INFEKTOL GLASN 2022;42(3):72-85
https://doi.org/10.37797/ig.42.3.1

Izvorni znanstveni rad | Original scientific paper

Praćenje pobola i smrtnosti od gripe u Požeško-slavonskoj županiji u razdoblju od 2014. do 2022. godine

Surveillance of Influenza Morbidity and Mortality in Požega-Slavonia County from 2014 to 2022

Ivona Kusulja[1], Radovan Vodopija[2], Rok Čivljak[3,5], Nataša Antoljak[4], Ante Vitalia[1], Valerija Nožarić[1]

[1] Zavod za javno zdravstvo Požeško-slavonske županije, Požega
[2] Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar", Zagreb
[3] Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
[4] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Ključne riječi:
cijepljenje
gripa
incidencija
influenca
mortalitet

Keywords:
vaccination
influenza
incidence
mortality

Sažetak

Gripa je bolest respiratornog sustava koja se lako i brzo širi. Pojavljuje se svake godine u obliku manjih ili većih epidemija te uzrokuje značajan pobol i višak smrtnosti diljem svijeta. Praćena je raznim komplikacijama, osobito u osoba starije životne dobi. Uzrokuje zdravstvene, društvene i ekonomske probleme te predstavlja značajan javnozdravstveni problem.

Cilj je rada prikazati pobol i smrtnost od gripe u Požeško-slavonskoj županiji (PSŽ) u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022. godine. Tjedne promjene broja oboljelih i incidencija oboljelih prema dobnim skupinama prikazani su na temelju prijava oboljenja od gripe koje su pristigle u Zavod za javno zdravstvo Požeško-slavonske županije od sezone 2014./2015. do 2021./2022. Podatci o umrlima od gripe preuzeti su iz Nacionalnoga javnozdravstvenog informacijskog sustava. Podatci o potrošnji cjepiva prikupljeni su iz izvješća o potrošnji sezonskog cjepiva. U promatranom osmogodišnjem razdoblju u PSŽ-u prosječno su zaprimljene 263 prijave oboljenja od gripe po sezoni. Najčešće obolijevaju djeca školske i predškolske dobi. Stopa incidencije najniža je u osoba dobi od 65 godina i starijih, ali je u njih ujedno najveća smrtnost. U navedenom razdoblju sve umrle osobe od gripe bile su ženskoga spola (N = 5), a većina umrlih (80%) nije bila cijepljena protiv gripe. Cijepni obuhvati protiv gripe u PSŽ-u u svim sezonama daleko su ispod obuhvata koje preporučuje SZO, a u sezoni 2021./2022. zabilježen je silazni trend odaziva na cijepljenje.

Cijepljenje protiv gripe ključni je alat za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od gripe, stoga je potrebno ulagati velike napore u edukaciju javnosti i zdravstvenih djelatnika o važnosti cijepljenja zbog postizanja veće učinkovitosti.

Primljeno: 29-04-2024
Received: 29-04-2024

Prihvaćeno: 12-02-2025
Accepted: 12-02-2025

Summary

Influenza is an acute respiratory system disease caused by influenza viruses. It occurs annually in the form of smaller or larger epidemics and causes significant morbidity and excess mortality worldwide. It is characterized by various complications, especially in the elderly. It causes health, social, and economic problems. Thus, it is a significant public health problem.

The objective of this study is to show the morbidity and mortality of influenza in Požega-Slavonia County from 2014/2015 season to 2021/2022. The weekly trend of influenza cases and incidence by age groups are shown based on influenza reports collected at the Institute of Public Health of Požega-Slavonia County from the 2014/2015 to 2021/2022 season. The number and data of influenza death cases were taken from the National Public Health Information System. Vaccine consumption data were taken from seasonal vaccine consumption reports. In the observed eight-year period, Požega-Slavonia County received an average of 263 influenza reports per season. Children of school and preschool age are most often affected. The incidence rate is lowest in people aged 65 and older, but they also have the highest mortality rate. In the observed period, all persons who died from influenza were female (N=5), and the majority of those who died (80%) were not vaccinated against influenza. Influenza immunization rates in Požega-Slavonia County in all seasons are far below the coverage recommended by the WHO. In the 2021/2022 season, a descending trend in the response to influenza immunization was recorded. Influenza immunization is a key tool for reducing influenza morbidity and mortality. It is necessary to invest great efforts in educating the public and healthcare professionals about the importance of vaccination in order to achieve greater effectiveness.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ivona Kusulja, dr. med.,
Zavod za javno zdravstvo Požeško-slavonske županije,
Županijska ul. 9, 34000 Požega
e-pošta: ivona.dubravac91@gmail.com

Uvod

Gripa ili influenca akutna je zarazna bolest dišnog sustava koja se lako i brzo prenosi, a uzrokuje ju jedan od virusa gripe (virus *Influenze* A, B ili C). Prvi opis gripe dao je Hipokrat u 5. st. pr. Krista.[1] Ime influenca dobila je u 14. stoljeću u Italiji od talijanskog izraza *Influenza di fredo*, što znači utjecaj hladnoće, jer se u pravilu javljala u najhladnijim mjesecima u godini.[2] Prema drugim izvorima, naziv influenca potječe s početka 15. stoljeća iz Italije, kada se mislilo da je bolest pod utjecajem zvijezda i nebeskih tijela[3] jer se misteriozno pojavljivala, a zatim gubila na dulje vrijeme te se ponovno javljala epidemijski. U Hrvatskoj se više upotrebljava naziv gripa koji potječe od francuske riječi *la grippe* (*grippeer*), što znači ščepati, zgrabiti[2, 4] – što je i najbolji opis samog početka te bolesti.

Nakon inkubacije koja najčešće traje dva dana, ali može trajati jedan do četiri dana[5], bolest započinje vrlo naglo, a klinički se očituje općim simptomima kao što su vrućica, glavobolja, bol u mišićima, malaksalost i umor. Respiratorni simptomi (nadražajni, suhi kašalj i grlobolja) obično se pojavljuju nakon jednoga do tri dana. Gastrointestinalni simptomi (mučnina, proljev i povraćanje) najčešće se javljaju u djece. Komplikacije koje prate gripu brojne su i česte, a uzrokuje ih virus gripe ili sekundarne bakterijske infekcije te njihovo uzajamno djelovanje.

Najčešća i najvažnija komplikacija gripe jest pneumonija koja može biti primarna virusna pneumonija (javlja se na početku bolesti) te sekundarna bakterijska pneumonija (obično se pojavljuje u drugom tjednu bolesti). Težem obliku bolesti, komplikacijama gripe i smrtnom ishodu skloniji su osobe dobi 65 godina i starije, kronični bolesnici, uključujući i djecu s kroničnim oboljenjima i neurološkim bolestima, trudnice i osobe s prekomjernom tjelesnom težinom te su oni ujedno i prioritetne skupine za cijepljenje protiv gripe.[6,7]

Gripa se pojavljuje svake godine u zimskim mjesecima u obliku epidemija različitih razmjera i težine, a povremeno i pandemijski. Svake godine epidemije pogađaju milijune ljudi diljem svijeta te uzrokuju porast broja posjeta liječniku i povećanje korištenja zdravstvene skrbi. Epidemije su povezane s većim brojem hospitalizacija i većom incidencijom pneumonija, odnosno s povišenjem morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta, kao i s povećanjem broja dana provedenih na bolovanju, smanjenjem produktivnosti i povećanim korištenjem medicinskih resursa, što osim zdravstvenih uzrokuje društvene i ekonomske probleme te gripu čini bolešću globalne važnosti i jednom od najvećih prijetnji globalnom javnom zdravlju.[8,9,10]

Etiologija gripe

Virusi gripe A, B i C jednolančani su RNA virusi koji pripadaju porodici *Orthomyxoviridae*. Svi tipovi virusa gripe morfološki su slični. Virioni mogu imati kuglast ili filamentozan oblik.

Kuglasti su promjera 80 – 120 nm, a filamentozni 200 – 300 nm. Sekvenciranje je potvrdilo da virusi gripe dijele genetsko podrijetlo. Genomi virusa gripe A i B sastoje se od osam segmenata jednolančanog RNA, koji kodiraju strukturne i nestrukturne proteine.[11] Na površini lipidne ovojnice nalaze se dvije različite vrste izdanaka koje su po svojoj strukturi glukoproteini – hemaglutinin (HA) i neuraminidaza (NA). Do sada je poznato najmanje 18 antigeno različitih HA (H1 – H18) i najmanje 11 različitih NA virusa gripe A.[12] U pravilu bolest u čovjeka izazivaju H1, H2 i H3 te N1 i N2. Površinski glukoproteini imaju ključnu ulogu u patogenezi bolesti (pomoću HA-a virus se veže za stanične receptore, a NA omogućuje oslobađanje virusa iz stanice domaćina nakon umnažanja) i glavna su meta za neutralizirajuća protutijela. HA ima izgled štapića i trimerski je protein, dok je NA pentamer i ima izgled gljive. U manjoj količini na virusnom omotaču prisutan je i M2-protein. Svaki izolat virusa, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koja je prihvaćena 1979. godine, a objavljena 1980. godine, dobiva jedinstveni naziv koji mora sadržavati tip virusa gripe (A, B, C ili D), zatim vrstu domaćina iz kojeg je virus izoliran (ako nije navedeno, izolat se smatra ljudskim), geografsku lokaciju primarne izolacije, redni broj izolata i godinu izolacije. Tako je npr. virus gripe A izoliran 1997. godine u bolesnika u Sydneyju, podtipa H3N2 prema aktivnosti površinskih antigena, dobio oznaku A/Sydney/05/97(H3N2).[13]

Epidemiologija gripe

Gripa je bolest respiratornog sustava koja se kao kapljična infekcija brzo i lako širi. Pojavljuje se u obliku pandemija, epidemija ili sporadičnih infekcija. Virusi gripe A i B uzrokuju sezonske epidemije uglavnom svake godine, dok virus gripe C ne dovodi do epidemije i uzrokuje blagu kliničku sliku. Najvažniji je izvor zaraze čovjek. Virusi se prenose respiratornim sekretima inficirane osobe putem aerosola (čestice promjera < 10 μm) koji nastaje prilikom govora, kihanja i kašljanja. U razdobljima između epidemija gripa se pojavljuje sporadično u ljudi i životinja.

Epidemije se u područjima s umjerenom klimom pojavljuju u hladnijim mjesecima jer niska temperatura i niska vlažnost pogoduju širenju virusa. Na sjevernoj hemisferi epidemije se javljaju od listopada do

travnja, a na južnoj hemisferi od svibnja do rujna. U područjima tropske klime gripa može biti prisutna tijekom cijele godine, a obrasci pojavljivanja epidemija raznoliki su. Epidemije gripe počinju naglo, vrhunac dosežu za tri do četiri tjedna, a obično traju osam do deset tjedana. Povezane su s većom incidencijom pneumonija, porastom hospitalizacija i porastom stope mortaliteta, što se naziva viškom smrtnosti.[14,15,16]

Razmjeri epidemije određeni su stupnjem imunosti populacije prema virusu gripe. Imunost najviše ovisi o površinskim antigenima HA i NA koji su izrazito nestabilni i neprestano mijenjaju svoja antigenska svojstva. Promjene strukture površinskih antigena nazivaju se antigeni *drift* ili *shift*, ovisno o tome o kakvim se promjenama radi. Manje antigene promjene (antigeno skretanje ili engl. *drift*) označavaju promjene sekvencija na nekoliko aminokiselina u polipeptidnim lancima unutar HA-a i/ili NA-a, javljaju se češće, uglavnom svake ili svakih nekoliko godina. Veće antigene promjene (antigenski otklon ili engl. *shift*) rezultat su korjenitih izmjena sastava i redoslijeda aminokiselina u polipeptidnom lancu glukoproteina, događaju se svakih nekoliko desetljeća na virusu gripe A i uzrokuju nastanak virusa na koji populacija nije imuna, zbog čega dolazi do pojave pandemije i razvoja težih kliničkih oblika bolesti s komplikacijama. Nakon 10 – 50 godina većina populacije razvije protutijela na taj podtip virusa te se stvaraju uvjeti za pojavu novog tipa virusa gripe A i novu pandemiju.

Prvi opis pandemije potječe iz 1580. godine.[17] Tijekom 20. stoljeća dogodile su se tri pandemije: 1918. godine španjolska gripa – A1/H1N1, 1957. godine azijska gripa – A2/H2N2 i 1968. godine hongkonška gripa – A2/H3N2. Španjolska gripa bila je najteža pandemija u novijoj povijesti. Procjenjuje se da je tada u svijetu virusom gripe A (H1N1) zaraženo oko 500 milijuna ljudi, a smrtnih slučajeva bilo je više od 50 milijuna.[18] Azijska gripa proširila se iz Kine i zahvatila cijeli svijet. Procijenjeni broj umrlih bio je oko 1,1 milijun.[19] Hongkonška gripa pojavila se u jugoistočnoj Aziji te se brzo proširila ostatkom Azije i Sjedinjenim Američkim Državama. Početkom 2009. godine u Meksiku i Kaliforniji počeo se širiti novi soj H1N1 koji je nastao rekombinacijom četiriju virusa gripe (dva svinjska, jednog humanog i jednog ptičjeg) u organizmu svinje, zbog čega je bolest nazvana svinjskom gripom.[20] Epidemije manjih razmjera i blaže kliničke slike uzrokovane su virusom gripe tipa B jer su antigene promjene koje se događaju unutar HA i NA virusa gripe tipa B rjeđe i manje u odnosu na antigene promjene virusa gripe tipa A. Virus gripe tipa C najčešće uzrokuje asimptomatske infekcije i nije značajan uzročnik bolesti u ljudi.

Prijenos bolesti

Premda rezervoar virusa gripe mogu biti ptice, patke, pilići, konji i svinje, najvažniji je izvor zaraze čovjek. Virus se najčešće prenosi bliskim kontaktom u zatvorenim prostorima kapljicama respiratornog sekreta inficirane osobe, pri čemu najvažniju ulogu imaju manje čestice aerosola veličine < 10 μm koje nastaju prilikom govora, smijanja, kihanja i kašljanja. Prijenos virusa moguć je i putem krupnih kapljica sekreta, izravnim dodirom te upotrebom inficiranih predmeta. U odraslih su izlučivanje virusa i prijenos bolesti najznačajniji tijekom prvih tri do pet dana bolesti, dok izlučivanje virusa u male djece traje nešto dulje, uglavnom sedam do deset dana[12], zbog čega su djeca najvažniji prijenosnici virusa u epidemijama. Produljeno izlučivanje virusa svojstveno je i za imunokompromitirane osobe koje viruse gripe mogu izlučivati i do tri tjedna.[21]

Patogeneza gripe

Glavnu ulogu u patogenezi bolesti imaju površinski glukoproteini HA i NA. Nakon infekcije virusi gripe dospijevaju u respiratorni trakt i pričvrste se za epitelne stanice. Osim epitelnih cilijarnih stanica, virusna infekcija može zahvatiti i druge stanice u dišnom sustavu (makrofage, stanice sekretornih žlijezda i alveole). NA ima početnu ključnu ulogu jer svojom enzimskom aktivnošću smanjuje viskoznost sluzi te tako olakšava vezanje virusnog HA-a na receptore epitelnih stanica. Pričvršćivanje HA-a rezultira endocitozom viriona i fuzijom virusne i stanične membrane. M2-proteini olakšavaju ulazak viriona u jezgru domaćina i posljedično replikaciju virusa.[11,22] NA olakšava izlazak repliciranih virusa i daljnje širenje na susjedne epitelne stanice. Virusi uglavnom ostaju lokalizirani u dišnom sustavu, a do viremije rijetko dolazi.[11] Opći simptomi rezultat su djelovanja citokina (čimbenik nekroze tumora, interferon tipa 1, interleukini) koje oslobađaju inficirane stanice i limfociti.[23]

Klinička slika gripe

Nakon inkubacije koja najčešće traje dva dana, a može trajati jedan do četiri dana[12,23], bolest nastupa vrlo naglo. Praćena je visokom temperaturom (nerijetko i iznad 40°C), zimicom i tresavicom, kašljem (obično suhim), glavoboljom, mialgijom, prostracijom, slabošću i gubitkom apetita. Klinička slika korelira s količinom repliciranog virusa. Opći simptomi dominiraju na početku bolesti, što gripu razlikuje od drugih virusnih infekcija gornjega dišnog sustava. U više od 25% djece javljaju se i gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanje i proljev, dok u

odraslih ti simptomi nisu uobičajeni.[8,12,22] U novorođenčadi se najčešće ne prezentira tipičnom kliničkom slikom, nego sindromom nalik na sepsu, a u osoba starije životne dobi pogoršanjem osnovne bolesti, često bez porasta temperature. Bolest obično traje pet do sedam dana, a oporavak je dug. U razdoblju rekonvalescencije dominiraju kašalj, umor i malaksalost, a do potpunog ozdravljenja može proći i nekoliko tjedana. Unatoč dugom i sporom oporavku, gripa je u pravilu samoograničavajuća bolest[24], a tako razvijeni oblici bolesti susreću se u bolesnika koji nemaju razvijenu imunost na cirkulirajući soj virusa.

Ponekad se gripa očituje kao blaga bolest ili obična prehlada, što ovisi o tipu virusa i dobi bolesnika. Teža klinička slika u osoba starije životne dobi posljedica je komplikacija koje najčešće nastaju zbog pogoršanja kroničnih bolesti (astme, kronične opstruktivne plućne bolesti, šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti).

Komplikacije gripe

Iako je gripa samoograničavajuća bolest, moguć je razvoj teškog oblika bolesti s komplikacijama, koje se najčešće javljaju u osoba starije životne dobi, malene djece, trudnica, bolesnika s kroničnim bolestima, hematološkim, neurološkim i metaboličkim poremećajima, kongenitalnim srčanim greškama i u imunokompromitiranih bolesnika.

U kroničnih bolesnika komplikacije su uglavnom posljedica pogoršanja osnovne bolesti, što dovodi do povećanog broja hospitalizacija i povećanja rizika od smrti.[10] Najčešće opisivane respiratorne komplikacije uključuju pneumonije i bronhitis.[25] Pneumonije mogu biti primarne virusne ili sekundarne bakterijske. Primarne virusne pneumonije počinju tipičnim simptomima gripe, nakon čega dolazi do brze progresije vrućice, kašlja, otežanog disanja i cijanoze s mogućim razvojem akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS).

Sekundarne bakterijske pneumonije pojavljuju se pri kraju bolesti ili u fazi rekonvalescencije, a odlikuje ih rekrudescencija vrućice, produktivni kašalj te pojava bronhopneumoničkih infiltrata. Najčešći uzročnici sekundarnih bakterijskih pneumonija jesu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* te *Staphylococcus aureus*.[4,23] Ponekad je moguć i razvoj tzv. „miješane“ pneumonije, odnosno istovremene virusne i bakterijske pneumonije u kojoj pri početku gripe dolazi do pojave bakterijske pneumonije. Pneumonije se javljaju i u djece, ali u znatno manjem postotku u odnosu na odrasle. U djece se češće javljaju laringitis, bronhitis, krup, otitis i sinusitis. Uz pneumoniju i bronhitis česte respiratorne komplikacije gripe jesu egzacerbacija astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

Tijekom epidemija gripe pojavljuju se i komplikacije izvan dišnog sustava. U srčanih bolesnika uočena je povećana incidencija infarkta miokarda tijekom trajanja epidemije, kao i pogoršanja kongestivnoga srčanog zatajenja i ishemijske srčane bolesti[10] te pojava miokarditisa i perikarditisa. Tijekom gripe opisuje se i pojava miozitisa praćenog porastom vrijednosti kreatin kinaze (CK). Odlikuje ga izrazita bolnost mišića i otežano kretanje. Moguć je i razvoj rabdomiolize s akutnim bubrežnim zatajenjem.

Neurološke komplikacije gripe češće su u djece nego u odraslih. Najčešće su neurološke komplikacije febrilne konvulzije, a javljaju se u 5% dojenčadi i male djece.[22] Ostale neurološke komplikacije uključuju encefalopatiju, transverzalni mijelitis, Guillain-Barréov sindrom, meningitis, encefalitis i Reyeov sindrom. Reyeov sindrom javlja se u djece koja su koristila preparate acetilsalicilne kiseline u liječenju febrilnih virusnih respiratornih infekcija[10], a odlikuje ga pojava encefalopatije koja nastaje zbog edema mozga i nekroze jetre. Sklonost razvoju teških komplikacija imaju i osobe oboljele od šećerne bolesti tipa I i II jer infekcija virusom gripe dovodi do porasta vrijednosti glukoze u krvi, ali i utječe na svakodnevne aktivnosti i posljedično smanjenje fizičke aktivnosti. Hiperglikemija, osim što može uzrokovati smanjenu regrutaciju stanica imunološkog odgovora i smanjenje degranulacije neutrofila, može dovesti i do povećane replikacije virusa gripe.[10]

Dijagnoza gripe

Bolest se u sezoni klinički vrlo lako prepoznaje, a epidemiološki podatci o širenju gripe u svijetu i regiji gotovo sa sigurnošću potvrđuju dijagnozu, stoga se dijagnoza gripe temelji na kliničkoj slici, epidemiološkim podatcima i nalazima viroloških pretraga. Vrućica i kašalj imaju najbolju prediktivnu vrijednost za točnu dijagnozu gripe, dok je u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom (starijih bolesnika i male djece) za točnu dijagnozu gripe potrebno učiniti virološke pretrage.[4]

Metode dostupne za dijagnozu gripe uključuju izolaciju virusa, molekularnu dijagnostiku, detekciju antigena i serološku dijagnostiku.[26] Uzorak za izravnu virološku dijagnostiku uzima se obriskom nazofarinksa te obriskom ždrijela ili aspiracijom nazofaringealnog sekreta. Izolacija i tipizacija virusa iznimno su važne na početku epidemije zbog praćenja epidemiološke situacije. Osim izolacije virusa, moguće je detektirati i antigene virusa gripe.

Testovi za detekciju antigena otkrivaju virus gripe A i B, jednostavni su za upotrebu i omogućuju dobiva-

nje nalaza unutar 30 minuta. Najčešće korišteni testovi za detekciju antigena jesu imunoenzimski test (EIA), izravni fluorescentni test (DFA) i neizravni fluorescentni test (IFA). Najbrža metoda dokazivanja virusa gripe jest EIA koja daje rezultate za 15 minuta, a ima visoku osjetljivost i specifičnost.[11] Testovi za izravno otkrivanje nukleinskih kiselina virusa gripe kao što je lančana reakcija polimeraze (PCR) vrlo su osjetljivi i specifični te se smatraju zlatnim standardom.[22] Gripa se može dokazati i serološki porastom titra specifičnih protutijela. Potrebno je dokazati porast titra protutijela u parnim uzorcima seruma, tj. na početku bolesti i nakon dva tjedna u fazi rekonvalescencije. Serološki testovi koji se koriste jesu inhibicija hemaglutinacije (IH) i reakcija vezanja komplementa (RVK).

Liječenje gripe

Budući da je gripa u zdravih osoba uglavnom samoograničavajuća bolest, liječenje takvih nekompliciranih oblika suportivno je, a uključuje primjenu antipiretika i analgetika, odgovarajući unos tekućine i mirovanje. Antibiotici se primjenjuju samo u slučaju sekundarne bakterijske infekcije. Teže oblike bolesti te bolesnike s rizičnim čimbenicima za razvoj komplikacija poželjno je liječiti antivirusnim lijekovima. Stariji antivirusni lijekovi amantadin i rimantadin rijetko su se upotrebljavali zbog svoje neučinkovitosti prema virusu gripe B i toksičnosti.[27] Na tržištu su dostupni i antivirusni lijekovi oseltamivir i zanamivir koji su odobreni za liječenje i profilaksu gripe. Ti antivirusni lijekovi djeluju kao inhibitori NE-a. Blokiranjem aktivnosti virusnog NE-a onemogućuju izlazak virusa iz inficirane stanice. Oseltamivir i zanamivir djeluju na viruse gripe A i B, zbog čega imaju veliku ulogu i iznimno su važni. Primjenom antivirusnih lijekova moguće je skratiti trajanje simptoma te smanjiti njihov intenzitet. Antivirusni lijekovi djelotvorni su ako se primijene unutar 48 sati od početka bolesti, ali je klinička korist najveća kada se započnu koristiti unutar 24 sata od pojave simptoma.[28] Inhibitori NE-a preporučuju se i za postekspozicijsku profilaksu, osobito starijim ljudima s kroničnim bolestima koji ne smiju primiti cjepivo protiv gripe zbog preosjetljivosti na proteine jaja.

Prevencija gripe

Prevencija gripe sastoji se od dviju strategija. Prva uključuje edukaciju javnosti i zdravstvenih djelatnika o općim preventivnim mjerama. Opće preventivne mjere uključuju pojačanu osobnu higijenu (prvenstveno higijenu ruku), često provjetravanje prostorija, izbjegavanje većih okupljanja ljudi, izbjegavanje oboljelih te kućnu izolaciju oboljelih. Najjednostavniji, ali provjereno učinkovit postupak u sprječavanju širenja virusa jest pokrivanje usta i nosa maramicom za jednokratnu upotrebu prilikom kihanja. Nakon toga maramicu je potrebno baciti u koš za smeće s poklopcem, a ruke temeljito oprati sapunom i tekućom vodom. Ako nam maramica nije dostupna, uputno je kihati u rukav (npr. unutrašnjost lakta ili rame).

Preporučuje se boravak na otvorenom, a u ustanovama pojačane sanitarno-higijenske mjere kao što su učestalije čišćenje i prozračivanje prostorija.

Cijepljenje protiv gripe

Cijepljenje protiv gripe glavna je strategija u prevenciji i suzbijanju sezonske i pandemijske gripe, ali i osnovni alat za smanjenje morbiditeta od gripe te socioekonomskog opterećenja. Cijepljenje protiv gripe u Hrvatskoj provodi se desetljećima s ciljem smanjenja komplikacija i smrti u osoba oboljelih od kroničnih bolesti (odnosno zaštite osjetljivih pojedinaca) te u svrhu redukcije utjecaja gripe na produktivnost radno aktivnog stanovništva, a ne toliko radi postizanja kolektivnog imuniteta.[7,26] Cijepiti protiv gripe treba svake godine zbog promjena u cirkulirajućim sojevima i posljedičnim promjenama u sastavu cjepiva te zbog slabljenja imuniteta. Od 1978. godine cjepiva su uglavnom trovalentna, što znači da sadrže viruse gripe A podtipove A(H1N1) i A(H3N2) i virus gripe B.[29] Nakon razdvajanja virusa gripe B u dvije antigeno različite linije dolazi do proizvodnje i primjene četverovalentnog cjepiva koje uz A(H1N1) i A(H3N2) viruse sadrži i dva soja virusa B (svaki iz jedne linije virusa B). Mreža virooloških laboratorija kontinuirano prati cirkulirajuće viruse te na temelju prikupljenih podataka SZO donosi preporuku za sastav sezonskog cjepiva koja se svake godine ažurira. Preporuka o sastavu cjepiva za sjevernu hemisferu donosi se u veljači kako bi proizvođači stigli do jeseni proizvesti potrebne količine cjepiva za cijepljenje koje uglavnom započinje u listopadu. Prema preporuci SZO-a za sjevernu hemisferu, sastav sezonskog inaktiviranog cjepiva za sezonu 2022./2023. bio je sljedeći: A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 – sličan soj, A/Darwin/9/2021 (H3N2) – sličan soj, B/Austria/1359417/2021 – sličan soj, B/Phuket/3073/2013 – sličan soj.[6]

Virusi gripe za proizvodnju antigena za cjepivo uglavnom se uzgajaju na oplođenim kokošjim jajima ili na staničnim kulturama sisavaca. Osim fragmentiranih i podjediničnih cjepiva, u svijetu su još u upotrebi i živa atenuirana cjepiva protiv gripe, koja u Hrvatskoj nisu dostupna, a primjenjuju se intranazalno

u obliku spreja. U Hrvatskoj su trenutno registrirana podjedinična cjepiva za intramuskularnu ili supkutanu primjenu. Proizvedena su na jajima, što znači da sadrže male količine ovalbumina te ih osobe s burnim alergijskim reakcijama na proteine jaja ne smiju koristiti. Podjedinična cjepiva pročišćeni su pripravci površinskih antigena HA-a i NA-a, a dobivaju se fizikalnim postupcima kojima se HA i NA izdvajaju iz fragmentiranih cjepiva kod kojih je virus kemijskim postupcima rascijepan na dijelove.[7]

Budući da podjedinična cjepiva sadrže samo HA i NA (glavne antigene koji potiču razvoj imunosnog odgovora), bez drugih struktura i funkcionalnih dijelova virusa, u pravilu su manje reaktogena u odnosu na druga cjepiva protiv gripe. Cijepljenjem protiv gripe primarno se stvaraju protutijela na HA i NA, ali ponekad i drugi strukturni proteini, npr. matriksni proteini (M1) i nukleokapsidni protein (NP) mogu pridonijeti razvoju imuniteta. Međutim, imunogenost cjepiva rutinski se procjenjuje određivanjem titra protutijela na HA reakcijom inhibicije hemaglutinacije ili testom neutralizacije, a specifični imunitet usmjeren na druge antigene virusa gripe zanemaruje se.[7,26] Vrhunac stvaranja protutijela u zdravih osoba postiže se dva tjedna nakon cijepljenja ako su prethodno bile u kontaktu s istim sojem virusa. Ako se radi o zdravoj osobi koja prethodno nije bila u kontaktu s istim sojem virusa, imunokompromitiranom bolesniku ili starijoj osobi, imunosni odgovor može biti sporiji.

Nuspojave na cjepivo protiv gripe najčešće su blage i spontano prolaze. Uglavnom se javljaju lokalne reakcije (bol na mjestu primjene, crvenilo i oteklina) te bol u mišićima, glavobolja i povišena tjelesna temperatura. Privremena kontraindikacija za cijepljenje jest akutna febrilna bolest, a trajne su kontraindikacije teška alergija na jaja ili neki drugi sastojak cjepiva te teška nuspojava na ranije primljeno cjepivo protiv gripe.

Cijepljenje protiv gripe u Hrvatskoj preporučeno je i besplatno za sve osobe (uključujući i djecu) s kroničnim oboljenjima srca i pluća, kroničnim bolestima metabolizma, zatim osobe s povećanim rizikom od razvoja komplikacije gripe (npr. trudnicama), osobe starije od 65 godina, štićenike domova (bez obzira na dob, uključujući i djecu), kao i zdravstvene djelatnike i djelatnike domova za starije osobe. Cijepljenje je također preporučeno djeci i adolescentima na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu te kućnim kontaktima osoba kojima je cijepljenje preporučeno, ali se zbog kontraindikacija ne mogu cijepiti.[6] Budući da se sastav cjepiva mijenja zbog promjena cirkulirajućih sojeva, a trajanje zaštite progresivno slabi dvije do tri godine nakon cijepljenja, preporuka je cijepiti se svake godine.

Cilj rada

Cilj je ovoga rada prikazati pobol i smrtnost od gripe u Požeško-slavonskoj županiji u sezonama gripe od 2014./2015. do 2021./2022. godine. U tu svrhu prikazat će se:

- tjedni broj prijava oboljelih od gripe u osam sezona u Požeško-slavonskoj županiji
- incidencija oboljelih od gripe u osam sezona u Požeško-slavonskoj županiji
- dobno specifične stope incidencije oboljelih od gripe u Požeško-slavonskoj županiji
- broj umrlih od gripe u osam sezona u Požeško-slavonskoj županiji prema tjednu, dobi, spolu i cijepnom statusu
- udio cijepljenih protiv gripe u osam sezona u Požeško-slavonskoj županiji.

Materijali i metode

U ovom radu korišteni su podatci iz izvješća o oboljelima od gripe (podatci o broju tjednih prijava oboljelih od gripe, broj umrlih od gripe prema tjednu, dobi, spolu i cijepnom statusu) i podatci iz godišnjih izvješća o potrošnji cjepiva protiv gripe u sezonama gripe od 2014./2015. do 2021./2022. Zavoda za javno zdravstvo Požeško-slavonske županije (ZJZ PSŽ).

Materijali

Prijavljivanje svakog slučaja oboljenja ili smrti od gripe propisano je Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti i posebna je mjera za sprječavanje i suzbijanje zaraznih bolesti. Za praćenje pobola i smrtnosti od gripe razvijen je sustav u kojemu svaki liječnik koji postavi dijagnozu gripe ima obvezu prijaviti oboljelog nadležnoj epidemiološkoj službi Zavoda za javno zdravstvo. Županijski zavodi za javno zdravstvo (ŽZJZ) i Zavod za javno zdravstvo (ZJZ) Grada Zagreba prijavljuju sve slučajeve oboljenja ili smrti od gripe Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ).

Prijavljivanje gripe razlikuje se u sezoni i izvan sezone gripe. Sukladno obvezi prijavljivanja, ŽZJZ i ZJZ Grada Zagreba šalju zbirna tjedna izvješća od 40. do 20. kalendarskog tjedna u jednoj sezoni gripe u kojima se prati broj oboljelih i umrlih po dobnim skupinama (0, 1 – 4, 5 – 6, 7 – 14, 15 – 19, 20 – 29, 30 – 64, > 65). Izvan sezone gripe prestaje se sa zbirnim tjednim izvješćivanjem te se prijavljuje svaki slučaj na individualnoj prijavnoj kartici. U svrhu praćenja gripe u RH se koristi definicija bolesti slične gripi (engl. *Influenza like illness* [ILI]) koju odlikuje iznenadna pojava simptoma i najmanje jedan od četiri opća simptoma (visoka temperatura ili grozničavo stanje, malaksalost,

glavobolja, bolovi u mišićima) te najmanje jedan od triju respiratornih simptoma (kašalj, grlobolja, otežano disanje).

U promatranom razdoblju obrađene su sve prijave oboljenja od gripe koje su pristigle u Službu za epidemiologiju ZJZ PSŽ-a uključujući ispostave u Požegi i Pakracu od sezone 2014./2015. do 7. srpnja 2022. godine. Veći vremenski raspon nije bilo moguće obraditi jer se stariji podatci nalaze u nekategoriziranim bazama podataka. Podatci o dobi, spolu i cijepnom statusu umrlih od gripe te tjednu u kojemu je zabilježen smrtni ishod preuzeti su iz Registra zaraznih bolesti koji je dio Nacionalnoga javnozdravstvenog informacijskog sustava (NAJS) putem kojega se prikupljaju individualne prijave o umrlima od gripe u Republici Hrvatskoj. Za obradu podataka o procijepljenosti korištena su godišnja izvješća o potrošnji cjepiva protiv gripe koja ZJZ PSŽ dostavlja HZJZ-u za svaku sezonu. Služba za epidemiologiju ZJZ PSŽ-a distribuira svaku dozu besplatnog cjepiva cjepiteljima (ordinacijama primarne zdravstvene zaštite ili drugim ordinacijama). Svaki cjepitelj obvezan je na unaprijed određenom obrascu u papirnatom ili elektroničkom obliku dostaviti epidemiološkoj službi izvješće o provedenom cijepljenju protiv gripe. Svi se zapisi objedinjuju u konačno godišnje izvješće koje se dostavlja HZJZ-u i temelj je za praćenje procijepljenosti u županiji.

Metode

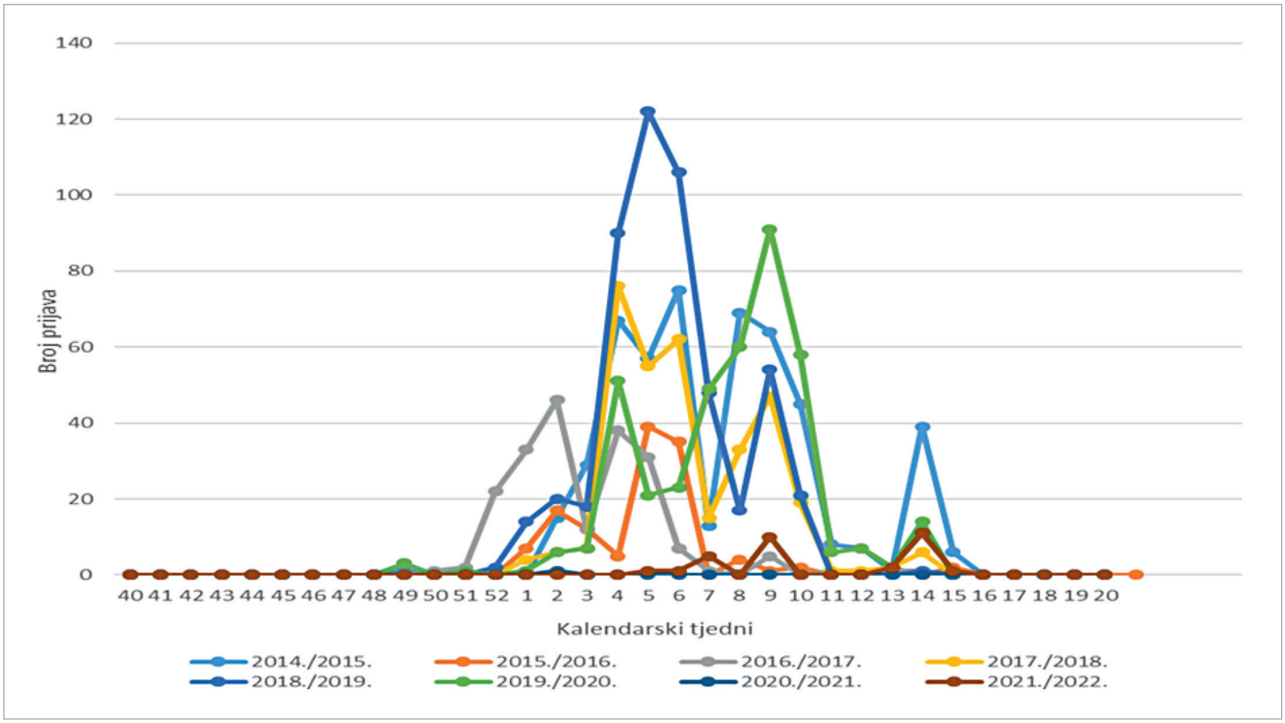
U ovom radu korištene su metode deskriptivne epidemiologije. Podatci o broju oboljelih od gripe tijekom tjedana prikazani su kao apsolutni brojevi. Za računanje stopa incidencije obolijevanja od gripe korištena je procjena stanovništva na sredini godine Državnog zavoda za statistiku, a za dobno specifične stope incidencije procjena stanovništva prema pojedinačnim godinama života za PSŽ. Za svaku sezonu gripe korištena je procjena stanovništva za godinu u kojoj sezona gripe počinje. Broj umrlih prikazan je kao apsolutni broj, a mortalitet kao proporcija. Za obradu podataka o potrošnji cjepiva protiv gripe korištena su izvješća za svaku sezonu gripe u navedenom razdoblju. Procijepljenost je prikazana kao proporcija, a za izračun su korišteni podatci o ukupnom broju utrošenih doza cjepiva i procjena stanovništva na sredini godine. Budući da cijepljenje nije preporučeno cijelom stanovništvu, taj se izračun ne može generalizirati.

Svi izračuni i grafički prikazi napravljeni su u programu *Excel na platformi MS Windows 10.*

Rezultati

Tjedna dinamika sezona gripe u osmogodišnjem razdoblju u PSŽ-u prikazana je na temelju podataka iz zbirnih tjednih izvješća prijava oboljelih od gripe (slika 1).

Slika 1. Tjedni broj prijava oboljelih od gripe u Požeško-slavonskoj županiji u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022.
Figure 1. Weekly number of reported influenza cases in Požega-Slavonia County from the 2014/2015 to 2021/2022 season

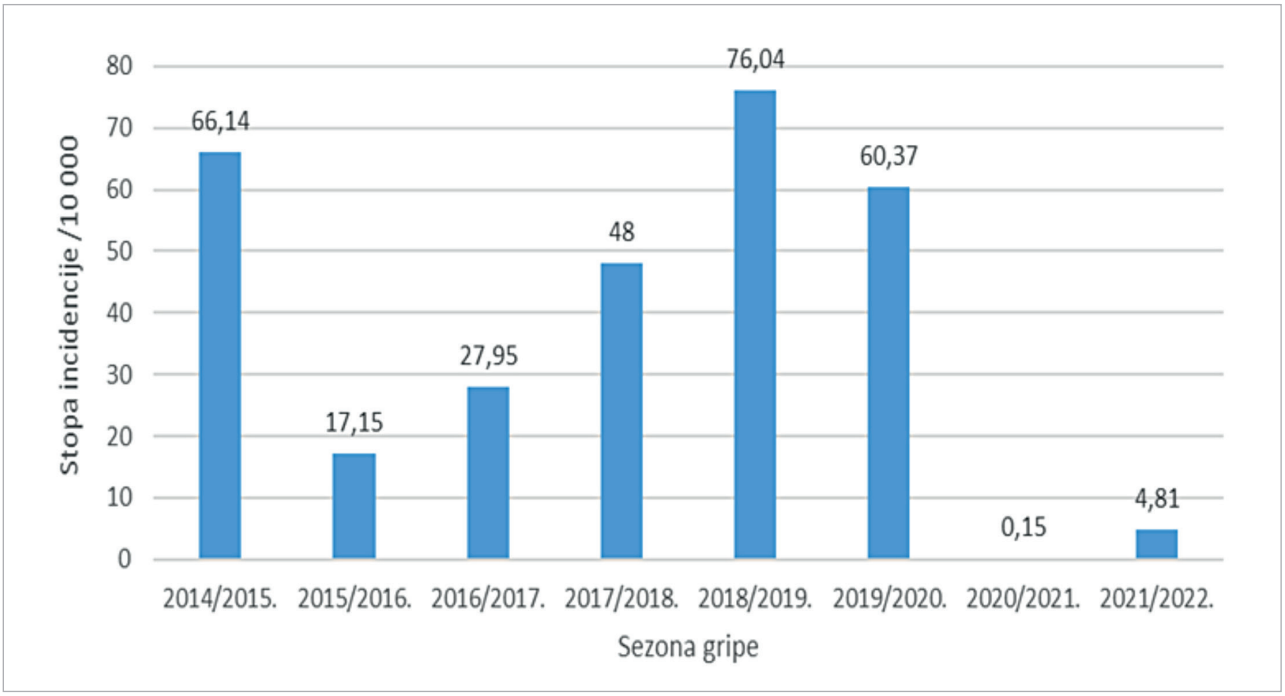


Sezone 2014./2015., 2018./2019., 2019./2020. započele su najranije, u 49. tjednu. Najkasniji početak sezone gripe bio je 2021./2022. kada je prvi oboljeli prijavljen u petom tjednu 2022. godine.

U sezoni 2014./2015. prijavljeno je 496 osoba oboljelih od gripe, vrhunac epidemije bio je u šestom tjednu 2015. godine (75 oboljelih). U sezoni 2015./2016. prijavljeno je 126 osoba oboljelih od gripe, vrhunac epidemije bio je u četvrtom tjednu 2016. godine (39 oboljelih). U sezoni 2016./2017. prijavljena je 201 osoba oboljela od gripe, vrhunac epidemije bio je u drugom tjednu 2017. godine (46 oboljelih). U sezoni 2017./2018. prijavljene su 334 osobe oboljele od gripe, vrhunac epidemije bio je u četvrtom tjednu 2018. godine (76 oboljelih). U sezoni 2018./2019. prijavljen je najveći ukupni broj osoba oboljelih od gripe (516) s vrhuncem epidemije u petom tjednu 2019. godine (122 oboljelih). U sezoni 2019./2020. prijavljeno je 400 osoba oboljelih od gripe, vrhunac epidemije bio je u devetom tjednu 2020. godine (91 oboljelih). U sezoni 2020./2021. prijavljena je samo jedna osoba oboljela od gripe u drugom tjednu 2021. godine. U sezoni 2021./2022. do 7. srpnja 2022. prijavljena je 31 osoba oboljela od gripe, a vrhunac epidemije bio je u 14. tjednu 2022. godine (11 oboljelih).

U svim sezonama, osim sezone 2020./2021., najveći broj prijavljenih oboljelih od gripe bilježi se od prosinca do sredine ožujka. Prosječno trajanje epidemija iznosi 14 tjedana. Najveća stopa incidencije (76,04) bilježi se u sezoni 2018./2019. Najmanja stopa incidencije (0,15) bila je u sezoni 2020./2021. (slika 2).

Slika 2. Incidencija oboljelih od gripe u Požeško-slavonskoj županiji u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022.
Figure 2. The incidence of reported influenza cases in Požega-Slavonia County from the 2014/2015 to 2021/2022 season

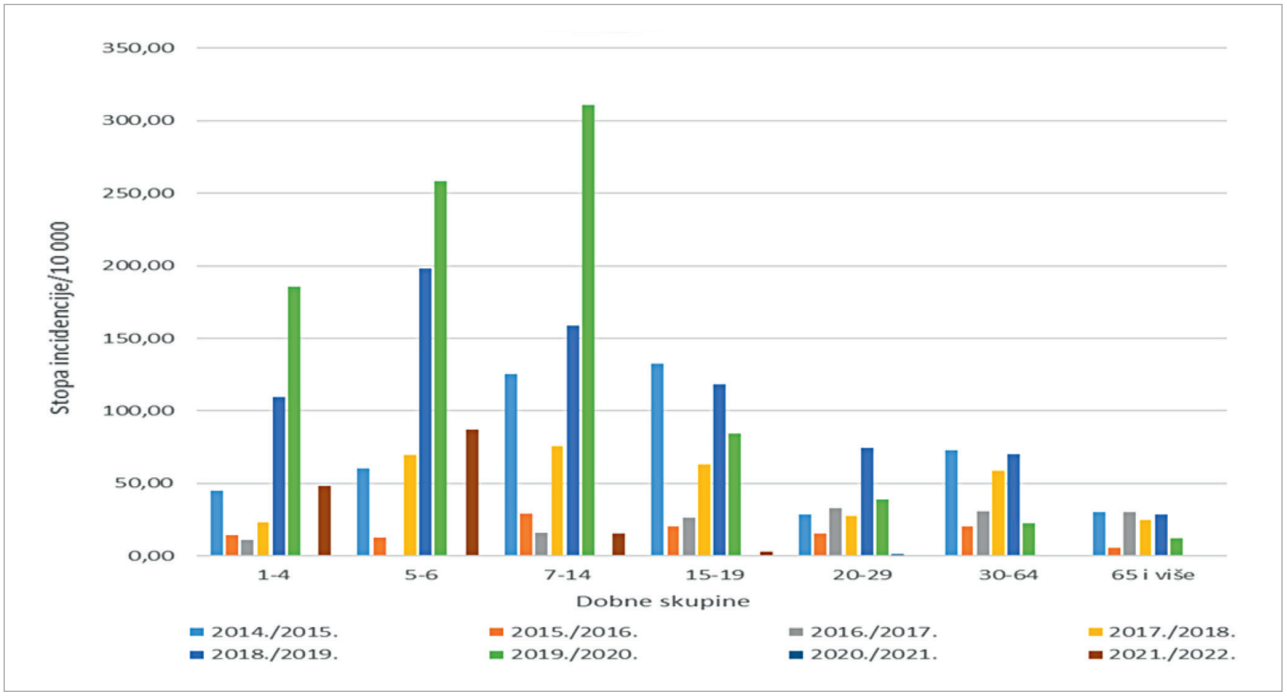


Niti u jednoj sezoni nije bilo prijava oboljelih od gripe u dobnoj skupini mlađih od jedne godine (dobna skupina 0 godina). U većini sezona stopa incidencije najveća je u djece školske dobi, a zatim u djece predškolske dobi. Najniža je stopa incidencije u osoba starijih od 65 godina. Izuzetak je sezona 2016./2017., kada je stopa incidencije bila najviša u osoba 20 – 29 godina, a nakon njih kod osoba starijih od 65 godina.

U istoj sezoni najniža stopa incidencije bila je u djece predškolske dobi (slika 3).

Slika 3. Incidencija oboljelih od gripe prema dobnim skupinama u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022. u Požeško-slavonskoj županiji

Figure 3. The incidence of reported influenza cases, according to age groups, in Požega-Slavonia County from the 2014/2015 to 2021/2022 season



U sezonama 2014./2015., 2016./2017., 2019./2020. – 2021./2022. u Požeško-slavonskoj županiji nije prijavljen niti jedan smrtni slučaj od gripe. Najveći broj prijavljenih slučajeva smrti od gripe (tri osobe) bio je u sezoni 2018./2019. U sezonama 2015./2016. i 2017./2018. prijavljen je po jedan smrtni slučaj od gripe.

U navedenom razdoblju sve osobe preminule od gripe bile su ženskoga spola (N = 5), a većina preminulih (80%) nije bila cijepljena protiv gripe. Srednja dob preminulih od gripe iznosila je 68,8 godina. U jedne osobe dokazan je virus gripe A, u druge virus gripe B, dok u preostale tri osobe virus gripe nije bio dokazan. Smrtni ishodi u Požeško-slavonskoj županiji od sezone 2014./2015. do 2021./2022. zabilježeni su od trećeg do sedmog kalendarskog tjedna, a prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Obilježja osoba preminulih od gripe u Požeško-slavonskoj županiji u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022.

Table 1. Epidemiological characteristics of influenza-associated deaths in Požega-Slavonia County during the 2014/2015 to 2021/2022 season

Sezona	Tjedan	Spol	Dob	Virus	Cijepni status
2015./16.	7	ženski	59	virus gripe A	nepoznat
2017./18.	3	ženski	79	virus grupe B	NE
2018./19.	5	ženski	40	nije dokazan	NE
2018./19.	4	ženski	76	nije dokazan	NE
2018./19.	5	ženski	90	nije dokazan	NE

Specifični mortalitet od gripe u populaciji Požeško-slavonske županije nizak je, a prikazan je u tablici 2.

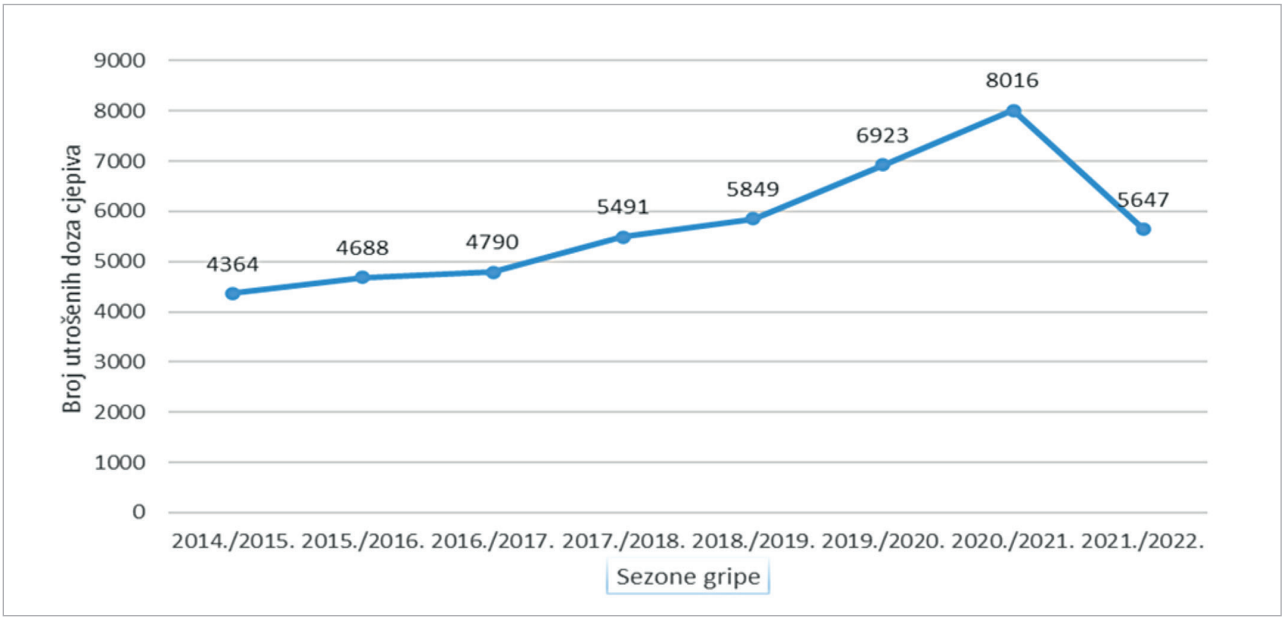
Tablica 2. Specifični mortalitet od gripe u Požeško-slavonskoj županiji u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022.
Table 2. Influenza-specific mortality rates in Požega-Slavonia County during the 2014/2015 to 2021/2022 season

Sezona	Specifični mortalitet/ 1000 stanovnika
2014./2015.	0,00
2015./2016.	0,01
2016./2017.	0,00
2017./2018.	0,01
2018./2019.	0,04
2019./2020.	0,00
2020./2021.	0,00
2021./2022.	0,00

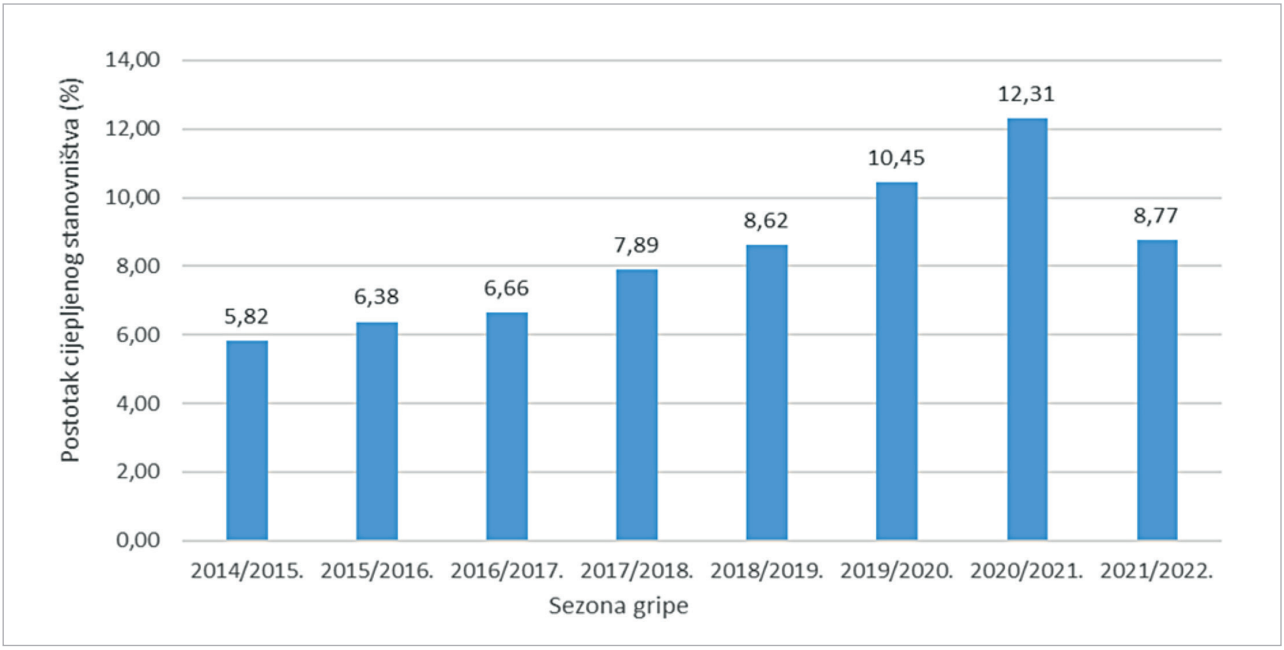
U sezonama 2014./2015. do 2020./2021. primjećuje se povećanje broja utrošenih doza cjepiva protiv gripe sa značajnim padom u sezoni 2021./2022. (slika 4).

Postotak cijepljenog stanovništva povećava se iz sezone u sezonu sve do 2021./2022. kada dolazi do pada u ukupnoj procijepljenosti stanovništva (slika 5).

Slika 4. Potrošnja cjepiva protiv gripe u Požeško-slavonskoj županiji u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022.
Figure 4. Number of influenza vaccine doses administered in Požega-Slavonia County, during the 2014/2015 to 2021/2022 season



Slika 5. Postotak cijepljenog stanovništva u Požeško-slavonskoj županiji u sezonama od 2014./2015. do 2021./2022.
Figure 5. Influenza vaccination coverage in Požega-Slavonia County, during the 2014/2015 to 2021/2022 season



Rasprava

Vrijeme pojavljivanja epidemija gripe različito je u različitim dijelovima svijeta. Na sjevernoj hemisferi epidemije gripe započinju u kasnu jesen, a vrhunac dostižu u kasnu zimu, no sporadični slučajevi mogu se javiti u bilo koje doba godine. U PSŽ-u u promatranom razdoblju, od 2014. do 2022., epidemije gripe većinom su se (u pet od osam sezona) javljale početkom prosinca, a u preostale tri sezone (2017./2018., 2020./2021. i 2021./2022.) u siječnju, što odgovara vremenu pojavljivanja epidemija gripe u ostalim županijama u Republici Hrvatskoj [30,31], dok se u ostatku Europe, generalno gledajući, prvi slučajevi obolijevanja od gripe pojavljuju već u listopadu.[32]

Epidemije gripe počinju naglo, vrhunac dosežu za tri do četiri tjedna, a obično traju osam do deset tjedana, no mogu trajati i duže. U PSŽ-u najveći broj prijava oboljelih od gripe bilježi se od drugog do devetog tjedna, s izuzetkom u sezoni 2021./2022., kada je vrhunac epidemije postignut tek u 14. tjednu. Takva dinamika postizanja vrhunca epidemije jednaka je i u ostatku Republike Hrvatske.[30] Nakon sezone 2020./2021., kada u cijeloj državi nije laboratorijski potvrđen niti jedan slučaj gripe, u sezoni 2021./2022. bilježe se oboljeli od gripe u broju koji je niži u odnosu na sezone gripe prije pandemije bolesti COVID-19, što potvrđuje ogroman utjecaj pandemije na epidemiologiju gripe. Tijekom pandemije primjenjivale su se razne protuepidemijske mjere koje su bile razmjerne epidemiološkoj situaciji i raspoloživim spoznajama o zaraznosti i virulentnosti virusa SARS-CoV-2. Primjena protuepidemijskih mjera ovisila je i o stupnju opterećenosti zdravstvenog sustava, dostupnosti cjepiva i stupnju procijepljenosti protiv bolesti COVID-19. Tako je kombinacija nefarmakoloških mjera (nošenje maski, držanje fizičkog razmaka, pranje ruku, izolacija bolesnika, karantena bliskih kontakata, sprječavanje okupljanja, kontrola putovanja i državnih granica) izravno utjecala na cirkulaciju i širenje virusa gripe, kao i niza drugih patogena koji se šire kapljično, aerosolom i kontaktom. Osim protuepidemijskih mjera, moguć uzrok niske detekcije virusa gripe tijekom pandemije bila je i prioritizacija dijagnostike virusa SARS-CoV-2. Navedeni čimbenici doveli su do povijesno niske aktivnosti virusa gripe tijekom sezone 2020./2021. u većini država obiju hemisfera.[33,34,35] Posljedično navedenom, u PSŽ-u stopa incidencije bila je najniža (0,15/10.000) u sezoni 2020./2021. U sezoni 2021./2022. stopa incidencije bila je također iznimno niska (4,81/10.000, odnosno 48,1/100.000). U istoj sezoni stopa incidencije najniža je bila u Karlovačkoj županiji (6,1/100.000), a najviša u Krapinsko-zagorskoj županiji (691,3/100.000)[30]. Najviša stopa incidencije u PSŽ-u bila je u sezoni 2018./2019. (76,04/10.000), a zatim slijedi sezona 2014./2015., kada je u Republici Hrvatskoj zabilježena najviša stopa incidencije tijekom promatranog razdoblja.[31]

Od 2014. do 2022. u PSŽ-u nije prijavljen ni jedan slučaj oboljenja od gripe u djece mlađe od jedne go-

dine, što nije slučaj za ostatak Hrvatske i ostatak svijeta. Također, za Republiku Hrvatsku uobičajeno je stopa incidencije najviša u predškolske djece, a zatim u djece školske dobi[30,31], dok je u PSŽ-u taj redoslijed obrnut, što može biti posljedica slabijeg prijavljivanja obolijevanja zbog gripe od strane pedijatara u PSŽ-u. Najniža stopa incidencije zabilježena je u osoba od 65 godina i starijih kako u Požeško-slavonskoj županiji tako i u Hrvatskoj.[30,31] Izuzetak je u PSŽ-u bila sezona 2016./2017., kada je, potpuno suprotno od uobičajenoga, stopa incidencije bila najniža u djece predškolske dobi, a najviša u osoba 20 – 29 godina te u osoba 65 godina i starijih.

Epidemije su povezane s većom incidencijom pneumonija, porastom hospitalizacija i porastom stope mortaliteta, što se naziva viškom smrtnosti.[14-16, 36-39] Višak smrtnosti, odnosno povećani broj umrlih u odnosu na broj umrlih izvan sezone posljedica je činjenice što je gripa u određenim rizičnim skupinama (osobe 65 godina i stariji te kronični bolesnici) češće praćena komplikacijama i smrtnim ishodom. Stoga je izrazito teško reći koliko osoba umre izravno ili neizravno od gripe (zbog pogoršanja osnovne bolesti ili komplikacija). Procjenjuje se da se svake godine diljem svijeta pojavljuje oko milijardu slučajeva gripe, od kojih je 3 – 5 milijuna teških slučajeva, a 290.000 – 650.000 dovodi do respiratornih smrti povezanih s gripom.[40, 41] U PSŽ-u od 2014. do 2022. prijavljeno je ukupno pet smrtnih ishoda od gripe i njezinih komplikacija (jedan smrtni ishod u sezoni 2015./2016. od ukupno osam prijavljenih u RH i jedan 2017./2018. od ukupno 29 te tri smrtna ishoda 2018./2019. od ukupno 107 prijavljenih u RH).[31] Primjetan je blagi porast broja prijavljenih smrtnih slučajeva u sezoni 2018./2019. kako u PSŽ-u tako i u cijeloj državi, što jednim dijelom može biti zbog unaprjeđenja praćenja gripe, odnosno pojačanog praćenja prijavljivanja smrtnih ishoda (uvedena je anketa za praćenje smrtnih ishoda u kojoj se prikupljaju podatci o kliničkoj slici, komorbiditetima, cijepnom statusu preminule osobe i sl.). Nakon sezone 2018./2019. u PSŽ-u nije bilo prijava smrtnih ishoda zbog gripe i njezinih komplikacija, dok je u Republici Hrvatskoj zabilježeno 18 smrtnih ishoda u sezoni 2019./2020. te tri u sezoni 2021./2022.[30]

Godinama je poznata problematika premalog prijavljivanja smrtnih slučajeva zbog gripe, zbog čega brojke vezane za smrtne slučajeve od gripe koje ovaj rad donosi ne predstavljaju realan prikaz broja umrlih. Nekoliko je mogućih razloga nedovoljnog prijavljivanja smrti zbog gripe: nedovoljno testiranje na viruse gripe, prekasno testiranje kada virus više nije detektabilan, razvoj komplikacija osnovnih bolesti koje maskiraju kliničku sliku gripe te ona ostaje neprepoznata.[42] Posljedično je specifični mortalitet od gripe u PSŽ-u izrazito nizak (0,01 – 0,04/1000).

Dobna distribucija preminulih od gripe u PSŽ-u bila je 40 – 90 godina, dok je srednja dob bila 68,8 godina. U ostatku RH također među preminulima zbog gripe prevladavaju osobe dobi 65 godina i starije[31], što je i razumljivo jer ta je skupina zbog svojih komorbiditeta skloniji razvoju komplikacija i ima veći rizik za smrtni ishod.

U PSŽ-u od 2015. do 2022. sve preminule osobe zbog gripe bile su ženskoga spola, što je različito od ostatka Hrvatske, gdje je u svakoj sezoni bio veći broj preminulih muškaraca.[31]

Smrtni ishodi u PSŽ-u zabilježeni su od trećeg do sedmog kalendarskog tjedna, što odgovara ostatku Hrvatske, gdje se najveći broj smrtnih ishoda bilježi od drugog do sedmog kalendarskog tjedna.[30,31]

Navedeno odgovara dinamici epidemije u PSŽ-u i Hrvatskoj, odnosno vremenu kada se prijavljuje najveći broj oboljelih i postiže vrhunac epidemije.

Od ukupno pet preminulih osoba u PSŽ-u, četiri osobe nisu bile cijepljene protiv gripe, a za jednu osobu nije bio poznat cijepni status. U Hrvatskoj većina preminulih s poznatim cijepnim statusom nije cijepljena protiv gripe.[31] Prema metaanalizi provedenoj 2020. godine u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima koja je uključivala 16 studija (četiri randomizirana kontrolirana istraživanja i 14 opservacijskih studija), cjepivo protiv gripe bilo je povezano s nižim rizikom za smrt od svih uzroka (RR = 0,75; 95 % CI = 0,60 – 0,93 [*P* = 0,01]) u odnosu na kontrolnu skupinu[43], što podržava upotrebu cjepiva protiv gripe kako bi se smanjio mortalitet zbog gripe.

Budući da cjepivo protiv gripe smanjuje rizik od komplikacija i smrtnosti, svake se sezone cijepljenje preporučuje posebnim skupinama stanovništva. Cijepljenje je preporučeno i besplatno za sve osobe (uključujući i djecu) s kroničnim oboljenjima srca i pluća, kroničnim bolestima metabolizma, zatim osobama s povećanim rizikom od razvoja komplikacije gripe (npr. trudnicama), osobama starijim od 65 godina, štićenicima domova (bez obzira na dob, uključujući i djecu), kao i zdravstvenim djelatnicima i djelatnicima domova za starije osobe. Cijepljenje je također preporučeno djeci i adolescentima na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu te kućnim kontaktima osoba kojima je cijepljenje preporučeno, ali se zbog kontraindikacija ne mogu cijepiti.[6] Za razliku od Hrvatske, neke zemlje (npr. Sjedinjene Američke Države) ubrajaju u prioritetne skupine za cijepljenje i zdravu djecu predškolske i školske dobi jer je u tim skupinama stopa incidencije najviša te se upravo djeca smatraju glavnim pokretačima epidemija i prenositeljima virusa gripe.

S obzirom na činjenicu da je gripa u zdrave djece uglavnom blaga bolest, a preboljenje ostavlja dugotrajniji imunitet, upitna je etičnost takvih preporuka s ciljem zaštite starijih osoba.[7] U PSŽ-u se u sezonama od 2014./2015. do 2020./2021. bilježi rast broja utrošenih doza cjepiva protiv gripe. U sezoni 2021./2022. utrošeno je 2.369 doza manje u odnosu na prethodnu sezonu te dolazi do prekida rasta trenda odaziva na cijepljenje, a isti trend primijećen je na razini cijele Hrvatske. Uzrok tomu može biti strah i pad povjerenja u zdravstvene djelatnike koji je nastupio zbog pandemije bolesti COVID-19 i raznih dezinformacija koje su se tada pojavljivale u javnosti.

Postotak cijepljenog stanovništva protiv gripe u PSŽ-u kreće se od 5,81% do 12,31% (prosječno 8,36%), dok se u Hrvatskoj cijepi oko 5% stanovništva.[31] Najviši je postotak cijepljenog stanovništva u Varaždinskoj županiji, a najniži u Splitsko-dalmatinskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji, koje i inače imaju niske cijepne obuhvate za cjepiva iz obveznog Programa cijepljenja Republike Hrvatske.[31]

Postotci procijepljenog stanovništva u PSŽ-u dobiveni su na temelju utrošenih doza i procjene stanovništva na sredini godine za svaku pojedinu sezonu. Budući da cijepljenje nije preporučeno cijelom stanovništvu, već samo određenim kategorijama, i da ne znamo koliko županija ima ciljanog stanovništva te da nazivnik može uvelike varirati ovisno o tome koje se kronične bolesti smatraju indikacijom za cijepljenje protiv gripe, te je podatke teško generalizirati.

Prema izvješćima HZJZ-a o potrošnji sezonskog cjepiva protiv gripe u Hrvatskoj, vidljiv je pad cijepnog obuhvata u stanovnika starijih od 65 godina (prije desetak godina cijepljeno je oko 40% osoba starijih od 65 godina, a 2021. godine 30,7%), što je daleko ispod cilja EU-a i SZO-a koji teži postizanju 75-postotnog obuhvata kod osoba starijih od 65 godina.

Zaključak

U promatranom osmogodišnjem razdoblju u PSŽ-u se prosječno zaprimi oko 260 prijava oboljenja od gripe po sezoni. Izuzetak je sezona 2020./2021. kada je u PSŽ-u zaprimljena jedna prijava oboljenja od gripe, ali taj slučaj nije laboratorijski potvrđen. Izuzetno niska aktivnost virusa gripe u sezoni 2020./2021. posljedica je nespecifičnih protuepidemijskih mjera, koje su se provodile zbog bolesti COVID-19 i dominacije te bolesti.

Djeca školske dobi češće obolijevaju od djece predškolske dobi, a prijava oboljenja od gripe u dobnoj skupini mlađih od jedne godine uopće nije bilo, što može biti posljedica slabijeg prijavljivanja od strane pedijatara. Stopa incidencije najniža je u osoba 65 godina i starijih, ali je u njih smrtnost najveća zbog sklonosti razvoju komplikacija. U navedenom razdoblju sve umrle osobe od gripe bile su ženskoga spola. Većina umrlih nije bila cijepljena protiv gripe iako je cijepljenje za posebne skupine stanovništva preporučeno i besplatno.

Cijepni obuhvati protiv gripe u PSŽ-u u svim sezonama daleko su ispod obuhvata koje preporučuje SZO, a u sezoni 2021./2022. zabilježen je i silazni trend odaziva na cijepljenje.

Cijepljenje protiv gripe ključni je alat za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od gripe, stoga je potrebno ulagati velike napore u edukaciju javnosti i zdravstvenih djelatnika o važnosti cijepljenja zbog postizanja veće učinkovitosti.

Naši trenutni alati za prevenciju i kontrolu gripe imaju brojna ograničenja, što uključuje suboptimalnu učinkovitost sezonskih cjepiva i ograničene mogućnosti liječenja, stoga postoji i hitna potreba za boljim alatima za prevenciju, otkrivanje i kontrolu gripe.

Informacije o sukobu interesa

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

Informacija o financiranju

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

LITERATURA

[1] Pappas G, Kiriaze IJ, Falagas ME. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. Int J Infect Dis. 2008;12:347–50.
[2] Hećimović A. Gripa, neukrocena bolest iz prošlosti. Transfuziološki Vjesn. 2016;56.
[3] Yousaf Kazmi S. The etymology of microbial nomenclature and the diseases these cause in a historical perspective. Saudi J Biol Sci. 2022;29:103454.
[4] Puljiz I, Kuzman I. Gripa – uvijek aktualna bolest. Medicus. 2005;14:137–46.
[5] Center for Disease Control and Prevention CDC 24/7: Saving lives; Protecting People. Dostupno na adresi: https://www.cdc.gov/flu/about/keyfacts.htm. Datum pristupa: 01.10.2022.
[6] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/sluzbaepidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-gripe-za-osobe-s-povecanimrizikom-od-razvoja-teskog-oblika-gripe-i-njezinih-komplikacija/. Datum pristupa: 01.10.2022.
[7] Kaić B. Cijepljenje protiv influence. Medicus. 2011;20:101–8.
[8] Gaitonide DY, Moore FC, Morgan MK. Influenza: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019;100:751–8.
[9] GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2019;7:69–89.
[10] Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI i sur. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. Vaccine. 2021;39:A6–A14.

[11] Kalenić S i sur. Medicinska mikrobiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
[12] Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual. 20 izd. Washington DC: Alpha Press; 2015.
[13] Center for Disease Control and Prevention CDC 24/7: Saving lives; Protecting People. Dostupno na adresi: https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm. Datum pristupa: 02.05.2023.
[14] Li L, Liu Y, Wu P, Peng Z, Wang X, Chen T i sur. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study. Lancet Public Health. 2019;4:e473–e481.
[15] Cheng KJG, Rivera AS, Lam HY, Ulitin AR, Nealon J, Dizon R i sur. Influenza associated excess mortality in the Philippines, 2006-2015. PLoS One. 2020;15:e0234715.
[16] Wong JY, Goldstein E, Fang VJ, Cowling BJ, Wu P. Real-time estimation of the influenza-associated excess mortality in Hong Kong. Epidemiol Infect. 2019;147:e217.
[17] Tognotti E. Influenza pandemics. J Infect Dev Ctries. 2009; 3:331–4.
[18] Center for Disease Control and Prevention CDC 24/7: Saving lives; Protecting People. Dostupno na adresi: https://www.cdc.gov/flu/about/qa/1918flupandemic.htm. Datum pristupa: 02.05.2023.
[19] Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA, Chowell G. Global Mortality Impact of the 1957-1959 Influenza Pandemic. J Infect Dis. 2016;213:738–45.
[20] Al Hajjar S, McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. Ann Saudi Med. 2010;30:1–10.
[21] Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Lau EH, Lipsitch M, i sur. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. J Infect Dis. 2010;201:1509–16.
[22] Dharmapalan, D. Influenza. Indian J Pediatr. 2020;87:828–32.
[23] Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C. Human Influenza Virus Infections. Semin Respir Crit Care Med. 2016;37:487–500.
[24] Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. BMJ. 2016; 355:i6258.
[25] Giacchetta I, Primieri C, Cavalieri R, Domnich A, de Waure C. The burden of seasonal influenza in Italy: A systematic review of influenza-related complications, hospitalizations, and mortality. Influenza Other Respir Viruses. 2022;16:351–65.
[26] Kurečić Filipović S. Procjena djelotvornosti cjepiva protiv gripe u sezoni 2010.-11. [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016.
[27] Puljiz I, Kuzman I. Protuvirusni lijekovi i liječenje influence. Medicus. 2011;20:87–93.
[28] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM i sur. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Infect Dis. 2019;68:895–902.
[29] Fiore AE, Bridges CB, Katz JM, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ed. Vaccines. 6. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013, str. 257–93.
[30] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/gripa-u-hrvatskoj-u-sezoni-2021-2022-20-tjedan-2/. Datum pristupa: 02.05.2023.
[31] Zajec M. Kretanje i odlike gripe u periodu od 2014. do 2018. godine u Republici Hrvatskoj. Završni rad. Zagreb; 2019.
[32] Flu News Europe. Dostupno na adresi: https://flunewseurope.org/SeasonOverview. Datum pristupa: 28.05.2023.
[33] Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. Nat Rev Microbiol. 2023;21:195–210.
[34] Haddadin Z, Schuster JE, Spieker AJ, Rahman H, Blozinski A, Stewart L i sur. Acute respiratory illnesses in children in the SARS-CoV-2 pandemic: prospective multicenter study. Pediatrics. 2021;148:e2021051462.
[35] Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM i sur. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020-2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1013–9.
[36] Hong K, Sohn S, Chun BC. Estimating Influenza-associated Mortality in Korea: The 2009-2016 Seasons. J Prev Med Public Health. 2019;52:308–15.
[37] Serino M, Melo N, Caldas JP, Ferreira A, Garcia D, Lourenço P. Predictors of severity and in-hospital mortality in patients with influenza. Monaldi Arch Chest Dis. 2021;92(1).
[38] Narayan VV, Iuliano AD, Roguski K, Bhardwaj R, Chadha M, Saha S i sur. Burden of influenza-associated respiratory and circulatory mortality in India, 2010-2013. J Glob Health. 2020; 10:010402.
[39] Goldstein E, Viboud C, Charu V, Lipsitch M. Improving the estimation of influenza related mortality over a seasonal baseline. Epidemiology. 2012;23:829–38.
[40] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S i sur. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. Lancet. 2018;391:1285–300.
[41] World Health Organization. Dostupno na adresi: https://www.who.int/teams/globalinfluenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease. Datum pristupa: 31.05.2023.
[42] Center for Disease Control and Prevention CDC 24/7: Saving lives; Protecting People. Dostupno na adresi: https://www.cdc.gov/flu/about/burden/how-cdc-estimates.htm. Datum pristupa: 31.05.2023.
[43] Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS i sur. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10:e019636.

Zahvala

Ovaj rad nastao je zahvaljujući mentorstvu doc. prim. dr. sc. Radovana Vodopije, dr. med., spec. epidemiologije, koji me je podržavao tijekom cijelog procesa izrade rada svojim stručnim i profesionalnim radom te svojom upornošću. Ovim putem zahvaljujem mu na trudu koji je uložio i koji ulaže kako bi mlade generacije rasle u svom obrazovanju i struci i što mi je pokazao što znači okupiti oko sebe mali broj ljudi koji su spremni zajedno raditi, učiti i stvarati.

Također zahvaljujem i prof. dr. sc. Nataši Antoljak, dr. med., spec. epidemiologije, na uputama, pomoći i strpljivom odgovaranju na sve moje upite te kolegicama i kolegama iz Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.