

## Hripavac – klinika, dijagnostika, liječenje i profilaksa

### *Pertussis – Clinical Picture, Diagnosis, Therapy and Prevention*

**Ana Baće**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Hripavac (pertusis) klinički je i javno-zdravstveno važna visokokontagiozna akutna infekcija dišnog sustava koju uzrokuje gram-negativni pleomorfnu bacil *Bordetella pertussis* (BP), u tipičnim slučajevima obilježena intenzivnim iscrpljujućim kašljem kod dojenčadi i male djece, s razmjerno učestalim težim, potencijalno i fatalnim komplikacijama, koja i danas obvezuje stručnjake i širu javnost na stalan oprez. I u visokorazvijenim sredinama hripavac se ističe kao problem među preventibilnim dječjim zaraznim bolestima. Porastom procijepljenosti i smanjenjem cirkulacije *Bordetelle pertussis* (BP) dramatično opada ukupna pojavnost hripavca, ali rastu pojavnosti i epidemiološko značenje u male dojenčadi i odraslih osoba. Pojavnost hripavca u Hrvatskoj se kreće u zavidnom rasponu od 2,7 do 18,8 oboljelih na 100.000 stanovnika i procijepljenost od oko 90% kod primovakcinacije i revakcinacije. Ukupni letalitet od hripavca danas se procjenjuje na 0,1%, kod dojenčadi on doseže 0,5%-1%, a 75% umrlih su djeca mlađa od 12 mjeseci. Jedini poznati domaćin BP je čovjek. Hripavac se prenosi kapljičnim putem, kontagioznost mu kod osjetljivih osoba doseže i 100%, a kod kućnih kontakata 70-100%. Uz BP sindrom hripavca mogu izazvati i *Bordetella bronchiseptica*, adenovirusi, respiratorni sincicijski virus (RSV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* i drugi respiratorni virusi. Klinička slika infekcije *Bordetelom* znatno ovisi o dobi oboljelih, ranijoj infekciji ili imunizaciji, pasivno stečenim protutijelima i dopunskim čimbenicima, poput stupnja izloženosti, naslijeđenih i stečenih značajki oboljelih, genotipa *Bordetelle*. Može biti tipična ili atipična, specifična u nekim subpopulacijama (novorođenčad, dojenčad, trudnice, odrasle inficirane osobe). Zlatni standard etiološke dijagnoze ostaje dokaz BP kultivacijom, dokaz uzročnika iz nazofaringalnog sekreta direktnom imunofluorescencijom (DFA) i lančanom reakcijom polimerazom (PCR). U serološkoj dijagnostici rabi se imunoenzimski metoda - ELISA. Etiološka terapija obuhvaća makrolide, a nadopunjava se uz simptomatsku i suportivnu terapiju. Prevencija i profilaksa obuhvaćaju cijepljenje, izolaciju i kemoprofilaksu.

**Ključne riječi:** *Bordetella pertussis*, hripavac, epidemiološke osobitosti, klinička slika, dijagnoza, liječenje, prevencija, parapertusis

**Summary** Pertussis is a highly contagious acute respiratory infection caused by gram-negative pleomorphic bacillus *Bordetella pertussis* (BP). Typical cases include whooping cough in infants and young children, with relatively frequent severe and potentially fatal complications. In spite of great progress in its prevention and therapy, pertussis remains an infectious diseases requiring continuous caution. Even in highly developed countries, pertussis represents a problem among preventable childhood diseases. Although the incidence of pertussis is dramatically reduced by high vaccination rates and reduced BP circulation, its occurrence and epidemiologic role in young infants and adults is increasing. The actual incidence of pertussis is probably much higher than that officially declared. In Croatia, it reaches 2.7 - 18.8 cases /100 000 inhabitants, while the primo- and revaccination rate is about 90%. Total pertussis lethality rate reaches 0.1%, and 0.5% - 1% in infants. Children below 12 months of age account for 75% of death cases. Man is the only BP host. Pertussis is spread by droplet infection and its contagiousity in susceptible persons is almost 100%, while in in-house contacts it is 70-100%. Besides by BP, pertussis can be caused by *B. bronchiseptica*, adenoviruses, RSV, *M. pneumoniae*, *C. trachomatis* and other respiratory viruses. The clinical picture of a *Bordetella* infection largely depends on the patient age, previous infection or immunization, passively acquired antibodies and other factors (exposition rate, inherited and acquired patient characteristics, *Bordetella* genotype). It can be typical or atypical, and specific in some subpopulations (newborns, infants, pregnant women, infected adults). The cultivation of *B. pertussis* remains the gold standard for the etiologic diagnosis. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is frequently used. *B. pertussis* can be also directly detected in nasopharyngeal secretion by direct fluorescent antibody test (DFA) and polymerase chain reaction (PCR). The etiologic pertussis treatment includes macrolides. It is usually supplemented with symptomatic and supportive measures. Prevention and prophylaxis are based on immunization, chemoprophylaxis and isolation.

**Key words:** *Bordetella pertussis*, pertussis, epidemiologic features, clinical picture, diagnosis, treatment, prevention, parapertusis

Hripavac (pertusis) klinički je i javnozdravstveno važna visokokontagiozna akutna infekcija dišnog sustava koju uzrokuje gram-negativni pleomorfni bacil *Bordetella pertussis* (BP), u tipičnim slučajevima obilježena intenzivnim iscrpljujućim kašljem kod dojenčadi i male djece, s razmjerno učestalim težim, potencijalno i fatalnim komplikacijama, koja je i danas, unatoč neospornim velikim uspjesima na planu prevencije i liječenja, primjer zarazne bolesti koja epidemiološkim pomacima i kliničkim varijacijama obvezuje stručnjake i širu javnost na stalan oprez (1, 2).

I u visokorazvijenim sredinama hripavac se ističe kao problem među preventibilnim dječjim zaraznim bolestima zbog pobola dojenčadi, mogućnosti razvoja težih oblika bolesti, postojanja podložne, planom cijepjenja nezaštićene skupine dojenčadi mlađe od tri mjeseca, raznolikosti uzročnika i kliničke slike, epidemiološkog značenja netipičnih slučajeva u širenju bolesti te potrebe rane, pravodobne konzultacije liječničke službe (3).

## Epidemiologija

U zemljama s niskom procijepljenošću i izraženom cirkulacijom BP tipičan je prijenos s dojenčeta na dojenče. Porastom procijepljenosti i smanjenjem cirkulacije BP dramatično opada ukupna pojavnost hripavca, ali rastu pojavnost i epidemiološko značenje u male dojenčadi i odraslih osoba (4).

Stvarna pojavnost hripavca vjerojatno je znatno veća od one službeno iskazane. U Hrvatskoj se kreće u zavidnom rasponu od 2,7 do 18,8 oboljelih na 100.000 stanovnika godišnje, uz procijepljenost od oko 90% kod primovakcinacije i revakcinacije. U RH zabilježeno je ukupno 16 smrtnih slučajeva hripavca u razdoblju od 1971. do 2004. godine prema podacima Epidemiološke službe za zarazne bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Ukupni letalitet od hripavca se danas procjenjuje na 0,1%, kod dojenčadi on doseže 0,5%-1%, a 75% umrlih su djeca mlađa od 12 mjeseci (5-7).

## Patogeneza

Jedini poznati domaćin BP je čovjek. Hripavac se prenosi kapljičnim putem, kontagioznost mu kod osjetljivih osoba doseže i 100%, a kod kućnih kontakata 70-100%. Patogeneza hripavca obuhvaća udisanje aerosolnih kapljica koje sadržavaju BP, njihovo vezanje na trepetljikaste epitelne stanice dušnika i bronha, te djelovanje citotoksina koje uzrokuje paralizu trepetljika i gubitak cilijarnih stanica.

Čimbenici virulencije BP su površinske athezijske molekule (filamentni hemaglutinin, FHA; pertaktin, PRN; fimbrije ili pili, FIM; trahealni kolonizirajući faktor; aglutinogeni) i toksini (pertusisni toksin, PT; lipopolisaharid ili lipooligosaharid, LOS; termolabilni ili dermonekrotični toksin, TLT). PT dovodi do leukocitoze

i limfocitoze time što inhibira prolaz tih stanica kroz postkapilarne venule, a vjerojatno i interferira s normalnim mehanizmima kontrole kašlja uzrokujući perzistentni paroksizmalni kašalj i mjesecima nakon eliminacije BP prirodnim mehanizmima ili antibiotskom terapijom (8-10).

Kod hripavca se patoanatomski uočavaju upala dušnika i bronha s kongestijom i infiltracijom sluznice limfocitima i polimorfonuklearima. U lumenu bronha rano nastupaju limfoidna hiperplazija i nadovezana nekroza srednjeg i bazalnog sloja bronhalnog epitela. Zbog nakupljanja sluzavog sekreta mogu se javiti opstrukcije bronhiola, ponekad praćene atelektazama i emfizemom. Ponekad nastupaju bronhopneumonije s nekrozom i deskvamacijom površinskog epitelnog sloja manjih bronha. Promjene mogu nastupiti i u jetri i mozgu; u mozgu se nalaze, vjerojatno kao posljedica anoksije, mikroskopska ili opsežnija krvarenja te kortikalna atrofija (11, 12).

Pored humoralnog, nakon infekcije s BP usljeđuje i celularni imunosni odgovor ubrzo nakon infekcije kao referentna indukcija T-pomoćnih stanica na PT, FHA i pertaktin. Uloga T-stanica u trajnijem imunitetu još nije razjašnjena. Između infekcija BP i *B. paraptusis* (BPP) ne postoji križni imunitet. Čini se da je imunost stečena cijepljenjem cjelostaničnim cjepivom tipa kao i ona nakon prirodno preboljele infekcije s BP, posredovana tipom T1-stanica, dok je imunost nakon cijepjenja bestaničnim cjepivima mnogo složenija.

## Klinička slika

Klinička slika infekcije bordetelom znatno ovisi o dobi oboljelih, ranijoj infekciji ili imunizaciji, pasivno stečenim protutijelima i dopunskim čimbenicima poput stupnja izloženosti, naslijeđenih i stečenih značajki oboljelih, genotipa bordetele. Može biti tipična ili atipična, specifična u nekim subpopulacijama (novorođenčad, dojenčad, trudnice, odrasle osobe). Klasičan oblik hripavca najčešće se javlja kao primarna infekcija neimunizirane djece u dobi od 1 do 10 godina, nakon inkubacije od 7 do 21 dana, najčešće od 7 do 10 dana. Prosječno je trajanje bolesti 6-8 (-10) tjedana i obuhvaća tri stadija - kataralni, paroksizmalni i rekonvalescentni (13).

Kataralni stadij započinje iscjetkom iz nosa, suženjem i blagim kašljem, nalik običnoj prehladi, uz normalnu ili neznatno povišenu temperaturu. Obično traje 1 do 2 tjedna uz jačanje kašlja, pogotovo noću, ali se na hripavac najčešće i ne pomišlja dok ne nastupi najkarakterističniji, paroksizmalni stadij bolesti. Tada kašalj nastupa u uzastopnim napadima od 5, 10, 15 ili čak i više snažnih iskašljaja u brzom slijedu nakon intenzivnoga početnog udisaja. Tijekom paroksizma lice bolesnika pocrveni i postane cijanotično i podbuhlo uz izbuljene oči, suženje, otvorena usta s isplaženim jezikom i prepunjenim vratnim venama, uz povraćanje ili/i izbacivanje ljepljive sluzi i moguću pojavu krvarenja

na koži lica, bjeloočnicama, plućima ili mozgu. Na napadaj kašlja nadovezuje se mirna faza promjenjivog trajanja. Paroksizmi kašlja mogu se javiti nekoliko puta na sat, i danju i noću.

Paroksizmalni stadij obično traje 2 do 4 tjedna i na njega se nadovezuje rekonvalescentni stadij koji traje 1 do 2 tjedna i tijekom kojeg učestalost i intenzitet kašlja, hripanja i povraćanja jenjavaju te postaju podnošljiviji za bolesnika.

**Atipičan hripavac** javlja se najčešće u novorođenčadi, dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, nepotpuno cijepljene djece i odraslih. Važan je jer predstavlja nekontrolirani, najčešće neprepoznati izvor bolesti.

**Novorođenački hripavac** je prije uvođenja cijepljenja bio izrazito rijedak, vjerojatno stoga što su majke mahom prebolijevale hripavac u djetinjstvu te stečeni imunitet prenosile na plod. Uz majke izvor mu mogu biti i starija djeca i odrasli, a može nastupiti i kao hospitalna infekcija ili nakon rođenja u rodilištu.

Klinički dominiraju epizode apneje, cijanoze i bradikardije. Čest je radiološki nalaz perihilarnih infiltrata i atelektaza s kompenzatornom hiperinflacijom. Nerijetko je tok bolesti protrahiran, praćen virusnim ili bakterijskim koinfekcijama ili superinfekcijama (RSV, CMV, *C. trachomatis*, pneumokok, gram-negativni mikroorganizmi bolničkog okruženja). Prematuritet mu povećava rizik od komplikacija i smrtnog ishoda (14).

**Dojenački hripavac** je specifičan problem, jer mu klinička slika ovisi o dobi, procijepljenosti i prisutnosti transplacentarno stečenih protutijela. U dobi do šest mjeseci može proteći s tipičnim kašljem ili bez njega, uz cijanozu i tipičnu apneju te iscrpljenost koja nastupa nakon napadaja kašlja. Uz bradikardiju i hipotenziju, primijećene su tvrdokorne hipoglikemije. Moguće su i pojave konvulzija, poremećaji ritma disanja, asfiksija i srčani arrest.

Komplikacije dojenačkog hripavca mogu biti u dišnom sustavu (pneumonija, pneumotoraks, pneumomediastinum, bronhiektazije, otitis), neurološke (konvulzije, subarahnoidalno krvarenje, encefalopatija, kortikalna atrofija), probavne (teškoće pri hranjenju, povraćanje) te ostale: poremećaj elektrolita i acidobaznog statusa, dehidracija, pad tjelesne mase, pojava hernija, prolaps rektuma, supkonjunktivalna krvarenja kao posljedica porasta venskog tlaka pri kašlju. Pneumonije se javljaju u 22%, konvulzije u 3%, a encefalopatija u 1% oboljele novorođenčadi i dojenčadi. Oporavak kod dojenačkog hripavca može biti dug i mukotrpan ("stodnevni kašalj"). Radiografski se mogu javiti perihilarni plućni infiltrati, a u krvnom razmazu obično je nazočna leukocitoza (30–60 i više od  $100 \times 10^9/L$ ) uz apsolutnu limfocitozu (15).

**Hripavac u adolescenata i odraslih** bio je rijetkost u periodu prije uvođenja aktivne imunizacije. Hripavac među odraslima opaža se sve češće: 1/1000 adolescenata i odraslih godišnje ili 12% do 25% osoba s akutnom bolesti koja se manifestira kašljem u trajanju od 1 do 2 tjedna ima dokazanu BP infekciju.

Adolescenti i odrasli su neizbježni izvor hripavca za najmlađu neimuniziranu populaciju. Prevladavaju atipični oblici. Najčešći znak je dugotrajni tvrdokorni kašalj koji obično navodi na pogrešnu dijagnozu bronhitisa. Klinička slika u pravilu je blaža od one kod djece, ali su trajanje bolesti i moguće komplikacije podudarni. Najčešće komplikacije su otitis media i pneumonija, lom rebra i inkontinencija (16 - 18).

## Komplikacije

Od najčešćih komplikacija hripavca u dojenčadi treba izdvojiti pneumoniju (učestalost 5,5% - 22%), apneju (2,2%), kardiorespiratornu insuficijenciju (0,4%), konvulzije (1,9%), encefalopatije (0,3 - 0,9%), atelektaze (3,0%), hernije (0,4%), gubitak težine (1,3%) i smrtni ishod (0,8%). Porast temperature i faringitis nisu karakteristični za hripavac pa pri pojavi tih znakova treba tražiti njihov uzrok (15).

**Pertusisna encefalopatija** je najteža komplikacija hripavca, a javlja se u 0,3-0,9% oboljelih. Obuhvaća cerebralne manifestacije u toku hripavca te generalizirane konvulzije, poremećaje svijesti sve do kome, fokalne ispade, paralize kranijalnih živaca, hemipareze, nistagmus, smetnje artikulacije, sljepoću i gluhoću. Patoanatomske promjene su edem i cijanoza mozga, petehijalna krvarenja i degenerativne promjene živčanih stanica, a katkada se mogu registrirati i perivaskularni infiltrati limfocita. U tome sudjeluju i hemodinamske i cirkulatorne promjene uzrokovane promjenama tlaka u venskom sustavu za vrijeme kašlja (19).

Klinički najteže i prognostički najlošije encefalopatije su one koje se manifestiraju epileptičkim statusom, neovisno o paroksizmu kašlja, uz uredne laboratorijske parametre. Vrlo su rezistentne na antikonvulzivnu terapiju. Pravi uzrok encefalopatije nije poznat, ali je najvjerojatnije posljedica zajedničkog djelovanja hipoksije, ugrožene cerebralne perfuzije i toksičnog učinka PT na neurone.

## Parapertusis

Bolest je klinički i epidemiološki vrlo slična hripavcu. Uzrokuje ga *Bordetella parapertussis* (BPP) koju su P. Kendrick i G. Eldering izolirali 1937. godine. Kliničke manifestacije ove bolesti su u pravilu nešto blaže nego kod pertusisa. Ovo se saznanje pripisuje činjenici da BPP ne posjeduje PT niti drugi toksin sličnog učinka. Infekcija s BPP u više od 40% bolesnika ima simptome bronhitisa, a nekoliko recentnih studija jasno pokazuje da se klinički ne može razlikovati od infekcije s BP. U patogenezi kašlja ne sudjeluje isključivo PT kako se prije mislilo. Teški pa čak i fatalni slučajevi bolesti rijetko su opisani. Neki od bolesnika imaju visoku leukocitozu s limfocitozom i mogu reprezentirati dvojni infekciju s BP. U djece s HIV-infekcijom parapertusis može imati težak tok sa pneumonijom i pneumotoraksom, a laboratorijski znakovi HIV-infekcije su u pogoršanju.

Parapertusis može zahvatiti vrlo malu djecu i odrasle, a kao i kod hripavca klinička slika može biti atipična do one s tipičnim paroksizmalnim napadajima kašlja. Bolest uzrokovana BPP-om potiče stvaranje serumskih protutijela klase IgG za FHA i pertaktin sličnog intenziteta kao i BP, ali ne potiče stvaranje serumskih protutijela protiv PT (20).

Sigurna dijagnoza može se postaviti samo na temelju mikrobiološkog nalaza u početku bolesti, izolacijom, PCR-metodom i/ili serološkim nalazom u kasnijoj fazi bolesti, imunoenzimskom metodom ELISE. Ova metoda se danas upotrebljava s pročišćenim antigenima BP (PT, FHA, pertaktin). Signifikantni porast FHA-protutijela IgG-klase bez porasta PT-protutijela IgG, IgM, IgA-klase smatra se pozitivnim nalazom infekcije BPP-om (21).

Antimikrobna i ostala farmakološka i suportivna terapija jednake su onoj kod hripavca. U nekim zemljama je cijepljenje protiv parapertusisa postalo sastavni dio DTP cijepljenja pri čemu je standardno trovalentno cjepivo prošireno na četverovalentno DTPP – cjepivo s toksoidima difterije i tetanusa.

## Sindrom hripavca

Uzročnici hripavca poglavito su BP i BPP, a 95% bolesti uzrokuje BP. U rijetkim slučajevima kod ljudi oboljelih od hripavca izolirana je *B. bronchiseptica*. Kod djece sa sindromom hripavca izoliraju se katkad i adenovirusi, respiratorni sincicijski virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* i drugi respiratorni uzročnici. Za točnu etiološku dijagnostiku potrebno je dokazati virusnu ili drugu infekciju, moguću koinfekciju s BP-om ili BPP-om. Moguće su miješane infekcije kod kojih klasične simptome uzrokuje ipak infekcija BP-om, a ne infekcija isključivo respiratornim virusima. Kod mlađe dojenčadi koinfekcija može dovesti do težeg oblika bolesti. *Chlamydia trachomatis* može izazvati bolest nalik hripavcu, premda su opisane koinfekcije istodobno s BP-om i RSV-om. Ishod bolesti i liječenje ovise o dobi djeteta i brzini dijagnostike i adekvatnoj suportivnoj i specifičnoj terapiji.

## Diferencijalna dijagnoza

U kataralnom stadiju hripavca diferencijalnodijagnostički u obzir dolaze akutni i subakutni katar gornjih dišnih putova virusne etiologije (adenovirusi, respiratorni sincicijski virus, virus parainfluence), astmatični bronhitis i intersticijska upala pluća (*Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis jirovecii* i *Mycoplasma pneumoniae*).

Paroksizme kašlja nalik hripavcu mogu izazvati i sinusitis, strano tijelo u larinksu i bronhu, laringospazam, peribronhitis, hipertrofija traheobronhalnih limfnih čvorova, larva migrans, hipertrofija timusa i cistična fibroza.

Na tablici 1. prikazan je razvoj definicije hripavca od 1991. godine do danas (22).

## Dijagnostika hripavca

Referentna dijagnostička metoda kod hripavca je **izolacija bordetela**. Pozitivan nalaz izolacije može se poistovjetiti s dijagnozom. Provodi se inokulacijom nazofaringalne sluzi dobivene obriskom ili aspiracijom na posebna hranilišta (Regan-Lowe, Bordet-Gengou). Traje 10 – 14 dana, a pozitivan nalaz može se očekivati tek 5 – 7 dana nakon nasađenja. Slabe je osjetljivosti (50 – 60%), visoke specifičnosti, a zahtijeva tehnički i kadrovski osposobljen laboratorij. Materijal je najbolje nasaditi neposredno uz krevet; ako je to neizvedivo, treba rabiti posebna transportna hranilišta. Nalaz postaje negativan tijekom četvrtog tjedna bolesti, a lažno negativan može biti kod cijepljenih osoba i kod osoba pod antibiotskom terapijom (22).

**Direktna imunofluorescentna proba (DFA)** nazofaringalnog sekreta za sada ima nisku specifičnost i neujednačenu osjetljivost. Zahtjevna je i još nepouzdana.

Metoda **lančane reakcije polimerazom (PCR)** prikladna je za rad s malim količinama uzročnika (teoretski – i jednom jedinom bordetelom), nedostupnim detekciji kulturom, pa tako omogućava dijagnostiku kod recentnih, asimptomatskih, blagih, ranije cijepljenih, antibiotski liječenih bolesnika. Traje samo 1 – 2 dana, ima visoku osjetljivost i specifičnost, a razrađena je i za *B. parapertussis* i za paralelne infekcije. Zahtijeva pažljivo rukovanje materijalom i izbjegavanje kontaminacije (23).

Serološka metoda dijagnostike je imunoenzimski metoda – **ELISA** koja nadopunjuje dijagnostiku u slučajevima negativnog mikrobiološkog nalaza. Imunoenzimski proba kvantitativna je, osjetljiva i specifična, pogotovo pri detekciji čistih antigena. Njome se mogu razlikovati skupine protutijela IgA, IgM i IgG, a posebno je prikladna za utvrđivanje protutijela IgA i IgG na PT i FHA. Bordetele pertusisa i parapertusisa imaju križno pozitivni odgovor na FHA.

ELISA-test rabi različite antigene *B. pertussis*. Tako je razvijena ELISA koja kao antigen rabi cijelu bakterijsku stanicu, ali isto tako i pojedine virulencijske čimbenike kao što su PT i FHA. ELISA-om je moguće odrediti specifična protutijela protiv BP-a koja pripadaju svim trima glavnim razredima imunoglobulina (IgA, IgM, IgG-protutijela). Postoji pet osnovnih pravila za tumačenje nalaza ELISA-e na BP:

1. protutijela klase IgM i IgG nastaju podjednako i nakon imunizacije i nakon prirodne infekcije;
2. protutijela klase IgG su “dugoživaća”, stoga tek rastuća koncentracija (titar) u parnim serumima ima dijagnostičku vrijednost;

Tablica 1. Razvoj definicija hripavca od 1991. godine do danas

Ustanova	Ciljevi	Definicije	
<b>SZO</b> 1991.	Procjena učinkovitosti bestaničnih cjepiva	Slučaj	paroksizmalni kašalj u trajanju $\geq 21$ dana i 1. pozitivna kultura na BP ili/i 2. značajan porast titra specif. protutijela (IgG i IgA na FHA, AGG 2 i 3 ili PT) ili/i 3. dokazani kontakt sa slučajem potvrđenim nalazom kulture
<b>CDC</b> 1997.	Nadzor hripavca	Klinički slučaj	kašalj u trajanju $\geq 14$ dana i 1. paroksizmalni kašalj ili/i 2. hripanje ili/i 3. povraćanje poslije hripanja
		Potvrđeni slučaj	pozitivan nalaz kulture ili PCR ili klinički slučaj nakon direktnog kontakta s laboratorijski potvrđenim slučajem
<b>SZO</b> 2000.	Nadzor hripavca	Klinička definicija	dijagnozu postavio liječnik ili kašalj u trajanju $\geq 14$ dana i 1. paroksizmi kašlja ili/i 2. hripanje pri inspiriju ili/i 3. povraćanje neposredno nakon kašlja, bez drugog vidljivog razloga
		Laboratorijska definicija	izolacija BP ili detekcija genomskih sljedova po PCR ili pozitivan parni serološki nalaz
		Klinički slučaj	pozitivna klinička definicija bez laboratorijske potvrde
		Laboratorijski potvrđeni slučaj	klinički slučaj potvrđen laboratorijski

## Legenda:

AGG = aglutinogeni BP-a

BP = *Bordetella pertussis*

FHA = filamentni hemaglutinin

PCR = lančana reakcija polimerazom



- protutijela IgM-razreda su "kratkoživuća", stoga njihova prisutnost u serumu bolesnika uvijek znači recentni kontakt bolesnika s antigenom *B. pertussis*; (cijepjenje DTP)
- protutijela klase IgA nastaju samo nakon prirodne infekcije i u dijagnostičkoj koncentraciji (titru) mogu perzistirati do 2 godine nakon infekcije;
- prisutnost dijagnostičke koncentracije (titra) protutijela IgA i IgM-razreda u jednom bolesnikovu serumu valja tumačiti recentnom infekcijom.

Iz iskustva u serološkoj dijagnostici hripavca u dojenčadi, preporučuje se pretragu u bolesnika učiniti poslije 25. dana bolesti kako bi se izbjeglo testiranje parnih uzoraka seruma. Teškoće u interpretaciji nalaza mogu se dogoditi u novorođenčeta ili dojenčeta dobi do 3 mj. zbog sporijeg stvaranja protutijela (24, 25).

Danas se ove tri metode najčešće rabe u dijagnostici hripavca. U našoj Klinici radi se izolacija uzročnika (BP, BPP) i ELISA-test na BP, a očekujemo uskoro i PCR za BP i BPP.

## Liječenje

Antimikrobni lijek izbora je eritromicin, i za terapiju i za profilaksu hripavca. Primjenjuje se i u kemoprofilaksi sekundarnih slučajeva. Djeci se daje u dozi od 50 mg/kg/dan, podijeljeno u 4 doze, tijekom 14 dana. Liječenje kraće od 14 dana u 10% je slučajeva povezano s bakteriološkim relapsom. Dnevna doza eritromicina kod odraslih bolesnika iznosi 2 g, a daje se po istoj shemi.

U liječenju hripavca primjenjuju se danas novi **makrolidi**, poglavito **azitromicin** (10-12 mg/kg/dan u jednoj dozi *per os* tijekom 3-5 dana) (26). Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) ima prednost zbog kratkoće i jednostavnosti primjene (jedna doza/dan). Rezultate prospektivnog ispitivanja liječenja hripavca azitromicinom u dojenčadi i male djece objavili su Baće i sur. 1999. godine. Ispitana je učinkovitost i neškodljivost azitromicina u 3 ili 5-dnevnoj shemi, s ukupnom dozom 30 mg/kg. Sedam dana nakon početka terapije 33 od 35 (94,3%) bolesnika imalo je negativne kulture na BP, a 14. dana kulture u sva 34 ispitana bolesnika bile su BP-negativne (27).

Poslije tog ispitivanja uslijedila su klinička, prospektivna i komparativna ispitivanja azitromicina i eritromicina u liječenju hripavca u dojenčadi i male djece, koja su pokazala 95%-tnu učinkovitost kratkotrajne terapije **azitromicinom** (3 dana, 10 mg/kg), u usporedbi s 14-dnevnom terapijom eritromicinom u standardnoj dozi u djece s bakteriološki dokazanim hripavcem (28). Prednost liječenja azitromicinom (Sumamed®, PLIVA) pokazala se neupitnom i zbog kratkoće primjene lijeka i eliminacije BP te minimalnih nuspojava lijeka. Može se primijeniti i klaritromicin (15-20 mg/kg) *per os* u dvije doze tijekom 7 dana te ko-trimoksazol (Sinersul®, PLIVA) tijekom 7 dana (29, 30).

**Simptomatska terapija** inhalacijom salbutamola (Ventolin®, PLIVA) na masku provodi se radi preveniranja bronhalne opstrukcije i olakšavanja kašlja, ako je u patogenezi kašlja bar djelomice prisutna beta-2-blokada (31).

Primjena specifičnog pertusisnog imunoglobulina za iv. primjenu (P-IGIV) već se godinama klinički ispituje, međutim, primijenjeni u radovima Brussa i sur. daju očekivanu nadu za vrlo teške slučajeve hripavca dojenčadi. Temelji se na hipotezi Pittmanove o sistemskom učinku pertusisnog toksina. Studija je pokazala pozitivan učinak P-IGIV u smanjenju broja napadaja kašlja i broja leukocita i limfocita te dokaz dosegnutog visokog titra protutijela na pertusisni toksin u liječene dojenčadi (32).

**Suportivne mjere** uključuju primjenu kisika, sukciju nazofaringalnog sekreta, hranjenje nazogastričnom sondom, parenteralno davanje tekućine te kod teških slučajeva intubaciju i ventilacijsku potporu. Neosporan je utjecaj intenzivnog liječenja na mortalitet od hripavca u RH koje se od 1979. godine provodi u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, gdje se sustavno prati epidemiologija i klinika hripavca od 1971. godine. U razdoblju od 1971. do 1978. godine, u Klinici je liječeno 507-ero dojenčadi s hripavcem, od čega je njih osmero (1,6%) umrlo. Od 1979. do 2002. godine liječeno je 2220-ero dojenčadi s hripavcem od kojih je umrlo njih šestero (0,3%), što znači da su bolesnici prije uvođenja arteficialne ventilacije u liječenje hripavca imali oko 6 puta više izgleda da umru od hripavca (33-35).

## Prognoza

Prognoza hripavca neposredno ovisi o dobi bolesnika. Kod starije djece i odraslih prognoza je dobra. Kod dojenčadi postoji značajan rizik od smrti (0,3 – 1,3%) i encefalopatije (0,3 – 0,9%). Pored toga, dugoročna praćenja pokazuju da apneja tijekom konvulzija za vrijeme bolesti može biti povezana s kasnijim intelektualnim poremećajima. Dostupnost jedinicama intenzivnog liječenja i ventilacijska potpora smanjili su smrtnost bolnički liječene dojenčadi, premda su izvješća iz takvih jedinica u svijetu različita i ponekad ne ohrabruju (SAD, Francuska, Velika Britanija).

## Profilaksa

Preventivne mjere su cijepjenje, izolacija i kemo-profilaksa.

**Cijepjenje** je ključna preventivna mjera. Prvi ga je uveo K. Madsen 1923. godine, a već 1933. prvi je prikazao nuspojave cijepjenja. Od 1947. godine rabi se adsorbirano trojno DTPw cjelostanično cjepivo, a od 1990. bestanična cjepiva (DTPa) (36). U Hrvatskoj se cijepjenje sustavno provodi od 1959. godine DTPw cjepivom (Imunološki zavod d.d., Zagreb), a od 2002.

godine uvodi se bestanično (acelularno) cjepivo (DTPa) kao prva doza u primovakcinaciji. Razvoj bestaničnog cjepiva prošao je nekoliko faza, tako da suvremena Pa cjepiva sadržavaju 3 (PT, FHA i PRN) do 5 (PT, FHA, PRN, Fim2, Fim3) komponenti. Kako je reaktogenost Pa manja od one cjelostaničnog cjepiva, učinkovitost približno jednaka, a trajanje protektivne imunosti nije značajno kraće (oko 6 godina nakon posljednje doze), višekomponentno Pa je danas cjepivo kojemu se daje prednost pred cjelostaničnim (37, 38).

Poticajno (booster) docjepljivanje adolescenata i odraslih moguće je bestaničnim cjepivima reduciranog antigenog sastava u odnosu na acelularno cjepivo za djecu (1/3 PT + FHA + pertaktin + Td za odrasle). Bestanično cjepivo za odrasle (dTpa) niske je reaktogenosti, a visoke imunogenosti (39).

**Najčešće reakcije nakon cijepjenja protiv hripavca jesu** porast temperature i blage lokalne reakcije (crvenilo, edem, induracija, osjetljivost na mjestu uboda), povraćanje i plač; javljaju se u oko 50% cijepjenih nekoliko sati nakon uboda i spontano prolaze.

Dugotrajan plač praćen grčevima javlja se kod manje od 1% cijepjenih, alergijske reakcije s osipom i temperaturom iznad 40,5 °C kod oko 0,3% cijepjenih, a anafilaksija u 2/100 000 danih injekcija. Postvaccinacijske febrilne i afebrilne konvulzije unutar 48 sati nakon cijepjenja javljaju se u rasponu od 1/1750 do 1/13 500 cijepjenja, znatno češće u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Obično reagiraju dobro na acetaminofen (15 mg/kg, uz ponavljanje doze svaka 4 sata, tijekom 24 sata nakon cijepjenja), ne pogoršavaju možebitnu prethodnu bolest, ne stvaraju leziju SŽS-a i ne znače početak epilepsije. Hipotono-hiporesponzivne epizode stanja nalik šoku javljaju se u učestalosti od jedne na 1750-2000 cijepjenja.

Najveću pozornost i zazor oduvijek su izazivale teške neurološke bolesti, trajna lezija mozga pa i smrtni ishod kao rezultat cijepjenja protiv hripavca.

Danas su službeno prihvaćene ove kontraindikacije za cijepjenje protiv hripavca, a jednake su za cjelostanično i bestanično cjepivo (1):

- evolutivne bolesti središnjega živčanog sustava (progresivna, metabolička, infektivna encefalopatija), infantilni spazmi
- neposredna anafilaktička reakcija na cjepivo (može nastupiti na bilo koju frakciju cjepiva)
- pojava encefalopatije unutar 7 dana nakon prethodnog cijepjenja, praćena poremećajima svijesti ili/i konvulzijama. U ovim slučajevima treba nastaviti cijepjenje DT-komponentom.

Mjere opreza pri cijepjenju protiv hripavca vezane su za neka stanja koja su ranije smatrana kontraindikacijama cijepjenju protiv hripavca. To su:

- konvulzije bez obzira na visinu temperature koje su pri ranijem DTP ili DTPa cijepjenju nastupile unutar 3 dana nakon primitka injekcije;
- jaki trajni nezaustavljivi plač ili vrisak koji traje bar tri sata, a nastupa i unutar 48 sati nakon primitka injekcije,
- hipotono-hiporesponzivne epizode koje nastupe unutar 48 sati nakon primitka injekcije,
- hiperpiretički odgovor od bar 40,5 °C unutar 48 sati nakon primitka injekcije koji se ne može pripisati određenom drugom uzroku,
- postojeći neurološki poremećaji, konvulzije, tuberozna skleroza, neke nasljedne i degenerativne bolesti.

HIV-pozitivna djeca mogu se nedvojbeno cijepiti protiv hripavca.

Kemoprofilaksa (identična terapijskoj dozi) preporučuje se zbog smanjenja prijenosa uzročnika bolesti, osobito kod novorođenčadi i dojenčadi koje su izložene povećanom riziku od ozbiljne bolesti.

Kemoprofilaksu trebaju dobiti i nepotpuno cijepjena djeca (mlađa od 7 godina koja su primila manje od 5 doza cjepiva). Kod sve djece treba dovršiti ili započeti ciklus cijepjenja po vrijedećem kalendaru. Djeca koja su treću dozu cjepiva primila u razdoblju od 6 ili više mjeseci prije kontakta s oboljelim od hripavca svoju četvrtu dozu trebaju primiti nakon kontakta (1, 40).

Djecu oboljelu od hripavca treba izdvojiti iz škola i ustanova dječje skrbi do isteka 5. dana nakon početka antimikrobne terapije (1).

## Zaključak

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je 2003. godine zabilježeno oko 17,6 milijuna slučajeva hripavca u svijetu, od kojih se 90% odnosi na zemlje u razvoju, te da je oko 279 000 bolesnika umrlo od ove bolesti. Nadalje, procjenjuje da je globalno cijepjenje protiv hripavca u 2003. godini spriječilo 38,3 milijuna potencijalnih slučajeva bolesti te 607 000 smrti (41, 42).

Cijepjenje dojenčadi i male djece ključna je strategijska mjera prevencije hripavca, međutim, najmlađa dojenčad će unatoč tomu biti nezaštićena zbog nedostatne dobi za cijepjenje.

Cijepjenje odraslih najučinkovitija i najisplativija je strategija u nadzoru infekcije *B. pertussis*. Stoga je potrebno pružiti više informacija o trajanju imunosti nakon cijepjenja bestaničnim cjepivom za odrasle. Većina stručnjaka smatra da bi, nakon cijepjenja adolescenata i odraslih, sljedeći korak trebalo biti periodično cijepjenje specifičnih podgrupa – uključujući zdravstvene djelatnike, mlade roditelje, osobe u bliskom kontaktu s novorođenčadi te odgajatelje (30).

## Literatura

1. American Academy of pediatrics. Pertussis. U: Pickering LK, (ur.) Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:472-86.
2. GANGAROSA EJ, GALAZKA AM, WOLFE CR i sur. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. Lancet 1998; 351:356-61.
3. WORTIS N, STREBEL PM, WHARTON M, BARDENHEIER B, HARDY IRB. Pertussis Deaths: Report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. Pediatrics 1996;97:607-12.
4. ROMANUS V, JONSELL R, BERGQUIST S. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. Pediatr Infect Dis J 1987;6:364-71.
5. BINKIN NJ, SALMASO S, TOZZI AE, SCUDERI G, GRECO D. Epidemiology of pertussis in a developed country with low vaccination coverage: the Italian experience. Pediatr Infect Dis J 1992;11:653-61.
6. MRAVUNAC B. Medicinsko i socijalno značenje hripavca. Saopćenja 1958;3:24-8.
7. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis-godišnjak 1971.-2004. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb.
8. CHERRY JD, HEININGER U. Pertussis and other Bordetella infections. U: Feigin RD, Cherry JD, (ur.) Textbook of pediatric infectious diseases. 4. izd. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1423-40.
9. ERIK L. HEWLETT. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. Pediatr Infect Dis J 1997;16:S78-84.
10. HOPPE JE. Update on epidemiology, diagnosis, and treatment of pertussis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:189-93.
11. PITTMAN M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. Pediatr Infect Dis J 1984;3:467-86.
12. PARTON, B. BORDETELLA. U: Balows A, Duerden B, (ur.) Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Diseases. 9. izd. London: Arnold; 1998:901-18.
13. CHERRY JD, BRUNELL PA, GOLDEN GS, KARZON DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. Pediatrics 1988;81:939-84.
14. HOPPE JE. Neonatal pertussis. Pediatr Infect Dis J 2000;19:244-7.
15. HALPERIN SA, WANG EE, LAW B i sur. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: Report of the Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Clin Infect Dis 1999;28(6):1238-43.
16. GORDON M, DAVIES HD, GOLD R. Clinical and microbiologic features of children presenting with pertussis to a Canadian pediatric hospital during an eleven-year period. Pediatr Infect Dis J 1994;13:617-22.
17. YIH WK, LETT SM, DES VIGNES FN i sur. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998. J Infect Dis 2000;182(9):1409-16.
18. EDWARDS KM. Is pertussis a frequent cause of cough in adolescents and adults? should routine pertussis immunization be recommended? Clin Infect Dis 2001;32(12):1698-9.
19. CHERRY JD. Pertussis vaccine encephalopathy: it is time to recognize it as the myth that it is. JAMA 1990;263:1679-80.
20. HEININGER U, STEHR K, SCHMITT-GROHĚ S i sur. Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella parapertussis* compared with illness caused by *Bordetella pertussis*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:306-9.
21. WIRSING VON KONIG CH, ROTT H, BOGAERTS H, SCHMITT HJ. A Serologic Study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(7):645-649
22. CHERRY JD, GRIMPREL E, GUIISO N, HEININGER U, MERTSOLA J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. Pediatr Infect Dis J 2005;24(5 Suppl):S25-34
23. BEJUK D, BEGOVAC J, BAĆE A, KUZMANOVIĆ-ŠTERK N, ALERAJ B. Culture of *Bordetella pertussis* from three upper respiratory tract specimens. Pediatr Infect Dis J 1995;14:64-5.
24. WIRSING VON KONIG CH, GOUNIS D, LAUKAMP S, BOGAERTS H, SCHMITT HJ. Evaluation of a single-sample serological technique for diagnosing pertussis in unvaccinated children. Eur J Microbiol Infect Dis 1999; 18:341-5.
25. BERGFORS E, TROLLFORS B, TARANGER J i sur. Parapertussis and pertussis: differences and similarities in incidence, clinical course and antibody responses. Intern J Infect Dis 1999;3:140-6.
26. AOYAMA T, SUNAKAWA K, IWATA S, TAKEUCHI Y, FUJII R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. J Pediatr 1996;129:761-4
27. BAĆE A, ZRNIĆ T, BEGOVAC J, KUZMANOVIĆ N, ČULIG J. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:296-8.
28. BAĆE A, KUZMANOVIĆ N, NOVAK D i sur. The efficacy and safety of 3-day azithromycin vs. 14-day erythromycin in the treatment of pertussis in infants and young children. U: Knjiga sažetaka. Bologna: 6th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolidides and Oxazolidinones, 2002:156.
29. LEBEL MH, MEHRA S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1149-54.
30. HEWLETT EL, EDWARDS KM. Clinical practice. Pertussis-not just for kids. N Engl J Med 2005; 352:1215-22.
31. TAM AYC, YEUNG CY. Severe neonatal pertussis treated by salbutamol. Arc Dis Child 1986;61:600-2.
32. BRUSS JB, MALLEY R, HALPERIN S. i sur. Treatment of severe pertussis: a study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:505-11.
33. TEŠOVIĆ G, BOŽINOVIĆ D, BAĆE A i sur. Artificial ventilation for pertussis: experience with children admitted to a pediatric intensive care unit in Croatia. Riv Ital Pediatr 2000;26:472-6.
34. SMITH C, VYAS H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. Eur J Pediatr 2000;159:898-900.
35. LEWIS M, BUSH GH. Ventilatory support for children with whooping cough. Anaesthesia 1980;35:979-83.
36. SATO Y, KIMURA M, FUKUMI H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. Lancet 1984; 1(8369):122-6.



37. BORČIĆ B, DOBROVŠAK-ŠOUREK V. Utjecaj obveznih cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. U: Hajsig, D, (ur.) Vakcinologija danas i sutra. Zagreb: Hrvatsko mikrobiološko društvo, 1995:42-7.
38. BAĆE A, DUANČIĆ V. Cjepiva protiv hripavca – suvremeni stavovi i dvojbe. Infektol Glas 2002; 22: 13-9.
39. YEH SH, WARD JI. Recent developments in combination vaccines: clinical implications. Pediatr Infect Dis J 2001;20(Suppl 11):S5-57.
40. BAĆE A, DUANČIĆ V. Osvrt na današnje postavke prevencije, profilakse i terapije pertusisa i parapertusisa. Liječ Vjesn 1990;112:262-8.
41. WHO. Pertussis vaccines - WHO position paper. Weekly epidemiological record 2005; 80(4):31-9.
42. HALPERIN SA, SMITH B, RUSSELL M i sur. Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. Pediatr Infect Dis J 2000;19:276-83.

**Maxflu®**  
okus limuna



Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog ljekarnika.

## Otopa gripu u čaši vode

[www.maxflu.com.hr](http://www.maxflu.com.hr)

### ZAŠTO BAŠ MAXFLU®?

Maxflu® je **jedinstvena šumeća tableta** koja zbog svog oblika ublažava simptome gripe i prehlade učinkovito i **dvostruko brže** od običnih tableta.

Paracetamol u sastavu šumeće tablete djeluje blago protuupalno i protiv povišene temperature, glavobolje i bolova u mišićima. Pseudoefedrin smanjuje otekuće sluznice nosa i sinusa, a vitamin C zadovoljava povećane potrebe organizma za tim vitaminom tijekom prehlade i gripe.

Maxflu® je ugodnog okusa **limuna**. Ne morate mijenjati svoje navike, Maxflu® jednostavno otopite u šalici čaja, tople ili hladne vode.



PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 49, Zagreb  
[www.pliva.hr](http://www.pliva.hr)

... zajedno prema zdravlju  **PLIVA**