boginja započeo je 1967. te je u narednih deset godina postignuto iskorijenjenje bolesti. Zadnji prijavljeni slučaj bio je u Somaliji 1977. godine. Eradikaciju velikih boginja proglasila je SZO 8. svibnja 1980 (16).

Na 41. Skupštini SZO 1988. godine, donesena je odluka o eradikaciji poliomijelitisa (17). Broj slučajeva nakon toga pao je za 99% (17). Prije 50-tih godina prošlog stoljeća, kada cjepivo protiv poliomijelitisa još nije bilo dostupno, bolest je uzimala 600 000 života godišnje (18). Sjeverna i Južna Amerika su 1994. godine proglašene slobodnima od poliomijelitisa, tj. prekinut je prijenos divljeg poliovirusa, regija Zapadnog Pacifika slobodna je od poliomijelitisa od 2000., Europa od lipnja 2002., a jugoistočna Azija od ožujka 2014 (17). Cijepljenje protiv poliomijelitisa spriječilo je više od 18 milijuna paraliza koje je virus mogao uzrokovati (17). U 2021. godini jedini prijavljeni slučajevi zaraze poliovirusom su u Afganistanu i Pakistanu (18). Usprkos malom broju slučajeva ove endemske bolesti, eradikacija poliovirusa nije na vidiku (18). U Hrvatskoj je divlji soj poliovirusa univerzalnim procjepljivanjem OPV cjepivom praktički eliminiran. Zadnji slučaj zabilježen je 1989. godine, ali obustava cijepljenja protiv poliomijelitisa još nije moguća jer padom procjepljivanja postoji rizik od unosa divljeg virusa iz drugih područja (2).

Prije uvođenja cijepljenja protiv ospica, procjenjuje se da je bolest oduzimala 2.6 milijuna života godišnje uz pojavu epidemije svake dvije do tri godine (19). U 1999. godini bila je treći najčešći uzrok smrti djece mlađe od 5 godina (20). Poslije 2000. postignut je znatan napredak u smanjivanju smrtnosti uzrokovane ospicama (20). SZO je 2010. zaključila da bi ospice mogle i trebale biti eradicirane (21), ali zbog niske procijepljenosti u nekim regijama i državama 2018. ospice su se ponovo pojavile (19). Smatra se da je do 2018. cijepljenjem prevenirano 23.2 milijuna smrtnih ishoda, a stopa smrtnosti pala je za 73% (19). Usprkos dostupnosti i isplativosti cjepiva, iste godine ospice su uzrokovale 140 000 smrtnih slučajeva u svijetu, uglavnom među djecom mlađom od pet godina (19). Uz trenutne trendove odbijanja cijepljenja slučajevi ospica pojavljuju se i u državama koje su bile blizu ili su uspjele eliminirati bolest (19). Eliminacija infekcije namjerno je smanjenje incidencije infekcije uzrokovane specifičnim patogenom na nulu, na određenom geografskom području i potreban je nastavak intervencija kako bi ne bi došlo do ponovnog širenja infekcije (15).

Broj država koje su uvele cijepljenje protiv rubeole u nacionalne kalendare cijepljenja u stalnom je porastu. Od 2000. do 2018. broj prijavljenih slučajeva pao je za 97%. 2000. godine cijepljenje se provodilo u 102 države i broj zaraženih iznosio je 670 894, dok je 2018. godine brojka oboljelih pala na 14 621, a broj država popeo se na 151. Cijepljenje protiv rubeole SZO je predložila svim državama u kojima se još ne provodi. Nakon 2018. godine 168 država provodi cijepljenje protiv rubeole i procjenjuje se da je 69% svjetske populacije zaštićeno cjepivom (22).

U Hrvatskoj su 2019. godine 53 osobe oboljele od ospica (zadnja dojava Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo bila je 8. studenog 2019.), od kojih je devet slučajeva importirano, a 27 ih se steklo zarazu kontaktom s prethodno oboljelima. Za 16 slučajeva izvor zaraze nije bilo poznat. Najviše oboljelih bilo je u Gradu Zagrebu (31 oboljeli), dok ih je u Splitsko-dalmatinskoj županiji bilo 14. Među zaraženima 25 njih nije primilo niti jednu dozu cjepiva, pet ih je primilo samo jednu dozu, sedmero obje doze, a za 16 osoba cjepni je status nepoznat (23).

Od 2014. do 2018. godine u Hrvatskoj su zabilježena dva slučaja zaraze virusom rubeole (oba u 2016. godini) (24).

Univerzalnim cijepljenjem protiv hepatitisa B novorođenčadi i djece u 6. razredu osnovne škole (ako se nisu cijepili u novorođenačkoj dobi) očekuje se smanjenje HBsAg pozitivnog stanovništva za 99.9% u roku od dvadesetak godina. Cijepljenje protiv hepatitisa B mjera je prevencije pojavnosti hepatocelularnog karcinoma (2).

Neonatalni tetanus praktički je iskorijenjen zahvaljujući univerzalnom cijepljenju, dok se godišnje zabilježi par slučajeva klasičnog tetanusa, uglavnom kod starijih osoba, iako je i njegova pojavnost znatno reducirana (2).

Nakon pune primovakcinacije cjepivom protiv hripavca zaštitnost iznosi 84 – 88%. U nepotpuno cijepljene djece zaštitnost je značajno slabija. Većina hospitaliziranih slučajeva hripavca obuhvaća dojenčad koja još nisu kompletno cijepljena (2).

Pneumokok i *Haemophilus influenzae* tip b česti su uzročnici pneumonije, meningitisa i ostalih ozbiljnih bolesti djece. Procijenjeno je da je 294 000 smrtnih ishoda HIV negativne djece i 23 300 smrtnih ishoda HIV pozitivne djece 2015. godine uzorkovano pneumokonim bolestima. U odnosu na 2000. godinu broj smrtnih slučajeva HIV negativne djece smanjen je za 51%, a HIV pozitivne djece za 75%. Do 2015. godine 129 država počelo je koristiti cjepivo protiv pneumokoka te se smatra da je cijepljenjem prevenirano 250 000 smrtnih ishoda od 2000. do 2015. Procijenjeno je da je *Haemophilus influenzae* tip b uzrokovao 29 500 smrtnih ishoda u HIV negativne djece 2015. godine, što je 90% manje nego u 2000. i da je cjepivo protiv istog spriječilo 1,2 milijuna smrtnih ishoda u istom vremenskom periodu (25).

Istraživanje provedeno među bolesnicima s KOPB-om dokazalo je značajnu zaštitu i manju pojavnost egzacerbacija u onih koji su cijepljeni protiv gripe i pneumokoka (26).

1.1.6. Obvezna cijepljenja u RH

Ministar zdravstva je 16. srpnja 2018. godine na prijedlog Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo donio Trogodišnji program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2019. – 2021. godini protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa b i pneumokokne bolesti (27).

Trenutni program cijepljenja opisan je Provedbenim programom obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj za 2021. godinu, protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B, bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa b i pneumokokne bolesti. Program je donio ministar zdravlja, sukladno Trogodišnjem programu, 24. prosinca 2020 (28).

Cijepljenja opisana Programom besplatna su i troškove njihovog provođenja pokriva Republika Hrvatska. Sve jedinice lokalne i područne (regionalne) samouprave dužne su osigurati zdravstvenu službu za provođenje Programa u svom području te promicati važnost

programa u svim segmentima društva. Također, sve zdravstvene ustanove i zdravstveni radnici koji obavljaju posao zdravstvene zaštite dužni su osigurati provedbu i podupirati Program (28).

Obvezno cijepljenje u pravilu se provodi kontinuirano, ali se u posebnim okolnostima može provoditi i kampanjski. Kontinuirano se cijepljenje provodi prema Kalendaru cijepljenja, a kampanjsko isključivo prema Provedbenom programu obveznog cijepljenja (28). Kampanjski se može intervenirati u slučaju pojave epidemije u inače kontinuirano cijepljenom stanovništvu radi pojačanja imunosti i sprječavanja širenja bolesti (2). Čin cijepljenja treba izvesti doktor medicine ili medicinska sestra/tehničar ili sanitarni inženjer/tehničar pod nadzorom i uz odgovornost doktora medicine. Cijepljenje se odvija u zdravstvenim ustanovama ili školama uz osigurane higijenske uvjete i opremu za zbrinjavanje alergijskog šoka. Uvjeti stroge asepsa moraju biti zadovoljeni prilikom cijepljenja. Neškodljivo odlaganje igala i štrcaljki također treba biti osigurano (28).

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

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

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

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

** Kombinirano cjevivo sukladno primjenjenoj shemi „šesterovalentno/šesterovalentno/peterovalentno“ ili „šesterovalentno/peterovalentno/šesterovalentno“

Slika 1. Kalendar cijepjenja u Republici Hrvatskoj za 2021. godinu. Preuzeto iz: Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Provedbeni program obveznog cijepjenja u 2021 [citirano 29. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Provedbeni_program_obveznog_cijepjenja_u_2021.pdf.

1.1.7. Opcionalna cijepjenja u RH

Na prijedlog Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, ministar je donio 16. srpnja 2018. godine Trogodišnji program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom od: tuberkuloze, hepatitisa A i B, bjesnoće, žute groznice, kolere, trbušnog tifusa, tetanusa, malarije, streptokokne bolesti, Haemophilus influenzae – invazivne bolesti,

meningokokne bolesti i HPV infekcije u 2019. – 2021. godini (29). Izmjena u Trogodišnjem programu učinjena je 2020. godine te je u program dodana i bolest COVID-19 uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (30). Ministar zdravlja donio je 24. prosinca 2020., sukladno Trogodišnjem programu, Provedbeni program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom od: tuberkuloze, hepatitisa A i B, bjesnoće, žute groznice, kolere, trbušnog tifusa, tetanusa, malarije, streptokokne bolesti, Haemophilus influenzae – invazivne bolesti, meningokokne bolesti, HPV infekcije i bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u 2021. godini (31).

Cjepiva se nabavljaju centralno na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje prema procjeni potrebnih količina te se dalje distribuiraju zavodima za javno zdravstvo (31).

1.2. COVID-19 bolest

Koronavirusna bolest 19 (COVID-19) koju uzrokuje SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) visoko je prijenosna i potencijalno fatalna virusna infekcija te predstavlja veliku svjetsku zdravstvenu krizu (32, 33).

1.2.1. Pojava COVID-19 bolesti u svijetu i Hrvatskoj

Kineski zdravstveni djelatnici su 12. prosinca 2019. godine prepoznali na desetke slučajeva pneumonija u Wuhanu nepoznate etiologije (34). Uzročnik pneumonija identificiran je 7. siječnja 2020. kao novi koronavirus te zbog sličnosti s uzročnikom SARS-a, Međunarodni odbor za taksonomiju virusa imenovao ga je SARS-CoV-2 (35). SZO je 30. siječnja 2020. godine proglasila pojavu COVID-19 bolesti javnom zdravstvenom situacijom od međunarodne važnosti (36). Prvi slučaj zaraze u Hrvatskoj registriran je 25. veljače 2020. godine (37). Broj slučajeva zaraze SARS-CoV-2 u svijetu već 26. veljače 2020. prestigao je broj slučajeva u Kini (35). Stoga je SZO 11. ožujka 2020. godine proglasila pandemiju COVID-19 bolesti (38).

1.2.2. Epidemiologija

Prema podacima od 9. srpnja 2021. broj slučajeva zaraze SARS-CoV-2 u svijetu iznosi 186 515 909, od čega je 11 833 252 trenutno zaraženih. 4 029 506 slučajeva završilo je smrtnim ishodom (2%). U Hrvatskoj broj ukupnih slučajeva iznosi 360 680, a trenutno aktivnih slučajeva je 612. Broj umrlih zbog COVID-19 bolesti iznosi 8 226 (39).

Dokazano je da je SARS-CoV-2 podrijetlom iz šišmiša, ali postoji mogućnost da je bolest na čovjeka prešla s ostalih životinja (najvjerojatnije ljuskavca) u neposrednoj blizini zaraženih šišmiša na lokalnoj tržnici morskih plodova u Wuhanu (38). Prijenos infekcije s čovjeka na čovjeka primarno se odvija putem kapljica iz respiratornog sustava zaražene osobe, zatim direktnog fizičkog kontakta i uporabom kontaminiranih predmeta (34, 38).

Skupinu oboljelih od COVID-19 obuhvaćaju bolesnici svih dobnih skupina, ali je bolest puno rjeđa u osoba mlađih od 14 godina. Bolest je češća u muškaraca. Čimbenici rizika za oboljenje od COVID-19 bolesti su dijabetes, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, zloćudne bolesti, KOPB, kronična bubrežna bolest, malnutricija, imunodeficijencija, astma, autoimune bolesti, cerebrovaskularne bolesti i bolesti jetre. Također okupljanja velikih grupa ljudi, manjak obrazovanja, slaba ventilacija zatvorenih prostora, neadekvatna higijena, loši uvjeti stanovanja, nezaposlenost, visok BMI (engl. *body mass indeks*) i stres neki su od čimbenika rizika infekcije SARS-CoV-2 (40). Trudnice imaju veći rizik za obolijevanje od COVID-19 bolesti, a posljedice mogu biti intrauterini zastoj rasta, spontani pobačaj, prijevremeni porod i perinatalna smrt. Asimptomatski bolesnici mogu biti izvor zaraze podložnim pojedincima. Povećan rizik za zarazu SARS-CoV-2 imaju zdravstveni radnici zbog bliskog kontakta s oboljelim bolesnicima (34).

Smatra se da bi reproduktivni broj (R_0) COVID-19 bolesti mogao biti 2.24 – 3.58, što znači da će svaki bolesnik prenijeti infekciju na 2.24 – 3.58 drugih pojedinaca (34, 41).

1.2.3. Etiologija

Koronavirusi pripadaju porodici *Coronaviridae* u redu *Nidovirales* te potporodici *Orthocoronavirinae* (32-34). Rodovi koronavirusa su alfa, beta, gama i delta (38). SZO klasificirala je SARS-CoV-2 kao beta-CoV grupe 2B. Sedmi je član obitelji koronavirusa koji mogu inficirati ljude (33). SARS-CoV-2 sadrži nesegmentiranu, jednolančanu, pozitivno usmjerenu RNA duljine 26 do 32 kbs te je ovijen ovojnicom u kojoj je sadržana virusna nukleokapsida spiralne simetrije (32, 34, 35). Genom SARS-CoV-2 ima 5' glavu i 3' rep; te se ponaša kao mRNA pa translacijom nastaju replikazni poliproteini potrebni za umnažanje virusa (38).

Smatralo se da koronavirusi inficiraju samo životinje do izbijanja epidemije SARS-CoV 2002. godine u Kini. Deset godina kasnije dogodila se nova endemija na Bliskom istoku uzrokovana MERS-CoV od engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (32). SARS-CoV i SARS-CoV-2 imaju 79 do 82% genomske sličnosti, a i slijed aminokiselina domene za

vezanje na receptore (RBD od engl. *receptor-binding domain*) SARS-CoV-2 nalikuje na one u SARS-CoV što upućuje na činjenicu da oba virusa koriste isti receptor za ulazak u stanice domaćina (33, 35).

RNA virusi općenito imaju visoku stopu mutacija (38). Mutacije se javljaju spontano tijekom replikacije te se od pojave SARS-CoV-2 dogodilo tisuće mutacija. Većina mutacija nema značenje na širenje, patogenost virusa ili tijek bolesti, ali postoji opasnost da bi jedna od mutacija mogla uzorkovati težu bolest ili nedjelotvornost cjepiva koja se trenutno koriste. SARS-CoV-2 sadrži četiri strukturalna proteina: S od engl. *spike*, M od engl. *membrane*, E od engl. *envelope* i N od engl. *nucleocapsid*, a najznačajnije su mutacije S proteina, zaslužnog za ulazak virusa u stanice domaćina. Trenutno je oko 4000 poznatih mutacija S proteina. RBD virusnog genoma najvarijabilniji je dio S proteina. Najbrže šireće varijante SARS-CoV-2 nedavno su se pojavile u Velikoj Britaniji, Brazilu i Južnoj Africi te znanstvenici sumnjaju da bi mogle utjecati na obrasce mutacije virusa, infektivnost, virulentnost i sposobnost zaobilaženja imunološkog sustava domaćina i uzrokovati reinfekcije u osoba koje su preboljele COVID-19 bolest ili su cijepljene protiv iste, no istraživanja o značaju mutacija virusa još uvijek su u tijeku (42).

1.2.4. Patogeneza

Prvi je korak viralne infekcije vezanje za receptore izražene na domaćinovim stanicama, tj. plućnim epitelnim stanicama, potom fuzija sa staničnom membranom (33). RDB na proteinskim šiljcima visokim se afinitetom veže za ljudske ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim 2) receptore (43, 44). ACE2 receptori visoko su eksprimirani u epitelu tankog crijeva, gornjim dišnim putevima i alveolarnim pneumocitima. Pneumociti tipa 2 i enterociti primarno su mjesto nastajanja virusnih čestica u domaćinu (44). Citokinska oluja i izbjegavanje stanično posredovanog imunološkog odgovora značajni su za patogenezu i težinu kliničke slike (35). SARS-CoV-2 citotoksičnim efektima potiče otpuštanje upalnih medijatora i lokalni imunološki odgovor. Nadalje, alveolarni makrofagi također potiču otpuštanje upalnih medijatora proizvodnjom proinflammatoryh citokina i kemokina. Deficijentni imunološki odgovor ili respiratorna hiperinflamacija mogu dovesti do zatajenja plućne funkcije, dok hiperinflamacija pospješuje i kapilarno popuštanje koje može uzrokovati akutni respiratorni distress sindrom (ARDS od engl. *acute respiratory distress syndrome*). ARDS smanjuje kapacitet za vezanje molekula kisika na alveolo-kapilarnoj membrani te dovodi do zatajenja pluća (44).

1.2.5. Klinička slika

Vrijeme inkubacije COVID-19 bolesti iznosi tri do šest dana, s medianom od pet dana (34, 45). Najčešći su simptomi kašalj, povišena tjelesna temperatura i umor. Mogu se javiti i grlobolja, glavobolja, proljev, konjuktivitis, gubitak okusa i mirisa, kožni osip i diskoloracije prstiju šaka ili stopala, a dispneja, poteškoće s disanjem, bolnost ili pritisak u prsima te nemogućnost govora ili pokretanja upućuju na tešku kliničku manifestaciju COVID-19 bolesti (46). SARS-CoV-2 invadira u plućni parenhim uzrokujući tešku intersticijsku pneumoniju, što je na CT (kompjuterizirana tomografija) snimkama prsnog koša prikazano kao nakupine mliječnog stakla. Lezije se primarno nalaze u jednom lobusu, ali se kasnije šire na više njih. U bolesnika s teškom kliničkom slikom i ARDS-om može se javiti i višeorgansko zatajenje (34).

Laboratorijski su nalazi u bolesnika koji boluju od COVID-19 bolesti nespecifični. Najčešći laboratorijski nalaz jest limfocitopenija, do koje prvenstveno dovodi smanjenje CD8+ limfocita te je često praćena neutrofilijom (44). U laboratorijskim nalazima bolesnika mogu se naći leukocitoza, leukopenija s limfocitopenijom, hipoalbuminemija te porast laktat dehidrogenaze, aspartat transaminaze, alanin aminotransferaze, bilirubina, i posebice, D-dimera (34).

Gastrointestinalni simptomi, prisutni u 40% bolesnika, uključuju dijareju, povraćanje i anoreksiju, od kojih je 10% bolesnika bez respiratornih simptoma i povišene tjelesne temperature. COVID-19 povezuje se s hiperkoagulabilnim stanjima, povećavajući rizik za nastanak duboke venske tromboze (45).

Kliničke manifestacije COVID-19 bolesti veoma su varijabilne, ipak većina je bolesnika asimptomatska ili s blagim simptomima (44).

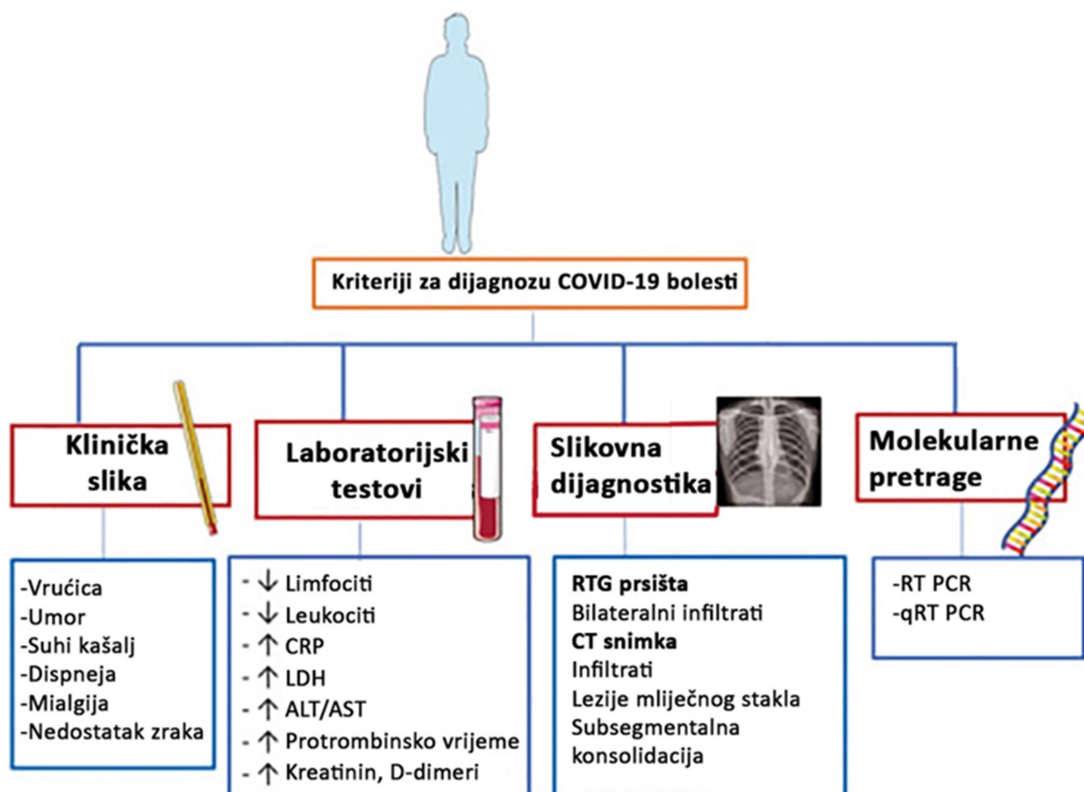
1.2.6. Dijagnoza

Zlatni je standard za dijagnozu COVID -19 bolesti visoko specifični qRT-PCR test (kvantitativna reverzna transkripcija polimerazne lančane reakcije od engl. *quantitative Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*) (45, 47). Za ispitivanje infekcije SARS-CoV-2 najpoželjniji su uzorci uzeti iz gornjih dišnih puteva, tj. nazofaringealne i orofaringealne sluznice (45). Osjetljivost testa ovisna je o količini virusa, tehnici ekstrakcije RNA, mjestu s kojeg je uzorak uzet i stadiju bolesti u vrijeme uzimanja uzorka (45).

Korištenje antigenskih i imunoloških testova brza je i jeftina zamjena za dijagnosticiranje COVID-19 bolesti te se mogu koristiti umjesto molekularnih tehnika.

Serološki testovi mogu biti specifični za jedan tip imunoglobulina, mogu mjeriti IgG i IgM protutijela ili pregled svih antitijela, najčešće IgA (45).

Kliničke manifestacije, radiološki nalazi i laboratorijsko dokazivanje virusne RNA jedini je ispravan pristup u postavljanju definitivne dijagnoze COVID-19 bolesti (35).



Slika 2. Kriteriji za dijagnozu COVID-19 bolesti. Preuzeto i prilagođeno iz: Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021;23:e3303.

1.2.7. Terapija i preventivne mjere

Liječenje je bolesnika oboljelih od COVID-19 bolesti simptomatsko (48). Za bolesnike s refraktornom hipoksijom predlaže se korištenje nosnih kanila s visokim protokom kisika. Za bolesnike koji su razvili ARDS predlaže se ventilacija niskim respiracijskim volumenima (4-8 mL/kg) i korištenje visokog pozitivnog tlaka na kraju izdisaja (PEEP od engl. *positive end-expiratory pressure*) (49).

U kliničkom zbrinjavanju bolesnika oboljelih od COVID-19 bolesti ne preporučuje se liječenje hidroksiklorokinom, klorokinom, lopinavir/ritonavinom. Liječenje deksametazonom

od 6 mg preporučeno je za bolesnike koji zahtijevaju nadoknadu kisika i/ili mehaničku ventilaciju (50).

Prevenција širenja zaraze SARS-CoV-2 postiže se redovitim pranjem ruku, izbjegavanjem diranja lica i socijalnim distanciranjem (48). Razvoj cjepiva protiv COVID-19 bolesti nužan je za prevenciju bolesti, sprječavanje širenja zaraze i recidiviranje infekcije (38).

1.3. Cijepljenje protiv COVID-19 bolesti

Preventivno cijepljenje najsigurniji je i najkorisniji način prevencije COVID-19 bolesti i smrtnosti. U razvitku cjepiva protiv COVID-19 bolesti cilj je isti; stimulirati imunološki odgovor protiv SARS-CoV-2 i potaknuti stvaranje memorijskih stanica. Cjepiva protiv COVID-19 bolesti moraju aktivirati humoralni i stanični odgovor kako bi postigla maksimalnu efikasnost i sigurnost (51). Većina cjepiva sadrži genetički materijal koji kodira glikozirani S protein SARS-CoV-2 (52). Nakon odabira cjepnog antigena, potrebno je odabrati adjuvanse, proces proizvodnje cjepiva i metodu kojom će se cjepivo davati pojedincima (51).

Razvoj cjepiva protiv COVID-19 bolesti započeo je odmah nakon genetskog sekvencioniranja virusa, u siječnju 2020. godine te su znanstvenici počeli razvijati mRNA, proteinska, virusna vektorska i ostale vrste cjepiva (53). Tijekom godine razvijeno je 58 cjepiva protiv COVID-19 te su ista podvrgnuta kliničkim ispitivanjima (54). U prosincu 2020. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA od engl. *Food and Drug Administration*) izvanredno je odobrila dva mRNA cjepiva: Pfizer i BioNTech i Moderna (55).

Klinička ispitivanja Pfizer i BioNTech cjepiva započela su u travnju 2020. godine (56). BNT-162, BioNTech/ Fosun Farma/ Pfizer sadrži 3 formulacije lipidnih nanočestica (LNP) u kojima je inkapsulirana mRNA te je predviđeno da se intramuskularno prime dvije doze cjepiva po shemi 0-21 dan. Cjepivo izaziva stvaranje visokih titrova neutralizirajućih protutijela i potiče CD4+ i CD8+ T stanični odgovor (51). Pfizer i BioNTech cjepivo pokazalo je 95%-tnu efikasnost u sprječavanju razvijanja simptomatske COVID-19 bolesti sedam dana nakon primanja druge doze (55). Cjepivo je odnedavno odobreno za maloljetnike pa Pfizer i BioNTech cjepivo mogu primiti djeca starija od 12 godina (57).

Moderna i Centar za istraživanje cjepiva na Nacionalnom institutu za alergije i infektivne bolesti osmislili su mRNA-1273 cjepivo koje sadrži S protein inkapsuliran u LNP. Cjepivo se pokazalo zaštitnim u istraživanjima na životinjama te je pokazalo imunogenost i sigurnost u ranim stadijima istraživanja na ljudima (58). Faza 2/3 kliničkog istraživanja

započela je u srpnju 2020. godine, a rezultatima istraživanja pokazana je 94%-tnu efikasnost 14 dana nakon primanja druge doze (55, 58). Cijepljenje Moderna cjepivom sastoji se od dvije doze od 0,5 mL intramuskularnom injekcijom koje se daju u razmaku od četiri tjedna. Cjepivo je predloženo osobama starijima od 18 godina (59).

Vektorsko cjepivo Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) sadrži adenovirus čimpanze kao vektor te je preporučeno njime provoditi cijepljenje osoba starijih od 18 godina (54). Klinička istraživanja cjepiva trajala su od 23. travnja do 6. prosinca 2020. godine te je cjepivo pokazalo zadovoljavajući sigurnosni profil i prevenciju simptomatske COVID-19 bolesti (60). FDA je izvanredno odobrila korištenje cjepiva AstraZeneca u veljači 2021. godine (61). Predloženo je davanje dvije doze cjepiva u razmaku od 4 do 12 tjedana (62).

FDA je 27. veljače 2021. izvanredno odobrila jednodozno cjepivo Johnson & Johnson kompanije. Cjepivo je u fazi 3 kliničkog istraživanja pokazalo efektivnost od 85% u prevenciji razvijanja teške COVID-19 bolesti 28 dana nakon cijepljenja u osoba starijih od 18 godina (63). Cjepivo Vaccine Janssen monovalentno je vektorsko cjepivo koje sadrži nereplicirajući rekombinantni humani adenovirus tip 26 kao vektor koji kodira S protein SARS-CoV-2. Jedna doza od 0,5 mL daje se isključivo intramuskularno (64).

Trenutno se u svijetu koriste dva mRNA cjepiva, četiri vektorska nereplicirajuća cjepiva, osam inaktiviranih te četiri proteinska cjepiva (65).

1.3.1. Cijepljenje protiv COVID-19 bolesti u Hrvatskoj

Prvom je dozom cjepiva protiv COVID-19 bolesti na dan 5. srpnja 2021. cijepljeno 45% odraslog stanovništva Republike Hrvatske, tj. 37,3% ukupnog stanovništva, dok je obje doze primilo 29,6% ukupnog stanovništva. Grad Zagreb broji najviše primljenih prvih doza (43,4% ukupnog stanovništva), a Dubrovačko-neretvanska županija najviše završenih cijepljenja (31,9% ukupnog stanovništva). Ukupno je 1 511 987 osoba cijepljeno prvom, a 1 175 528 osoba drugom dozom (66).

U Splitsko-dalmatinskoj županiji obje doze primilo je 25,8% ukupnog stanovništva, a 31,5% ukupnog stanovništva primilo je prvu dozu (66).

1.4. Stavovi ljudi o cijepljenju

Usprkos dokazanoj učinkovitosti cjepiva u smanjenju mortaliteta i morbiditeta koje uzrokuju zarazne bolesti, stope su cijepljenja u mnogim dijelovima svijeta u padu. Novi

trendovi odbijanja cijepljenja doveli su do porasta učestalosti bolesti koje se cijepljenjem mogu spriječiti te povratka bolesti koje su se smatrale eliminiranim (67).

Odbojnost prema cijepljenju najčešće je rezultat nepovjerenja u korist cjepiva, zabrinutosti zbog nepredviđenih budućih učinaka, uvjerenja da je prirodno stečeni imunitet optimalniji te mišljenja da se cjepiva preporučuju radi stjecanja profita (67). Mnogobrojni su oni koji vjeruju da cjepiva imaju opasne nuspojave i da je izlaganje samoj bolesti često poželjnije od samog cijepljenja (68).

Na odluku o odbijanja cijepljenja najviše utječu mišljenje izabranog obiteljskog liječnika ili pedijatra te izravno, tj. neizravno poznavanje osoba oštećenih cjepivima. Cjepiva koja se primjenjuju duži niz godina prihvaćenija su u društvu u odnosu na novo uvedena cjepiva (69).

1.4.1. Stav o cijepljenju protiv COVID-19 bolesti

Postoji značajna suzdržanost po pitanju cijepljenja protiv COVID-19 bolesti. Glavni razlozi za neodlučnost pitanja su vezana uz sigurnost, npr. zabrinutost zbog nuspojava, nepovjerenje prema relevantnim izvorima informacija o cjepivu i farmaceutskim tvrtkama te ograničeno povjerenje prema medijima (70).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je procijeniti stavove o cijepljenju protiv COVID-19 bolesti studenata medicine i liječnika obiteljske medicine te utvrditi postojanje razlika među ispitivanim skupinama.

Hipoteze:

1. Stavovi liječnika obiteljske medicine i studenata medicine o korisnosti i sigurnosti cijepljenja neće se razlikovati.
2. Liječnici obiteljske medicine i studenti medicine jednako će prihvatiti sva cjepiva protiv COVID-19 bolesti.
3. Ni studenti medicine ni liječnici obiteljske medicine neće biti zadovoljni organizacijom cijepljenja protiv COVID-19 bolesti.
4. Neće biti razlike u procijepljenosti protiv COVID-19 bolesti između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine.
5. Godina studiranja neće utjecati na procijepljenost studenata protiv COVID-19 bolesti.
6. Završena specijalizacija obiteljske medicine neće utjecati na procijepljenost liječnika protiv COVID-19 bolesti.
7. Studenti medicine ili liječnici obiteljske medicine koji su se prethodno cijepili protiv gripe bit će spremniji na cijepljenje protiv COVID-19 bolesti.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je presječno istraživanje u svrhu ispitivanja stavova studenata medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije o cijepljenju protiv COVID-19 bolesti.

Upitnik je osmislila grupa istraživača koja se sastojala od studenata i specijalista obiteljske medicine. Nakon prve usuglašene verzije upitnik je poslan na više adresa, kako studenata, tako i obiteljskih liječnika koji su ukazali na neka nedovoljno jasna pitanja. Potom je upitnik prepravljen i ponovno poslan na testiranje, da bi po završetku istog bila formirana zadnja verzija upitnika koja je korištena u istraživanju (Prilog broj 1).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije.

Poziv za sudjelovanje u istraživanju upućen je svim studentima medicine Studijskog programa na hrvatskom jeziku te svim liječnicima obiteljske medicine zaposlenima u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije. Ispitanici su pozivani putem elektronske pošte i društvenih mreža te angažmanom predstavnika pojedinih studijskih godina i voditeljice Odjela opće/obiteljske medicine u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije.

Poziv na sudjelovanje u istraživanju je ponovljen tri puta, u lipnju 2021. godine, tijekom kojeg je provedeno istraživanje. Na početku anketnog upitnika nalazi se obavijest za ispitanike u kojoj je objašnjeno kako je sudjelovanje u istraživanju u potpunosti anonimno i dobrovoljno te se može prekinuti u bilo kojem trenutku bez objašnjenja. Ispunjavanje upitnika smatrano je dobrovoljnim pristankom ispitanika na sudjelovanje u istraživanju. Eventualne upite o anketnom upitniku i cijelom istraživanju sudionici su mogli uputiti putem priloženih adresa elektroničke pošte.

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 176 studenata medicine Studijskog programa na hrvatskom jeziku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu te 100 liječnika obiteljske medicine zaposlenih u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije.

3.3. Anketni upitnik

Pri izradi anketnog upitnika korištena su dva rada koja su prethodno ispitivala stavove studenata o cijepljenju (71, 72).

U istraživanju je korišten zajednički anketni upitnik za studente i liječnike. Upitnik se sastoji od pet dijelova.

U prvom dijelu ispitivani su opći demografski podaci i postojanje kroničnih bolesti u ispitanika. Osim pitanja o spolu i dobi ispitanika, opći demografski podaci bili su različiti za studente i liječnike pa su studenti odabirali smjer studiranja i godinu studija, a liječnici titulu (doktor medicine ili specijalist obiteljske medicine), radno mjesto (grad, selo ili otok) i godine radnog staža.

U drugom dijelu istražena je anamneza COVID-19 bolesti ispitanika i njihovih bližnjih.

U trećem dijelu ispitan je cjepni status ispitanika, s naglaskom na cijepljenje protiv gripe i COVID-19 bolesti te razlozi za prihvatanje ili odbijanje cijepljenja protiv COVID-19 bolesti.

U četvrtom dijelu ispitanici su odgovarali na pitanja o načinima i učestalosti informiranja o novoj COVID-19 bolesti.

U posljednjem dijelu, ispitanici su stavovi o cijepljenju i cjepivima općenito, COVID-19 bolesti i cjepivu protiv iste te organizaciji cijepljenja i epidemiološkim mjerama, uz primjenu peterostupanjske Likertove skale (u potpunosti se slažem, djelomično se slažem, niti se slažem, niti se ne slažem, djelomično se ne slažem i u potpunosti se ne slažem) koja je sadržavala 27 tvrdnji.

3.4. Statistička obrada podataka

Korištene su statističke metode u biomedicini uz metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima je prezentirana struktura prikupljenih podataka. Numeričke su vrijednosti prezentirane upotrebom metoda deskriptivne statistike, aritmetičke sredine i standardne devijacije kao pokazatelja odstupanja oko aritmetičke sredine u slučaju normalne razdiobe vrijednosti, dok je u slučaju odstupanja razdiobe od normalne, kao srednja vrijednost korišten medijan, a kao pokazatelj odstupanja oko srednjih vrijednosti korišten je interkvartilni raspon (IQR). U svrhu provjere normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilk test. Usporedba kategorijalnih varijabli izvršena je primjenom Hi–kvadrat testa gdje je to moguće, dok je u ostalim slučajevima korišten Fisherov egzaktni test. Granica statističke značajnosti (P-vrijednost) uvijek je postavljena na 5%. Analiza je učinjena u statističkom softveru STATISTICA 14 (2020, StatSoft, SAD) te paketima programskog jezika Python (2019, Python 3.8).

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 176 studenata medicine i 100 liječnika obiteljske medicine. Sudjelovali su studenti svih šest godina Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, najviše studenata šeste godine (63 studenta; 35,8%), a najmanje treće godine (10 studenata; 5,7%). Među 100 ispitivanih liječnika obiteljske medicine 75 je doktora medicine (75%) te 25 specijalista obiteljske medicine (25%). Od ukupnog broja studenata bilo je 136 (77,3%), a od ukupnog broja liječnika 85 (85%) ženskih osoba. Medijan dobi studenata je 24 (20-24), a liječnika 31 (26-39). Opisani opći demografski podaci prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Osnovna obilježja uključenih ispitanika s obzirom na medicinsku izobrazbu

Parametar	Studenti (N=176)	Liječnici obiteljske medicine (N=100)	Ukupno (N=276)
Ženski spol	136 (77,3)	85 (85)	221 (80,1)
Dob (godine)	24 (20-24)	31 (26-39)	24 (22-27)
Godina studija*			
1. godina	35 (19,9)	0 (0)	35 (12,7)
2. godina	22 (12,5)	0 (0)	22 (8)
3. godina	10 (5,7)	0 (0)	10 (3,6)
4. godina	17 (9,7)	0 (0)	17 (6,2)
5. godina	29 (16,5)	0 (0)	29 (10,5)
6. godina	63 (35,8)	0 (0)	63 (22,8)
Specijalisti obiteljske medicine†	0 (0)	25 (25)	25 (9,1)

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ili cijeli broj (postotak).

* jedino su studenti ispitivani godinu studija

† jedino su liječnici obiteljske medicine ispitivani o specijalizaciji

Među studentima, 170 njih slaže se s tvrdnjom da su cjepiva općenito korisna, od čega se 159 (90,3%) u potpunosti slaže, a 11 (6,3%) ih se djelomično slaže. Samo 7 studenata se ne slaže s navdenom tvrdnjom, od čega se 5 (2,8%) u potpunosti ne slaže, a 1 (0,5%) se djelomično ne slaže. Među liječnicima obiteljske medicine, 95 ih se slaže da su cjepiva općenito korisna, od čega 86 (86%) se u potpunosti slaže, a 9 (9%) se djelomično slaže. Ostalih 5 liječnika se ne slaže, od čega se 2 (2%) djelomično ne slažu, a 3 (3%) se u potpunosti ne slažu. Nije pronađena značajna razlika između studenata i liječnika ($P=0,527$). Ostala općenita stajališta prema cijepljenju obrađena su u Tablici 2.

Tablica 2. Općeniti stavovi o cijepljenju između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine

Stavovi		Studenti (N=176)	Liječnici obiteljske medicine (N=100)	P*
S1. Smatram da su cjepiva općenito korisna	U potpunosti se ne slažem	5 (2,8)	3 (3)	0,527 [†]
	Djelomično se ne slažem	1 (0,5)	2 (2)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	0 (0)	0 (0)	
	Djelomično se slažem	11 (6,3)	9 (9)	
	U potpunosti se slažem	159 (90,3)	86 (86)	
S2. Smatram da su cjepiva općenito sigurna	U potpunosti se ne slažem	1 (0,5)	3 (3)	0,148
	Djelomično se ne slažem	5 (2,8)	3 (3)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	6 (3,4)	1 (1)	
	Djelomično se slažem	57 (32,4)	42 (42)	
	U potpunosti se slažem	107 (60,8)	51 (51)	
S3. Cijepio sam/cijepio bih svoju djecu redovnim cjepivima po nacionalnom kalendaru	U potpunosti se ne slažem	5 (2,8)	3 (3)	0,349
	Djelomično se ne slažem	2 (1,1)	2 (2)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	2 (1,1)	1 (1)	
	Djelomično se slažem	7 (4)	10 (10)	
	U potpunosti se slažem	160 (90,9)	84 (84)	

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

* hi-kvadrat test

[†] Fisherov egzaktni test

Među ispitivanim studentima, 106 (60,2%) njih smatra da su na fakultetu stekli dovoljno znanja o COVID-19 bolesti, 55 (31,6%) studenata u potpunosti se slaže, a 51 (29%) student djelomično se slaže, dok 45 (45%) liječnika misli da su na radnom mjestu dovoljno informirani o COVID-19 bolesti, od toga 14 (14%) liječnika u potpunosti se slaže, a 31 (31%) djelomično se slaže. Statistički značajno ($P=0,040$) više studenata smatra da su stekli dovoljno znanja o COVID-19 bolesti u odnosu na liječnike (Tablica 3).

Među ispitivanim liječnicima obiteljske medicine, njih 80 (80%) smatra da su na radnom mjestu ili dodatnoj edukaciji stekli dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19 bolesti te se 40 (40%) njih u potpunosti slaže i 40 (40%) djelomično slaže s navedenom tvrdnjom. Studenata koji smatraju da su na fakultetu ili dodatnoj edukaciji stekli dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19 bolesti ima 90 (51,1%), od kojih se 50 (28,4%) djelomično slaže, a 40 (22,7%) u potpunosti slaže s navedenom tvrdnjom. Statistički značajno ($P<0,001$) više liječnika smatra da su dovoljno informirani o cjepivu protiv COVID-19 bolesti (Tablica 3).

Među ispitivanim studentima, 89 (50,6%) osjeća se sposobnim informirati populaciju o COVID-19 bolesti i cjepivu protiv iste, od toga se 32 (18,2) njih u potpunosti slaže s navedenom tvrdnjom, a 57 (32,4%) djelomično slaže. Neodlučno je bilo 46 (26,1%) studenata. Liječnika koji se osjećaju sposobnima informirati populaciju o COVID-19 bolesti i cjepivu protiv iste ima 83 (83%) (36 (36%) ih se u potpunosti slaže, a 47 (47%) djelomično slaže) te je 7 (7%) liječnika neodlučno. Statistički značajno ($P<0,001$) više liječnika obiteljske medicine spremno je informirati populaciju o COVID-19 bolest i cjepivu protiv iste nego studenata medicine (Tablica 3).

Pozitivan stav prema svim cjepivima protiv COVID-19 bolesti ima 109 (61,9%) studenata, od kojih se s navedenom tvrdnjom u potpunosti slaže 63 (35,8%), a djelomično slaže 46 (26,1%) studenata. Pozitivan stav prema svim cjepivima protiv COVID-19 bolesti ima 74 (74%) liječnika, od kojih se 31 (31%) u potpunosti slaže, a 43 (43%) djelomično slaže te je broj liječnika koji imaju pozitivan stav prema svim cjepivima protiv COVID-19 bolesti statistički značajno ($P=0,038$) veći u odnosu na studente (Tablica 3).

Tablica 3. Stavovi o COVID-19 bolesti i cjepivu protiv COVID-19 između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine

Stavovi		Studenti	Liječnici obiteljske medicine	P*
S1. Smatram da sam na radnome mjestu/fakultetu stekao dovoljno informacija o COVID-19 infekciji	U potpunosti se ne slažem	18 (10,2)	11 (11)	0,040
	Djelomično se ne slažem	21 (11,9)	19 (19)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	31 (17,6)	25 (25)	
	Djelomično se slažem	55 (31,2)	31 (31)	
	U potpunosti se slažem	51 (29)	14 (14)	
S2. Smatram da sam na radnom mjestu/fakultetu stekao dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19	U potpunosti se ne slažem	25 (14,2)	3 (3)	<0,001
	Djelomično se ne slažem	21 (11,9)	7 (7)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	40 (22,7)	10 (10)	
	Djelomično se slažem	50 (28,4)	40 (40)	
	U potpunosti se slažem	40 (22,7)	40 (40)	
S3. Osjećam se sposobnim informirati populaciju o COVID-19 infekciji i cjepivu protiv iste	U potpunosti se ne slažem	18 (10,2)	3 (3)	<0,001
	Djelomično se ne slažem	23 (13,1)	7 (7)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	46 (26,1)	7 (7)	
	Djelomično se slažem	57 (32,4)	47 (47)	
	U potpunosti se slažem	32 (18,2)	36 (36)	
S4. Imam pozitivan stav prema svim cjepivima protiv COVID-19	U potpunosti se ne slažem	9 (5,1)	6 (6)	0,038
	Djelomično se ne slažem	18 (10,2)	5 (5)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	40 (22,7)	15 (15)	
	Djelomično se slažem	46 (26,1)	43 (43)	
	U potpunosti se slažem	63 (35,8)	31 (31)	

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

* hi-kvadrat test

Od ukupne populacije ispitanika, 96 (54,5%) studenata i 69 (69%) liječnika zadovoljno je organizacijom cijepljenja protiv COVID-19 bolesti u njihovoj sredini. S navedenom tvrdnjom u potpunosti se slaže 40 (22,7%), a djelomično se slaže 54 (31,8%) studenta te se u potpunosti slaže 42 (42%) liječnika, a 27 (27%) njih djelomično se slaže. Utvrđena je statistički značajna razlika ($P=0,006$) u korist liječnika o pozitivnom stavu prema organizaciji cijepljenja. U ostalim ispitivanim tvrdnjama o stavovima o organizaciji i provedbi mjesta protiv COVID-19 bolesti statistički značajna razlika nije pronađena (Tablica 4).

Tablica 4. Stavovi o organizaciji i provedbi mjera protiv COVID-19 bolesti između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine

Stavovi		Studenti (N=176)	Liječnici obiteljske medicine (N=100)	P*
S1. Smatram da je organizacija cijepljenja protiv COVID-19 u mojoj sredini dobro provedena	U potpunosti se ne slažem	11 (6,3)	6 (6)	0,006
	Djelomično se ne slažem	23 (13,1)	13 (13)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	46 (26,1)	12 (12)	
	Djelomično se slažem	56 (38,1)	27 (27)	
	U potpunosti se slažem	40 (22,7)	42 (42)	
S2. Smatram da se pojedinac nakon cijepljenja protiv COVID-19 jednako treba pridržavati epidemioloških mjera kao i prije	U potpunosti se ne slažem	18 (10,2)	8 (8)	0,166
	Djelomično se ne slažem	18 (10,2)	16 (16)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	47 (26,7)	16 (16)	
	Djelomično se slažem	54 (30,7)	31 (31)	
	U potpunosti se slažem	39 (22,2)	29 (29)	
S3. Smatram da bi epidemiološke mjere trebale biti blaže za one koji su se cijepili	U potpunosti se ne slažem	16 (9,1)	10 (10)	0,570
	Djelomično se ne slažem	16 (9,1)	12 (12)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	41 (23,3)	16 (16)	
	Djelomično se slažem	57 (32,4)	38 (38)	
	U potpunosti se slažem	46 (26,1)	24 (24)	

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

* hi-kvadrat test

Značajno ($P < 0,001$) više liječnika obiteljske medicine izrazilo je zabrinutost za svoje zdravlje u odnosu na studente medicine (Tablica 5).

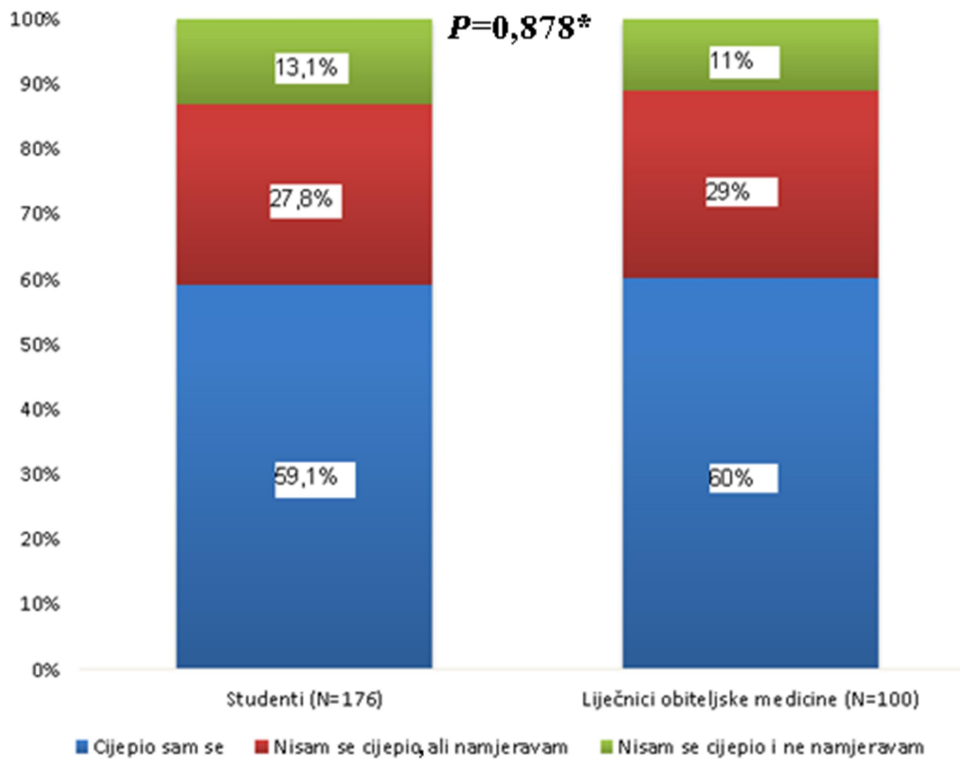
Tablica 5. Usporedba zabrinutosti za vlastito zdravlje u doba pandemije COVID-19 između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine

		Studenti (N=176)	Liječnici obiteljske medicine (N=100)	P*
S1. U doba pandemije sam zabrinut za svoje osobno zdravlje	U potpunosti se ne slažem	27 (15,3)	6 (6)	<0,001
	Djelomično se ne slažem	51 (29)	5 (5)	
	Niti se slažem niti se ne slažem	35 (20)	11 (11)	
	Djelomično se slažem	50 (28,4)	43 (43)	
	U potpunosti se slažem	13 (7,4)	35 (35)	

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak).

* hi-kvadrat test

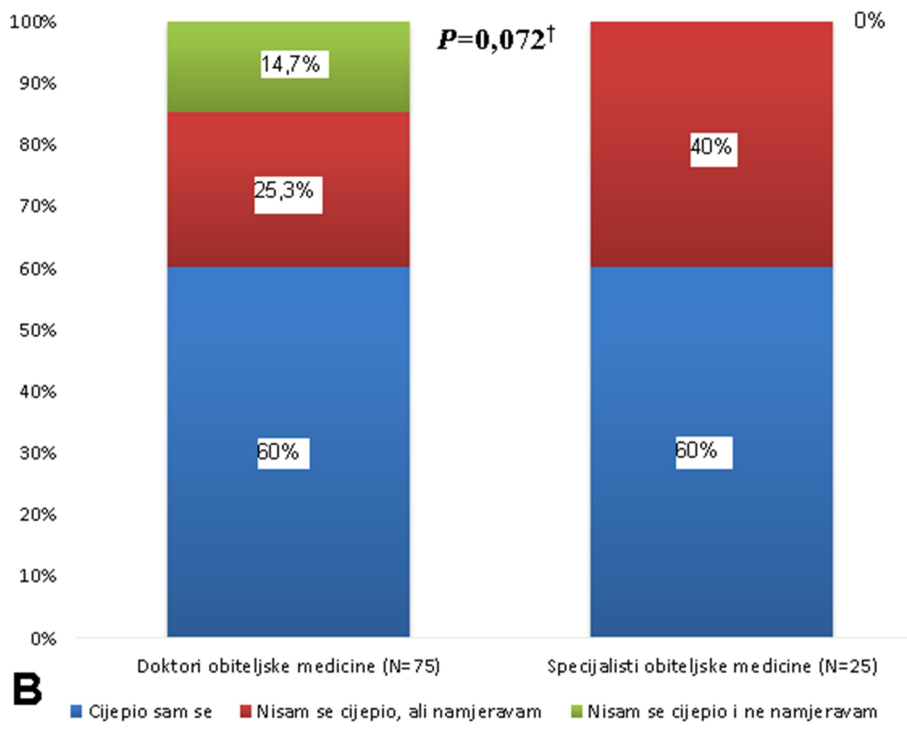
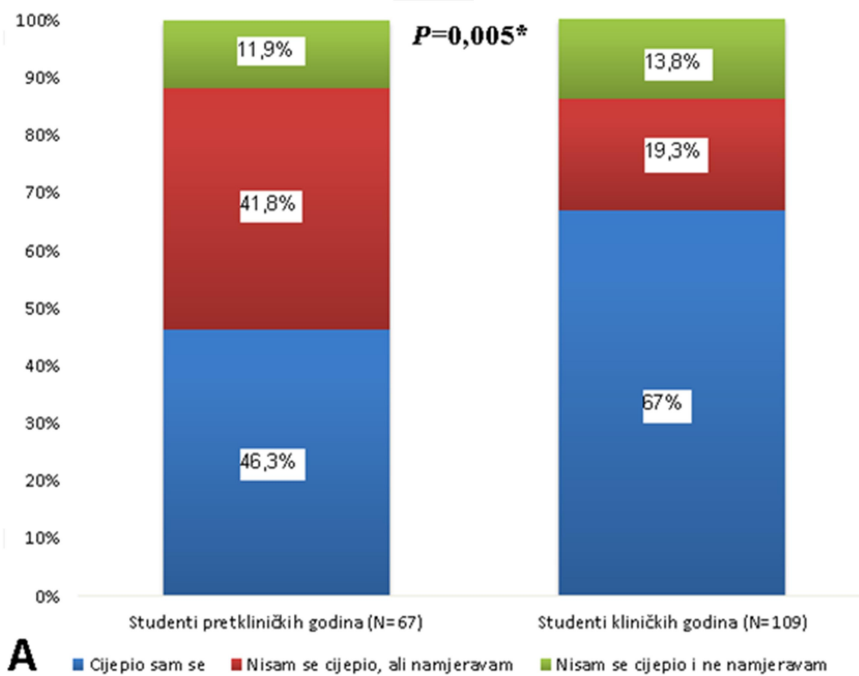
Protiv COVID-19 bolesti cijepljena su 104 (59,1%) studenta (jednom ili objema dozama) te ih se 49 (27,8%) namjerava cijepiti, a 23 (13,1%) nema se namjeru cijepiti. Protiv COVID-19 bolesti cijepljeno je jednom ili objema dozama 60 (60%) liječnika, 29 (29%) ih se namjerava cijepiti, a 11 (11%) ih nema namjeru cijepiti se (Slika 3).



Slika 3. Kategorije procijepljenosti studenata nasuprot liječnika obiteljske medicine
* hi-kvadrat test

Od studenta kliničkih godina studija (četvrta, peta ili šesta godina), 73 (67%) su cijepljena, dok od studenta s pretkliničkih godina (prva, druga ili treća godina) samo 31 (46,3%) su cijepljeni. Namjeru za cijepljenjem izrazio je 21 (19,3%) student s kliničkih godina studija i 28 (41,8%) studenata s pretkliničkih godina studija. Postoji statistički značajna razlika u procijepljenosti između studenata na pretkliničkim i kliničkim godinama studija ($P=0,005$) (Slika 4.A).

Cijepljenih specijalista obiteljske medicine ima 15 (60%), namjeru o cijepljenju ima njih 10 (40%) te nema specijalista koji nemaju namjeru cijepiti se (Slika 2.B). Između procijepljenosti doktora medicine i specijalista obiteljske medicine nije utvrđena statistički značajna razlika ($P=0,072$) (Slika 4.B).

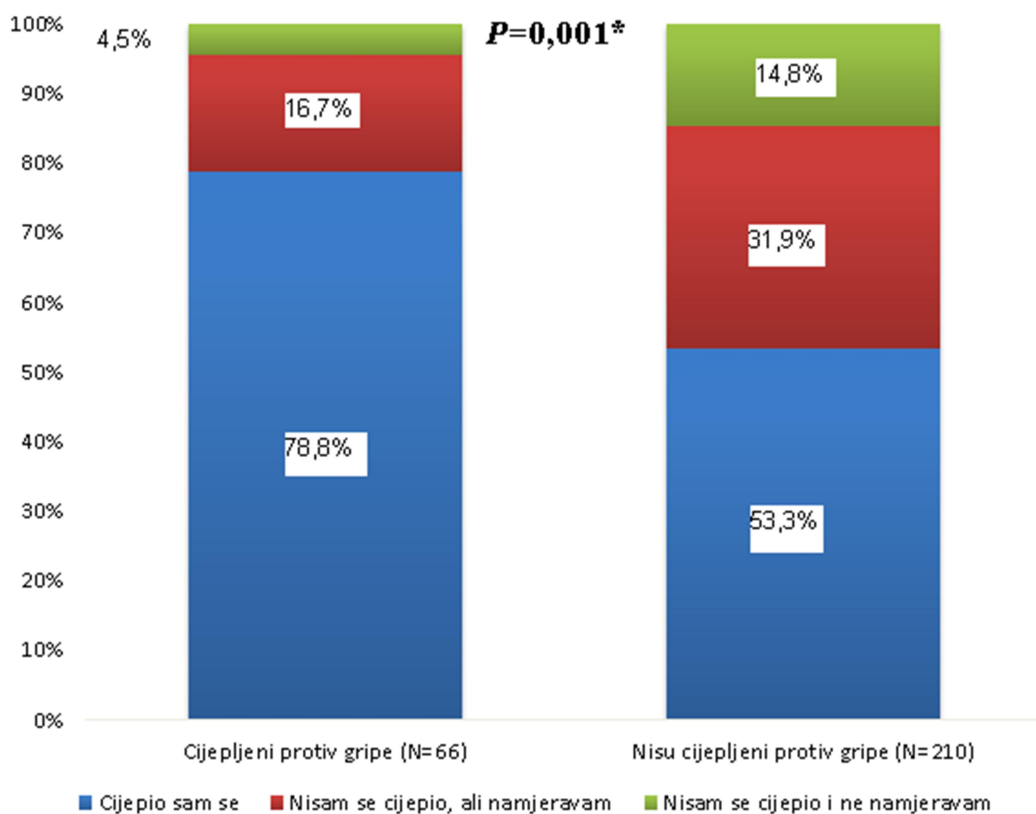


Slika 4. Kategorizacija po procijepljenosti studenata pretkliničkih godina naspram studentima kliničkih godina (A) i doktora obiteljske medicine naspram specijalista obiteljske medicine (B)

* hi-kvadrat test

† Fisherov egzaktni test

Od ukupne ispitivane populacije 66 osoba cijepilo se protiv gripe ove ili prethodnih sezona te je 52 (78,8%) njih cijepljeno i protiv COVID-19 bolesti, 11 (16,7%) ih se namjerava cijepiti, a 3 (4,5%) ih nema namjeru cijepiti se protiv COVID-19 bolesti. 210 osoba od ukupne ispitivane populacije nije se cijepilo protiv gripe, ali se 112 (53,3%) njih cijepilo protiv COVID-19 bolesti, 67 (31,9%) ih se nije cijepilo, ali ima namjeru, a 31 (14,8%) osoba se niti ne namjerava cijepiti protiv COVID-19 bolesti. Značajno više ($P=0,001$) osoba koje su se cijepile protiv gripe, cijepljene su i protiv COVID-19 bolesti u odnosu na osobe koje nisu cijepljene protiv gripe (Slika 5).



Slika 5. Kategorizacija po procijepljenosti između ispitanika koji su se cijepili protiv gripe i ostalih ispitanika

* hi-kvadrat test

Protiv gripe, ove ili prethodnih sezona, cijepljeno je 20 (11,4%) studenata te 46 (46%) liječnika te je statistički značajno više ($P<0,001$) liječnika cijepljeno protiv gripe u odnosu na studente.

5. RASPRAVA

Cijepljenje, kao metoda prevencije zaraznih bolesti, jedan je od najvažnijih otkrića u povijesti medicine te je uvođenjem sustavnog cijepljenja spašeno više života nego ijednom drugom medicinskom intervencijom, a određene su bolesti uspješno eliminirane ili eradikirane (2, 10). Pojavom nove koronavirusne bolesti COVID -19 nužno je bilo proizvesti adekvatno cjepivo kako bi se postigla prevencija bolesti i spriječio daljnje širenje zaraze (38). U ovom istraživanju ispitivani su stavovi i načini informiranja studenata medicine i liječnika obiteljske medicine o COVID-19 bolesti i cijepljenju protiv iste te procijepljenosti navedene populacije.

Liječnici i studenti bili su usuglašeni u svojim stavovima o korisnosti i sigurnosti cijepljenja. Mogući je razlog za to visoka kvaliteta medicinske naobrazbe studenata, odnosno izloženost visokokvalitetnim informacijama u procesu izobrazbe liječnika. Međutim, zanimljivo je da značajno više studenata u odnosu na liječnike smatra da su stekli dovoljno informacija o COVID-19 bolesti ($P=0,040$), što također ide u prilog visoke kvalitete nastave na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Unatoč tome, značajno više liječnika smatra da su stekli dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19 bolesti ($P<0,001$) te više liječnika ima pozitivan stav o svim cjepivima protiv COVID-19 bolesti ($P=0,038$). U istraživanju koje su proveli Lucia i suradnici na 168 studenata medicine u SAD-u, utvrđeno je da iako gotovo svi ispitani studenti (>98%) smatraju razvoj cjepiva protiv COVID-19 bolesti važnim za sprječavanje širenja bolesti, 53% studenata bili bi spremi sudjelovati u kliničkom ispitivanju cjepiva, a 23% njih ne misli se cijepiti prije no što cjepivo odobri FDA (73). Također, utvrđeno je da se značajno više liječnika smatra sposobnima informirati populaciju o cjepivu protiv COVID-19 bolesti, ali i o COVID-19 bolesti. Mogući je uzrok takvim stavovima liječnika to što i u svakodnevnom poslu svojim pacijentima približuju zdravstvene informacije, a studenti, iako vjerojatno imaju veće teorijsko znanje, nemaju dovoljno praktičnog iskustva.

Liječnici obiteljske medicine izrazili su veću zabrinutost za osobno zdravlje u tijeku pandemije COVID-19 bolesti. Vjerojatno je razlog tome što su studenti, pogotovo na pretkliničkim godinama studija, u prosjeku mlađi i u manjem doticaju s bolesnicima, pogotovo u tijeku pandemije kad je kontakt nastava smanjena na minimum. U istraživanju Dragun i suradnika, provedenog nad 1326 studenata medicine i učenika gimnazija u vremenu prije COVID-19 pandemije te 531 studenata medicine i učenika gimnazija tijekom COVID-19 pandemije u Splitu, studenti medicine vlastito zdravlje ocijenili su veoma visokim, jednako kao i u vrijeme prije COVID-19 pandemije (37).

Liječnici obiteljske medicine zadovoljniji su organizacijom cijepljenja u odnosu na studente ($P=0,006$). Vjerojatno je razlog tomu uključenost obiteljskih liječnika u cijepljenje pacijenata. Zadovoljstvo u provedbi epidemioloških mjera nije se razlikovalo između studenata i liječnika.

Među ispitivanim studentima, studenti kliničkih godina bili su spremniji na cijepljenje protiv COVID-19 bolesti te je značajno više njih već cijepljeno protiv iste, dok se više studenata pretkliničkih godina tek namjerava cijepiti ($P=0,005$). U prethodno spomenutom istraživanju Lucia i suradnika utvrđeno je da su studenti kliničkih godina bili spremniji na sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima cjepiva protiv COVID-19 bolesti (73), ali u istraživanju koje su proveli Tavolacci i suradnici nad skoro 30 000 studenata, u koje su bili uključeni i studenti medicine, do 25 godina u Francuskoj, razlika u oklijevanju ili odbijanju cjepiva protiv COVID-19 bolesti nije pronađena između studenata na nižim i višim godinama studiranja te je pronađeno da su studenti medicine bili najspremniji cijepiti se (74). Vjerojatno su studenti kliničkih godina spremniji cijepiti se protiv COVID-19 bolesti, jer više vremena provode s bolesnicima pa samim time imaju i veću šansu da obole i/ili da prenose bolest.

U istraživanju je dokazano da je procijepljenost protiv COVID-19 bolesti među ispitanicima, bilo liječnicima, bilo studentima, koji su cijepljeni protiv gripe ove ili prethodnih sezona bila veća u odnosu na one koji se nikada nisu cijepili protiv gripe ($P=0,001$). Isto je dokazano i u istraživanju El-Elimat i suradnika u kojem je sudjelovalo 3100 ispitanika iz Jordana te je pronađena pozitivna korelacija između cijepljenja protiv gripe i prihvatanja cjepiva protiv COVID-19 bolesti (75). Značajno više liječnika obiteljske medicine cijepljeno je protiv gripe u odnosu na studente ($P<0,001$). Razlozi za veću procijepljenost liječnika protiv gripe mogli bi uključivati veću izloženost liječnika bolesnicima i moguće reperkusije oboljenja na njihovu radnu djelatnost.

Ograničenja provedenog istraživanja uključuju neravnomjeran odnos ispitanika između studenata i liječnika, pri čemu je studenata bilo 76% više nego liječnika. Zbog presječnog tipa istraživanja nemoguće je bilo odrediti uzročnu povezanost među rezultatima. Moguće je da su ispitivane razlike u stavovima između studenata i liječnika i veće od prikazanih jer je većina ispitivanih liječnika bila mlađa od 30 godina, pri čemu stavovi iskusnijih liječnika nisu došli do izražaja. Također, nereprezentativan uzorak studenata mogao je utjecati na konačne rezultate s obzirom da je većina ispitivanih studentata pohađala završnu godinu fakulteta te je očekivano da će njihovi stavovi biti sličniji liječnicima u odnosu na studente s prethodnih, pogotovo pretkliničkih godina.

6. ZAKLJUČCI

1. Stavovi studenata medicine i liječnika obiteljske medicine o cijepljenju i cjepivima općenito ne razlikuju se značajno.
2. Nema razlike u procijepljenosti protiv COVID-19 bolesti između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine.
3. Udio studenata medicine koji smatraju da su na fakultetu/dodatnoj edukaciji stekli dovoljno informacija o COVID-19 bolesti veći je od udjela liječnika koji smatraju da su na radnom mjestu/dodatnoj edukaciji stekli dovoljno informacija o COVID-19 bolesti.
4. Udio liječnika obiteljske medicine koji smatraju da su na radnom mjestu/dodatnoj edukaciji stekli dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19 bolesti veći je od udjela studenata koji smatraju da su na fakultetu/dodatnoj edukaciji stekli dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19 bolesti.
5. Udio liječnika obiteljske medicine koji imaju pozitivan stav o svim cjepivima protiv COVID-19 bolesti veći je od udjela studenata.
6. Značajno više liječnika obiteljske medicine izrazilo je zabrinutost za vlastito zdravlje u tijeku pandemije u odnosu na studente medicine.
7. Većina studenata i liječnika smatra kako je organizacija i provedba cijepljenja u njihovoj sredini adekvatna. Liječnici obiteljske medicine zadovoljniji su organizacijom i provedbom cijepljenja od studenata medicine.
8. Studenti kliničkih godina značajno više su cijepljeni protiv COVID-19 bolesti nego studenti pretkliničkih godina, ali namjeru o cijepljenju protiv COVID-19 bolesti ima značajno više studenata pretkliničkih godina u odnosu na studente kliničkih godina.
9. Udio liječnika koji su se cijepili protiv gripe značajno je veći od udjela studenata. Ispitanici cijepljeni protiv gripe ove ili bilo koje od prethodnih sezona bili su spremniji i na cijepljenje protiv COVID-19 bolesti.

7. LITERATURA

1. PNAS [Internet]. Washington, DC: PNAS; 2014. History of vaccination [citirano 22. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.pnas.org/content/111/34/12283>.
2. Richter D. Cijepljenje (aktivna imunizacija). U: Mardešić D i sur., urednici. Pedijatrija. Osmo izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 553-74
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Osnove imunologije. Peto izdanje. Split: Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet; 2016. 187-88 str.
4. Zepp F. Principles of Vaccination. *Methods Mol Biol.* 2016;1403:57-84.
5. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med.* 2005;11:5-11.
6. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:889-93.
7. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B i sur. Vaccine development: from concept to early clinical testing. *Vaccine.* 2016;34:6655-64
8. Plotkin SA. Vaccines: the fourth century. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16:1709-19.
9. Zarei AE, Almehdar HA, Redwan EM. Hib Vaccines: past, present, and future perspectives. *J Immunol Res.* 2016;2016:7203587.
10. Jolley D, Douglas KM. The effects of anti-vaccine conspiracy theories on vaccination intentions. *PLoS One.* 2014;9:e89177.
11. Shukla VV, Shah RC. Vaccinations in primary care. *Indian J Pediatr.* 2018;85:1118-27.
12. Gualano MR, Olivero E, Voglino G, Corezzi M, Rossello P, Vicentini C i sur. Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:918-31.
13. Gavi, the Vaccine Alliance [Internet]. Geneva: Gavi; 2021. About our alliance [citirano 27. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.gavi.org/our-alliance/about>.
14. Gavi, the Vaccine Alliance [Internet]. Geneva: Gavi; 2021. Facts and figures [citirano 27. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.gavi.org/programmes-impact/our-impact/facts-and-figures>.
15. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ.* 1998;76:22-5.
16. Meyer H, Ehmann R, Smith GL. Smallpox in the post-eradication era. *Viruses.* 2020;12:E138.
17. WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Poliomyelitis [citirano 28. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>.
18. Tournier JN, Kononchik J. Virus eradication and synthetic biology: changes with SARS-CoV-2. *Viruses.* 2021;13:569.

19. WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Measles [citirano 28. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>.
20. Breman JG, de Quadros CA, Dowdle WR, Foege WH, Henderson DA, John TJ i sur. The role of research in viral disease eradication and elimination programs: lessons for malaria eradication. *PLoS Med.* 2011;8:e1000405.
21. Goodson JL, Alexander JP, Linkins RW, Orenstein WA. Measles and rubella elimination: learning from polio eradication and moving forward with a diagonal approach. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:1203-16.
22. WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Rubella [citirano 28. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella>.
23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019. Oboljeli od ospica 2019. godine u Hrvatskoj na dan 8.11.2019. [citirano 28. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/oboljeli-od-ospica-2019-godine-u-hrvatskoj-na-dan-8-11-2019/>.
24. WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Measles and rubella elimination country profile Croatia [citirano 28. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338187/WHO-EURO-2020-1416-41166-55974-eng.pdf>
25. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y i sur. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health.* 2018;6:e744-e757.
26. Fekete M, Pako J, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations. *J Thorac Dis.* 2020;12:4233-42.
27. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. Trogodišnji program obveznog cijepljenja [citirano 29. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/07/TROGODI%C5%A0NJI-PROGRAM-OBVEZNOG-CIJEPLJENJA.pdf>.
28. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Provedbeni program obveznog cijepljenja u 2021 [citirano 29. Lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Provedbeni_program_obveznog_cijepljenja_u_2021.pdf.

29. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. Trogodišnji program imunizacije [citirano 29. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/07/TROGODI%C5%A0NJI-PROGRAM_IMUNIZACIJA.pdf.
30. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Izmjene i dopune trogodišnjeg programa imunizacije [citirano 29. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/01/Izmjene_i_dopune_Trogodisnjeg_programa_imunizacije_2019_2021.pdf.
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Provedbeni program imunizacije [citirano 29. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Provedbeni_program_imunizacije_u_2021.pdf.
32. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
33. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
34. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS i sur. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33:e00028-20.
35. Abduljalil JM, Abduljalil BM. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Microbes New Infect.* 2020;35:100672.
36. De P, Chakraborty I, Karna B, Mazumder N. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2021;898:173977.
37. Dragun R, Veček NN, Marendić M, Pribisalić A, Đivić G, Cena H i sur. Have lifestyle habits and psychological well-being changed among adolescents and medical students due to COVID-19 lockdown in Croatia. *Nutrients.* 2020;13:E97
38. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses.* 2021;13:202.
39. Worldometer[Internet]. Dover, Delaware: Worldometers; 2021. Coronavirus [citirano 9. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
40. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A i sur. Risk factors for COVID-19. *Infez Med.* 2020;28:469-74.

41. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q i sur. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic Options. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e00187-20.
42. Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S i surl. The most recent SARS-CoV-2 mutations and their subsequent viral variants. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;doi:10.1016/j.cytogfr.2021.06.001
43. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26:450-2.
44. Esmailzadeh, A, Elahi, R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: A clinically updated overview. *J Cell Physiol.* 2021; 236: 2519– 2543.
45. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23:e3303.
46. WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Coronavirus [citirano 10. srpnja 2021.]. Dostupno na: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 simptomi.
47. Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e44.
48. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, i sur. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866:165878.
49. Voto C, Berkner P, Brenner C. Overview of the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2 for clinicians: a comprehensive literature review. *Cureus.* 2020;12:e10357.
50. Hrvatsko društvo za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora [Internet]. Zagreb: Hrvatsko društvo za infektivne bolesti; 2020. 2. izmjena preporuka za kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19 [citirano 16. srpnja 2021.]. Dostupno na: https://hdib.hr/wp-content/uploads/2020/09/2.-IZMJENA-PREPORUKA-ZA-KLINIC%CC%8CKO-ZBRINJAVANJE-PACIJENATA-S-COVID-19-31.08_.pdf
51. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:1-25.
52. Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23:14.
53. Haynes BF. A new vaccine to battle covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:470-1.

54. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 2021;397:72-4.
55. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, i sur. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1423-37.
56. Pfizer [Internet]. New York: Pfizer Inc.; 2020. Biontech and pfizer announce regulatory approval from german authority paul-ehrlich-institut to commence first clinical trial of covid-19 vaccine candidates [citirano 13. srpnja 2021.]. Dostupno na: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/biontech_and_pfizer_announce_regulatory_approval_from_german_authority_paul_ehrlich_institut_to_commence_first_clinical_trial_of_covid_19_vaccine_candidates
57. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Cijepljenje od 12 godina [citirano 13. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/cijepljenje-od-12-godina/>.
58. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, i sur. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.
59. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, i sur. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Moderna COVID-19 vaccine - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1653-6.
60. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, i sur. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111.
61. AstraZeneca [Internet]. Cambridge: AstraZeneca; 2021. AstraZeneca COVID-19 vaccine authorised for emergency use by the World Health Organization [citirano 13. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-covid-19-vaccine-authorised-for-emergency-use-by-the-world-health-organization.html>.
62. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, i sur. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021;397:881-91.

63. Johnson & Johnson [Internet]. New Brunswick, New Jersey: Johnson & Johnson; 2021. Johnson & Johnson COVID-19 vaccine authorized by U.S. FDA for emergency use - first single-shot vaccine in fight against global pandemic [citirano 13. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-use-first-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
64. COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. Beerse: Janssen Pharmaceuticals; 2021. Sažetak opisa svojstava lijeka [citirano 13. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/EMEA/SMPC/EMEA-PL-0148.pdf?tracked>
65. Vaccine Centre. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. London; Vaccine Centre: 2021 [citirano 13. Srpnja 2021.]. Dostupno na: [https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/..](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/)
66. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. Cijepljeno je 45 posto odraslog stanovništva! [citirano 13. srpnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/cijepljeno-je-45-posto-odraslog-stanovnistva/.](https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/cijepljeno-je-45-posto-odraslog-stanovnistva/)
67. Martin LR, Petrie KJ. Understanding the dimensions of anti-vaccination attitudes: the vaccination attitudes examination (VAX) Scale. *Ann Behav Med.* 2017;51:652-60.
68. Jolley D, Douglas KM. The effects of anti-vaccine conspiracy theories on vaccination intentions. *PLoS One.* 2014;9:e89177.
69. Facciola A, Visalli G, Orlando A, Bertuccio MP, Spataro P, Squeri R, i sur. Vaccine hesitancy: An overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J Public Health Res.* 2019;8:1436.
70. SteelFisher GK, Blendon RJ, Caporello H. An uncertain public - encouraging acceptance of COVID-19 vaccines. *N Engl J Med.* 2021;384:1483-7
71. Bubalo P. Stavovi i znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2019 [pristupljeno 14. srpnja 2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:939759>
72. Pierobon A, Kosanović Ličina ML. Stavovi studenata Zdravstvenog veleučilišta o cijepljenju. *J. appl. health sci.* 2021;7:93-101
73. Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students. *J Public Health (Oxf).* doi: 10.1093/pubmed/fdaa230
74. Tavalacci MP, Dechelotte P, Ladner J. COVID-19 vaccine acceptance, hesitancy, and resistancy among university students in France. *Vaccines (Basel).* 2021;9:654

75. El-Elimat T, AbuAlSamen MM, Almomani BA, Al-Sawalha NA, Alali FQ. Acceptance and attitudes toward COVID-19 vaccines: a cross-sectional study from Jordan. *PLoS one*. 2021;16:e0250555

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni cilj ovog istraživanja bilo je ispitati razlikuju li se stavovi o cijepljenju protiv COVID-19 bolesti između studenata medicine i liječnika obiteljske medicine u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Ispitanici i postupci: Provedeno je presječno istraživanje u kojem je sudjelovalo 176 studenata medicine i 100 liječnika obiteljske medicine. Stavovi i ostale informacije od interesa prikupljeni su rješavanjem anketnog upitnika putem Google forms internetske aplikacije tijekom lipnja 2021. Korištena je peterostupanjska Likertova skala koja je sadržavala 27 tvrdnji. Prikupljeni podaci obrađeni su u programima STATISTICA 14 i Python.

Rezultati: Statistički značajno više studenata misli da su na fakultetu dovoljno informirani o COVID-19 bolesti, u odnosu na liječnike ($P=0,040$), dok statistički značajno više liječnika misli da su na radnom mjestu dovoljno informirani o cjepivima protiv COVID-19 bolesti ($P<0,001$). Pozitivan stav o svim cjepivima protiv COVID-19 bolesti ima statistički značajno više liječnika u odnosu na studente ($P=0,038$). Liječnici su izrazili veću zabrinutost za vlastito zdravlje u tijeku pandemije ($P<0,001$). Zadovoljstvo organiziranošću cijepljenja protiv COVID-19 bolesti statistički je značajno veće u liječnika nego studenata ($P=0,006$). Iako u procijepljenosti između studenata i liječnika nema statistički značajne razlike, ona je pronađena između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija ($P=0,005$). Udio cijepljenih veći je u studenata kliničkih godina (67%). Također, utvrđeno je, sa statistički značajnom razlikom da su ispitanici koji su cijepljeni protiv gripe spremniji i na cijepljenje protiv COVID-19 bolesti ($P=0,001$) te da se značajno više liječnika, nego studenata odlučilo na cijepljenje protiv gripe ove ili prethodnih sezona ($P<0,001$).

Zaključci: Studijom je pokazano da se stavovi između studenata i liječnika o cijepljenju općenito ne razlikuju, ali liječnici imaju pozitivniji stav prema cjepivima protiv COVID-19 bolesti. Osobe medicinske struke prvenstveno trebaju imati pozitivne stavove o cijepljenju protiv COVID-19 bolesti kako bi mogli biti primjer ostatku populacije.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Is there a difference in attitudes towards vaccination against COVID-19 between medical students and family medicine doctors in Split-Dalmatia County?

Objectives: The main aim of research was to find out are there any differences in attitudes towards vaccination against COVID-19.

Subjects and Methods: Cross-sectional research was conducted in which participated 176 medical students and 100 family medicine doctors. Attitudes and other data of interest was obtained through a survey questionnaire using Google Forms application. The research was conducted through July of year 2021. Data analysis was performed in STATISTICA 14 and Python.

Results: Significantly more students thought that they gained enough information about COVID-19, through school programs ($P=0.040$), while significantly more doctors thought that they gained enough information about COVID-19 vaccine in their work place ($P < 0.001$). Positive attitude towards all COVID-19 vaccines had significantly ($P=0.038$) more doctors than students. The family medicine doctors are more worried about their health in the times of global pandemic ($P < 0.001$). Significantly more doctors, than students, think that implemented organization of vaccination against COVID-19 was satisfactory ($P=0.006$). Although there is no statistically significant difference between students and doctors who have already gotten the COVID-19 vaccine, it was found between students of preclinical and clinical years of study ($P=0.005$). The proportion of vaccinated against COVID-19 is higher amongst students of clinical years of study (67%). Also, it was found, with a statistically significant difference that those who were vaccinated against flu are more willing to be vaccinated against COVID-19 ($P=0.001$) and that significantly more doctors, than students, decided to take flu vaccine this or previous seasons ($P < 0.001$).

Conclusions: This study showed that attitudes about vaccination in general did not differ between medical students and family medicine doctors, and those doctors have more positive attitude towards all COVID-19 vaccines. Medical professionals should primarily have positive attitudes about vaccination against COVID-19 in order to be an example to the rest of the population

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Mirna Tadić

Datum i mjesto rođenja: 18. srpnja 1996., Zagreb, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Trnsko 17 c, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

E – adresa: tadicland@gmail.com

OBRAZOVANJE

2002. – 2010. Osnovna škola Većeslava Holjevca, Zagreb

2010. – 2014. Prva gimnazija, Zagreb

2005. – 2015. Osnovna i srednja Glazbena škola Blagoja Berse, Zagreb, instrumentalist
klavirist

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

MATERINSKI JEZIK

hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

- engleski jezik (B2)
- francuski jezik (B1)

OSTALE AKTIVNOSTI

- demonstratorica na Katedri za Anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (ak. god. 2016./2017. – 2019./2020.)
- rad na punktu za cijepljenje protiv COVID-19 bolesti u Splitu (travanj 2021. – danas)
- vozačka dozvola B kategorije

11. PRILOG

Poštovana/i,

Molimo Vas da prihvatite sudjelovanje u ovom anonimnom anketnom istraživanju, koje se provodi u svrhu izrade diplomskog rada.

Ova anketa će procijeniti stavove i znanja o cijepljenu protiv COVID-19 bolesti studenata medicine i dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Ova anketa će procijeniti stavove i znanja o cijepljenu protiv COVID 19 bolesti doktora medicine i dentalne medicine zaposlenima u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije.

Vaše sudjelovanje u ovom istraživanju je u potpunosti dobrovoljno. Imate pravo prekinuti svoje sudjelovanje u bilo kojem trenutku bez kazne. Vaši odgovori će biti anonimni i dostupni samo voditeljima istraživanja. Ispunjavanje ove ankete će poslužiti kao Vaš pristanak na sudjelovanje u ovom istraživanju. Za ispunjavanje ankete će Vam trebati oko 10 minuta. Molimo anketu popunite samo jednom i odgovorite na sva pitanja. Za sva pitanja slobodno se javite na mail: dynodu@gmail.com ili tadicland@gmail.com

Hvala Vam na utrošenom vremenu i sudjelovanju!

1. Spol:

- 1) M
- 2) Ž

2. Dob: ____ (upisati godine)

3. Studij:

- 1) medicina
- 2) dentalna medicina

4. Godina studija:

- 1) prva godina
- 2) druga godina
- 3) treća godina
- 4) četvrta godina
- 5) peta godina
- 6) šesta godina

5. Jeste li ponavljač?:

- 1) da
- 2) ne

- 1. Spol:**
 - 1) M
 - 2) Ž
- 2. Dob:** ____ (upisati godine)
- 3. Skupina:**
 - 1) doktor medicine
 - 2) specijalist obiteljske medicine
 - 3) doktor dentalne medicine
- 4. Radna sredina:**
 - 1) grad
 - 2) selo
 - 3) otok
- 5. Koliko godina radnog staža imate kao doktor obiteljske/dentalne medicine:**
____ (upisati godine)
- 6. Bolujete li od kroničnih bolesti? Ako da, označite od kojih bolest bolujete:**
(moguće više odgovora)
 - 1) ne bolujem od kroničnih bolesti
 - 2) hipertenzija
 - 3) dijabetes
 - 4) astma
 - 5) KOPB
 - 6) autoimune bolesti
 - 7) zloćudne bolesti
 - 8) pretilost
 - 9) ostalo
- 7. Jeste li preboljeli infekciju COVID-19?:**
 - 1) da
 - 2) ne
- 8. Ako jeste, prije koliko mjeseci ste preboljeli infekciju COVID-19?**
_____ (upisati broj mjeseci)
- 9. Ako ste preboljeli COVID-19 infekciju, kakvu kliničku sliku ste imali?**
 - 1) bez simptoma
 - 2) laganu (nekomplikirana infekcija dišnog sustava i opći simptomi)
 - 3) srednje tešku (teži simptomi bolesti i/ili pneumonija)
 - 4) tešku (respiratorna insuficijencija/potrebna nadomjesna terapija kisikom)
- 10. Je li netko od Vaših ukućana prebolio COVID-19 infekciju?**
 - 1) da
 - 2) ne

- 11. Je li netko od članova Vaše obitelji, s kojima ne živite u istom kućanstvu prebolio COVID-19 infekciju?**
- 1) da
 - 2) ne
- 12. Smatrate li da spadate u rizičnu skupinu osoba koje su ugrožene COVID-19 infekcijom?:**
- 1) da
 - 2) ne
- 13. Smatrate li da netko od Vaših ukućana spada u rizičnu skupinu?:**
- 1) da
 - 2) ne
- 14. Smatrate li da netko od članova Vaše obitelji spada u rizičnu skupinu?:**
- 1) da
 - 2) ne
- 15. Cijepljen sam redovno po nacionalnom kalendaru:**
- 1) da
 - 2) ne
- 16. Cijepljen sam dodatno protiv: (moguće više odgovora)**
- 1) HPV
 - 2) pneumokok
 - 3) meningokok
 - 4) varicella zoster
 - 5) hepatitis B
 - 6) ostalo
- 17. Jeste li se cijepili protiv gripe ove sezone? (2020./2021.):**
- 1) da
 - 2) ne
- 18. Jeste li se cijepili protiv gripe prijašnjih godina?**
- 1) da
 - 2) ne
- 19. Ako se potvrdno odgovorili na prethodno pitanje, koliko puta ste se cijepili protiv gripe?**
- 1) manje od 3 puta
 - 2) 3-5 puta
 - 3) više od 5 puta
- 20. Je li se netko od Vaših ukućana ikad cijepio protiv gripe?**
- 1) da
 - 2) ne

- 21. Je li se netko od članova Vaše obitelji, s kojima ne živite u istom kućanstvu, ikad cijepio protiv gripe?**
- 1) da
 - 2) ne
- 22. Jeste li ikad potaknuli svoje ukućane, članove obitelji ili prijatelje na cijepljenje protiv gripe?**
- 1) da
 - 2) ne
- 23. Jeste li se cijepili protiv COVID-19 infekcije?:**
- 1) da, jednom dozom
 - 2) da, objema dozama
 - 3) ne, ali imam namjeru cijepiti se
 - 4) ne, ne namjeravam se cijepiti
- 24. Je li netko od Vaših ukućana cijepljen protiv COVID-19 infekcije?:**
- 1) da
 - 2) ne
- 25. Je li netko od članova Vaše obitelji, s kojima ne živite u istom kućanstvu, cijepljen protiv COVID-19 infekcije?:**
- 1) da
 - 2) ne
- 26. Jeste li Vi potaknuli i potičete li svoje ukućane, članove obitelji i prijatelje na cijepljenje protiv COVID-19 infekcije?**
- 1) da
 - 2) ne
- 27. Ako ste cijepljeni, koje cjepivo ste primili?:**
- 1) AstraZeneca
 - 2) Pfizer
 - 3) Moderna
 - 4) ostalo
 - 5) neznam
- 28. Ako ste cijepljeni, jeste li nakon cijepljenja imali nupojave? (moguće više odgovora)**
- 1) ne
 - 2) bol i otok ubodnog mjesta
 - 3) povišenu tjelesnu temperaturu
 - 4) glavobolju
 - 5) mialgiju i slabost
 - 6) ostalo

29. Ukoliko ste cijepljeni ili se imate namjeru cijepiti protiv COVID-19 infekcije, koji su Vaši razlozi? (Ako niste i ne želite se cijepiti preskočite ovo pitanje): (moguće više odgovora)

- 1) želim zaštititi sebe
- 2) želim zaštititi svoje bližnje
- 3) želim da se svakodnevni život vrati u normalu
- 4) cijepljen sam pod pritiskom kolega
- 5) bojim se COVID-19 infekcije
- 6) želim biti primjer ostatku populacije
- 7) želim pomoći stvaranju tzv. imuniteta krda
- 8) ostalo

30. Ukoliko niste cijepljeni i nemate se namjeru cijepiti protiv COVID-19 infekcije, koji su Vaši razlozi? (Ako ste cijepljeni ili se želite cijepiti preskočite ovo pitanje): (moguće više odgovora)

- 1) prebolio sam infekciju
- 2) zbog mogućih nuspojava
- 3) smatram da cjepivo nije dovoljno istraženo
- 4) smatram da mi infekcija COVID-19 ne predstavlja rizik
- 5) smatram da je COVID-19 bezazlena bolest
- 6) smatram da je prirodni imunitet pouzdaniji od cjepiva
- 7) nisam zadovoljan provedbom cijepljenja
- 8) nemam poseban razlog

31. Koliko često aktivno tražite nove informacije o COVID-19 bolesti?:

- 1) svakodnevno
- 2) barem jedanput tjedno
- 3) barem jedanput mjesečno
- 4) ne tražim nove informacije na vlastitu inicijativu

32. Koje izvore informacija o COVID-19 smatrate koristite?:

- (moguće više odgovora)
- 1) znanstveni članci i publikacije
 - 2) internetski portali i članci
 - 3) novinski članci i časopisi
 - 4) televizijske vijesti i programi
 - 5) društvene mreže
 - 6) iskustva vaših kolega
 - 7) ostalo

33. Koje izvore informacija o COVID-19 smatrate pouzdanima?: (moguće više odgovora)

- 1) znanstveni članci i publikacije
- 2) internetski portali i članci
- 3) novinski članci i časopisi
- 4) televizijske vijesti i programi
- 5) društvene mreže
- 6) iskustva vaših kolega

- 7) ostalo

34. Ocijenite navedene tvrdnje (1-u potpunosti se ne slažem, 2-djelomično se ne slažem, 3-niti se slažem, niti se ne slažem, 4-djelomično se slažem, 5-u potpunosti se slažem)

	u potpunosti se ne slažem	djelomično se ne slažem	niti se slažem, niti se ne slažem	djelomično se slažem	u potpunosti se slažem
1. Smatram da su cjepiva općenito korisna.	1	2	3	4	5
2. Smatram da su cjepiva općenito sigurna.	1	2	3	4	5
3. Smatram da cjepiva općenito imaju nizak rizik teških nuspojava.	1	2	3	4	5
4. Cijepio sam/cijepio bih svoju djecu redovnim cjepivima po nacionalnom kalendaru.	1	2	3	4	5
5. Smatram da sam na fakultetu/radnom mjestu/dodatnoj edukaciji stekao dovoljno informacija o COVID-19 infekciji.	1	2	3	4	5
6. Smatram da sam na fakultetu/radnom mjestu/dodatnoj edukaciji stekao dovoljno informacija o cjepivu protiv COVID-19 infekcije.	1	2	3	4	5
7. Osjećam se sposobnim informirati populaciju o COVID-19 infekciji i cjepivu protiv iste.	1	2	3	4	5
8. U doba pandemije sam zabrinut za svoje osobno zdravlje.	1	2	3	4	5
9. U doba pandemije sam zabrinut za zdravlje svoje obitelji i ukućana.	1	2	3	4	5
10. Imam pozitivan stav prema svim cjepivima protiv COVID-19 infekcije.	1	2	3	4	5
11. Imam negativan stav prema nekim cjepivima protiv COVID-19 infekcije.	1	2	3	4	5
12. Smatram da bi cijepljenje protiv COVID-19 infekcije trebalo biti obvezno za sve.	1	2	3	4	5
13. Smatram da bi protiv COVID-19 infekcije trebali biti cijepljeni samo pripadnici rizičnih	1	2	3	4	5

skupina.					
14. Smatram da se ljudi koji su preboljeli COVID-19 infekciju ne bi trebali cijepiti.	1	2	3	4	5
15. Cijepljenje protiv COVID-19 infekcije preporučio bih svojim bližnjima.	1	2	3	4	5
16. Cijepljenje protiv COVID-19 infekcije preporučio bih svojim pacijentima.	1	2	3	4	5
17. Smatram da cjepivo protiv COVID-19 infekcije ima previše nuspojava.	1	2	3	4	5
18. Strah me cijepiti se protiv COVID-19 infekcije.	1	2	3	4	5
19. Smatram da su nuspojave cjepiva gore od simptoma COVID-19 infekcije.	1	2	3	4	5
20. Cijepio bih se protiv COVID-19 infekcije i da sam prebolio samu bolest.	1	2	3	4	5
21. Smatram da mi cjepivo protiv COVID-19 infekcije ne može naškoditi.	1	2	3	4	5
22. Smatram da je imunitet stečen cjepivom protiv COVID-19 infekcije kratkotrajniji i nezadovoljavajuć u usporedbi s imunitetom nakon preboljele infekcije.	1	2	3	4	5
23. Smatram da je organizacija cijepljenja protiv COVID-19 infekcije u mojoj sredini dobro provedena.	1	2	3	4	5
24. Smatram da se pojedinac nakon cijepljenja protiv COVID-19 infekcije jednako treba pridržavati epidemioloških mjera kao i prije.	1	2	3	4	5
25. Smatram da bi epidemiološke mjere trebale biti blaže za one koji su se cijepili.	1	2	3	4	5
26. Pridržavat ću se epidemioloških mjera i kad se procijepi većina populacije.	1	2	3	4	5
27. Zadovoljan sam organizacijom i provedbom epidemioloških mjera.	1	2	3	4	5