

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Paola Krnjaić**

**UČINCI PROVEDBE OBVEZNIH IMUNIZACIJA U RH**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentor:  
prof. dr. sc. Rosanda Mulić**

**Split, studeni 2015.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Paola Krnjaić**

**UČINCI PROVEDBE OBVEZNIH IMUNIZACIJA U RH**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentor:  
prof. dr. sc. Rosanda Mulić**

**Split, studeni 2015.**



## **SADRŽAJ:**

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1 Povijest cijepljenja .....	2
1.1.1 Povijesni pregled cijepljenja pučanstva na današnjim prostorima .....	3
1.2 Epidemiološki uvjeti potrebni za izradu programa obveznih imunizacija.....	3
1.3 Zakonske odredbe i pravilnici obveznih imunizacija u RH.....	4
1.4 Kalendar cijepljenja .....	4
1.4.1 Cijepljenje protiv tuberkuloze.....	6
1.4.1.1 Patogeneza i patologija .....	6
1.4.1.2 Klinička slika .....	6
1.4.2 Cijepljenje protiv hemofilusa influenzae tip b.....	7
1.4.2.1 Patogeneza i patologija .....	7
1.4.2.2 Klinička slika .....	7
1.4.3 Cijepljenje protiv difterije, tetanusa i pertusisa .....	8
1.4.3.1 Patogeneza i patologija .....	8
1.4.3.2 Klinička slika .....	8
1.4.4 Cijepljenje protiv poliomijelitisa .....	9
1.4.4.1 Patogeneza i patologija .....	9
1.4.4.2 Klinička slika .....	10
1.4.5 Cijepljenje protiv ospisa, zaušnjaka i rubeole.....	10
1.4.5.1 Patogeneza i patologija .....	10
1.4.5.2 Klinička slika .....	11
1.4.6 Cijepljenje protiv hepatitisa B .....	11
1.4.6.1 Patogeneza i patologija .....	12
1.4.6.2 Klinička slika .....	12
1.5 Cijepljenje .....	12
1.5.1 Vrste cjepiva .....	13
1.5.2 Načini primjene.....	13
1.5.3 Kontraindikacije.....	13
1.5.4 Nuspojave .....	14
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>15</b>
2.1 POSTAVKE ISTRAŽIVANJA .....	16
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>17</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>19</b>
4.1. PRIMOVAKCINACIJA .....	20
4.2. REVAKCIJNACIJA .....	22
4.3. POBOL I SMRTNOST OD BOLESTI PROTIV KOJIH JE OBVEZNO CIJEPLJENJE U HRVATSKOJ .....	25
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>28</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>32</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>34</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>40</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>42</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>44</b>

## **1. UVOD**

Cijepljenje je jedno od najvažnijih dostignuća suvremene medicine. Cilj je smanjiti ili u potpunosti ukloniti rizik od određenih, najčešće teških i po život opasnih zaraznih bolesti (1). Program cijepljenja reguliraju zakoni i pravilnicima koje propisuje Ministarstvo zdravlja, a razlikuje se među državama. Uvelike ovisi o socijalnim prilikama te epidemiološkim karakteristikama infektivnih bolesti u populaciji (1,3,4). Razlikujemo cjepiva namijenjena obveznom programu cijepljenja te neobvezna kod kojih je preporučeno dodatno cijepljenje ako postoji medicinska indikacija. Postotak nuspojava vezanih uz primjenu cjepiva je zanemariv u odnosu na rizik komplikacija i smrtonosnog ishoda od bolesti protiv kojih se cijepi. Osim individualne zaštite koju postizemo cijepljenjem, modificiramo kretanje određene zarazne bolesti u populaciji, eliminiramo njene teške oblike ili eradiciramo bolest (4,5). Unatoč činjenici da je neka bolest eradicirana ili eliminirana važno je održavati visoki postotak procijepljenosti stanovništva zbog mogućeg unosa uzročnika bolesti iz zemalja u kojima su te bolesti još uvijek prisutne (5,6,7).

### **1.1. Povijest cijepljenja**

Povijest cijepljenja datira iz 18. stoljeća, a „ocem vakcinologije“ smatra se engleski liječnik Edward Jenner. Zaslužan je za uvođenje u medicinu 1796. godine cijepljenje protiv velikih boginja. Danas se velike boginje smatraju iskorijenjena bolest, ali u tom vremenu predstavljale su opasnu bolest od koje se umiralo, a preživjeli bi imali trajne zdravstvene posljedice. Njegovo otkriće pridonijelo je eradikaciji velikih boginja kao opasne i smrtonosne bolesti, ali i razvoju vakcinologije te otkriću brojnih drugih cjepiva kojima su pojedine opasne zarazne bolesti iskorijenjene, a ostale značajno reducirane. Značajnim napretkom u razvoju cjepiva smatra se otkriće antidifteričnog seruma za što je 1901. godine dodjeljena prva Nobelova nagrada za medicinu njemačkom liječniku Emilu von Behringu (5,8).

### *1.1.1 Povijesni pregled cijepljenja pučanstva na današnjim prostorima*

Prvi podaci o početku organizirane borbe protiv zaraznih bolesti kod nas smatraju se zapisi na latinskom jeziku iz 1791. godine. U njima se navodi zahtjev kirurga Hadviga za imunizaciju puka u Zagrebačkoj županiji, za sve koji nisu prebolili velike boginje, besplatnim dozama cjepiva. U Dalmaciji je prvo cijepljenje stanovništva započeto 1801., a 1803. godine austrijske vlasti izdaju proglas o besplatnom cijepljenju protiv velikih boginja za sve pučane i seljake (4,9).

Tijekom 20. stoljeća stvara se javnozdravstveni program masovnog cijepljenja stanovništva koji je dizajniran i evaluiran epidemiološkim metodama, a dovodi do kontrole zaraznih bolesti protiv kojih se cijepi. Sustavno i kontrolirano provođenje programa obveznog cijepljenja te stvaranje kolektivne imunosti rezultiralo je eradikacijom velikih boginja u svijetu što se smatra jednim od najvećih uspjeha u medicini. Osim velikih boginja, kod nas i u zapadnoeuropskim državama, eradican je virus poliomijelitisa (10).

## **1.2 Epidemiološki uvjeti potrebni za izradu programa obveznih imunizacija**

Masovno cijepljenje populacije je javnozdravstveni program čija se izrada, provođenje i evaluacija temelje na epidemiološkim metodama. Neizostavna komponenta je primjena cjepiva koja moraju zadovoljavati sve principe sigurnosti i efikasnosti. Osim navedenih kriterija potrebno je raspolagati rezultatima primjene cjepiva u populaciji kroz duže vrijeme kako bi se mogle uočiti rijetke nuspojave (5). Cjepiva koja su namijenjena obveznom programu cijepljenja trebala bi proći ispitivanje neškodljivosti na populaciji kojoj su namijenjena. To je važno jer se određeno cjepivo može primjenjivati bez značajnih nuspojava u određenoj zemlji, a da u drugoj zemlji primijenjenoj na drugoj populaciji izazovu znatan broj reakcija. Razlog ovoj pojavi može biti drugačija izloženost određenim vanjskim alergenima kao i onima koji se unose različitom prehranom u populaciji druge zemlje (5,11).

U Hrvatskoj se cjepiva koja se rabe u obveznom programu cijepljenja evaluiraju kroz praćenje pobola i praćenjem obveznih prijava nuspojava od cijepljenja (1,5). Ovu funkciju obavlja Služba za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Strategiju cijepljenja, između ostalog, odredit će dobna distribucija oboljelih, utjecaj najčešćih protutijela na stvaranje imunosti u djece, trajanje imuniteta nakon prirodno preboljene bolesti i sve ostale epidemiološke osobine protiv kojih se uvodi cjepivo (1,5,8,13). Kontinuirano praćenje i analiza vlastite epidemiološke situacije neizostavan su kriterij za izradu racionalnog i efikasnog programa cijepljenja neke zemlje. Konačan cilj je eliminacija bolesti iz populacije ili eradikacija teških oblika bolesti (14,16,17).

### **1.3 Zakonske odredbe i pravilnici obveznih imunizacija u RH**

U Republici Hrvatskoj program obveznih imunizacija reguliran je na temelju Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/2007, 113/2008, 43/2009 ) i Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti (NN 103/2013). Program redovitog cijepljenja i pravilnik o provođenju imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse obnavljaju se i nadopunjuju gotovo svake godine uputama Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, a stupa na snagu osmog dana od objave u Narodnim novinama (21).

### **1.4 Kalendar cijepljenja**

Službena upotreba različitih vrsta cjepiva protiv određenih zaraznih bolesti razlikuje se među državama, a ovisi o ekonomskim i socijalnim prilikama te epidemiološkim karakteristikama infektivnih bolesti u populaciji. U pravilu razlikuju se programi redovitih cijepljenja i cijepljenje u posebnim prilikama. U RH problematika imunoprofilakse regulirana je Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti i Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti (21). Program redovitog cijepljenja i već



spomenuti pravilnik obnavljaju se i nadopunjuju gotovo svake godine uputama Ministarstva zdravlja RH (16,21).

Novorođenčad se već u rodilištu cijepi protiv tuberkuloze i hepatitisa B. S navršena dva mjeseca života započinje cijepljenje kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, dječje paralize, hripavca i Hib te nastavlja cijepljenje protiv hepatitisa B započetog u rodilištu. Do kraja prve godine života zdrava djeca trebala bi biti u potpunosti cijepljena sa sve tri doze cjepiva protiv navedenih zaraznih bolesti. S navršenih godinu dana života djeca se cijepi protiv ospica, zaušnjaka i rubeole. Zbog nedovoljno razvijenog imunološkog sustava djece te dugotrajnijeg postizanja imunosti potrebno je docjepljivanje s jednom ili dvije dodatne doze cjepiva koje se vrši u 2. odnosno 4. godini života. Neka docjepljivanja vrše se i pri polasku u školu odnosno kroz cijelo školsko razdoblje do navršenih devetnaest godina života. Time je program obveznog cijepjenja završen za djecu predškolske i školske dobi (21,22,23).

KALENDAR CIJEPLJENJA 2014-2016.

NAVRŠENA DOB CJEPIVO	MJESECI				GODINE		RAZRED OSNOVNE ŠKOLE				GODINE
	0	2	4	6	1	5	I.	VI.	VIII.	19	60
BCG	■										
Hib**		■	■	■	■						
Di-Te-Per**		■	■	■	■	***					
Polio**		■	■	■	■		■		■		
Di-Te							■		■	■	
Mo-Pa-Ru					■		■				
Hepatitis B*	■	■		■				3x			
ANA-TE											■

\* cijepi se i novorođenčad HBsAg pozitivnih majki odmah po rođenju uz primjenu imunoglobulina prema postekspozicijskoj shemi (NN 164/04 , 04/07)

\*\* Primovakcinacija i prva revakcinacija DTP, polia i H. influenzae, obavljaju se kombiniranim cjepivom (DTaP-IPV-Hib)

\*\*\* u 2014 i 2015. godini samo za djecu koja su propustila primiti drugu DTaP revakcinaciju u dobi od 3 godine prema dosadašnjim Programima, a od 2016. godine za cijelu generaciju petogodišnjaka

Slika 1. Kalendar cijepjenja u Republici Hrvatskoj za 2014.-2016. godinu.

Izvor: HZJZ. Trogodišnji Program obveznog cijepjenja u Hrvatskoj 2014.-

2016

### 1.4.1 Cijepljenje protiv tuberkuloze

*Bacille Calmette-Guerin* (BCG) je cjepivo protiv tuberkuloze, a sadržava živi atenuirani soj *Mycobacterium bovis*. Imunost štiti od tuberkuloze izazvane bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*. Cjepivo je visoko učinkovito u sprječavanju teških diseminiranih oblika tuberkuloze u djece i tuberkuloznog meningitisa. BCG ne sprječava infekciju bakterijom *M. tuberculosis* već interferira s hematogenim širenjem bacila iz primarnog žarišta. Kao marker adekvatnog imunskog odgovora na cijepljenje s BCG cjepivom koristi se tuberkulinski test (5,26,27).

#### 1.4.1.1 Patogeneza i patologija

Primarna upala pluća očituje se akutnom eksudacijom upalnih stanica koje se brzo organiziraju u granulome. Sastoje se od limfocita T, epiteloidnog limfocita i Langhansovih divovskih stanica. U središtu granuloma nastaje kazeozna nekroza. Kod sekundarnog oblika upala uzrokuje razaranje tkiva i stvaranje tuberkuloma, fibrokazeoznih masa koje nalikuju na tumore. Sekundarna tuberkuloza može zahvatiti bilo koje organe (26,27).

#### 1.4.1.2 Klinička slika

Najčešća manifestacija bolesti je plućna tuberkuloza, a klinički simptomi tuberkuloze nisu specifični. Bolesnici sa plućnom tuberkulozom najčešće se žale na suhi kašalj i subfebrilnost. U uznapredovalim stadijima bolesti javlja se zimica, vrućica, pojačano znojenje, gubitak apetita i tjelesne težine, produktivni kašalj i hemoptiza. Nije isključena ni mogućnost pojave ekstrapulmonalne tuberkuloze, ali smatra se kako je ona češća kod oboljelih od infekcije HIV-om (5,26).

#### 1.4.2 Cijepljenje protiv hemofilusa influenze tip b

Ovo cjepivo sadržava polisaharid *Haemophilus influenzae* tipa B. Cijepljenjem se želi spriječiti invazivne oblike infekcije bakterijom *H. influenzae* tipa B koji su najčešći u dobi od 2 mjeseca do 5 godina života (22). U zemljama sa visokom incidencijom meningitisa uzrokovanog navedenom bakterijom preporučuje se masivno cijepljenje djece do pet godina ovim cjepivom (5,6,29).

##### 1.4.2.1 Patogeneza i patologija

Nakon infekcije i za vrijeme bolesti virusi influenze nalaze se samo u epitelnim stanicama dišnog sustava (22). U njima se virusi umnožavaju, a nakon oslobađanja virusa sama stanica propada. Zapažen je izrazit afinitet virusa za mucin. Uzročnik i upalne ostaju lokalizirane na dišni sustav, a viremija se rijetko otkrije. Regeneracija epitela je brza i potpuna, a ako izostanu komplikacije proces obnove počinje već nakon 4 do 5 dana. Valja napomenuti kako u većem broju slučajeva ipak postoje komplikacije uzrokovane pridruženom bakterijskom upalom tijekom, istodobno ili nakon primarne infekcije (29).

##### 1.4.2.2 Klinička slika

Nakon kratkotrajne inkubacije bolest počinje naglo s visokom temperaturom, tresavicom, vrućicom i izrazito naglašenim algičkim sindromom. U prvih nekoliko dana obično nema znakova respiratornih simptoma. Kada se oni počnu pojavljivati temperatura obično pokazuje tendenciju snižavanja. Febrilna faza bolesti obično traje 3 do 6 dana, a kod djece i dulje. Česta i najteže komplikacija bolesti je upala pluća (29,30).

### 1.4.3 Cijepljenje protiv difterije, tetanusa i pertusisa

Cijepljenjem djece dozama Di-Te-Per zapravo se pruža zaštita protiv difterije, tetanusa i hripavca (22,32,33,)

#### 1.4.3.1 Patogeneza i patologija

Difterija je akutna zarazna bolest čiji je uzročnik gram-pozitivni bacil *Corynebacterium diphtheriae*. Veže se na sluznicu respiratornog trakta ili kožu gdje se umnožava i luči difterični toksin. Patogena svojstva isključivo su rezultat djelovanja toksina (32,34).

Tetanus je teška akutna nekontagiozna bolest izazvana egzotoksinom anarobne bakterije *Clostridium tetani*. Do infekcije dolazi sporama koje kontaminiraju ranu (32,34). Stvaranjem anaerobnih uvjeta omogućeno je lučenje toksina koji najizraženije blokira lučenje inhibitornih neurotransmitera što se klinički manifestira generaliziranim hipertonusom poprečnoprugaste muskulature te povremenim grčevima mišića (35,37,38).

Hripavac je akutna respiratorna infektivna bolest koju uzrokuje *Bordetella pertussis*, a raspadom se oslobađaju endotoksini i uzrokuju reakciju domaćina. Pokazuju veliki afinitet za cilijarni epitel dišnog sustava (32,33,39).

#### 1.4.3.2 Klinička slika

Difterija. Lokalno se bolest najčešće očituje na krajnicima, ždrijelu, grkljanu i nosu u rasponu od lokalnog crvenila do stvaranja pseudomembrana. Uz grlobolju prisutna je povišena temperatura, glavobolja, gubitak teka i klonulost. Kao rezultat toksemije pojavljuju se simptomi toksičnog miokarditisa, toksičnog polineuritisa i žarišnog nefritisa. Osobito težak oblik je maligna difterija (32,34).

Tetanus. Prvi simptom je ukočenost mišića za žvakanje uz povišenje temperature. Zbog povišenog tonusa muskulature nastaje karakterističan izgled lica (facies tetanica) sa suženim očnim rasporcima, tipičnim osmjehom (risus sardonicus) i

trismusom. Ukočenost miškulature šije i leđa dovodi do opistotonusa, ruke su u fleksiji, noge u ekstenziji, a napetost trbušne stijenke rezultira „defansom“ (36,39).

Hripavac. Prosječno traje 3 do 6 tjedana i obuhvaća tri stadija: kataralni, paroksizmalni, rekovalescentni. U prvom stadiju prisutan je blagi kašalj, sekret iz nosa i suzenje. Kašalj se pogoršava osobito noću (33). Drugi stadij najkarakterističniji je za bolest gdje su prisutne uzastopne serije od 5, 10 ili više snažnih iskašljaja u brzom slijedu sa isprekidanim udisajima. Lice bolesnika je cijanotično, vratne vene su prepunjene, a jezik je isplažen. Napadi kašlja iscrpljuju pa bolesnici često izgledaju ošamućeno i apatično. U posljednjem stadiju simptomi se smanjuju te postaju dobro savladivi za samoga bolesnika (32,39).

#### *1.4.4 Cijepljenje protiv poliomjelitisa*

Riječ je o inaktiviranom („mrtvom“) cjepivu protiv poliomjelitisa. Zbog sustavne i vrlo visoke obuhvatne provedbe imunizacije smatra se iskorijenjenom bolesti u RH (5,15).

##### *1.4.4.1 Patogeneza i patologija*

Virus poliomijelitisa u organizam ulazi kroz probavni sustav, a razmnožava se u limfnom tkivu (tonzile i Peyerove ploče) (18). Kada se proširi do regionalnih limfnih čvorova dospjeva u krv i organe retikuloendotelnog sustava. Kod dijela bolesnika virus se širi u SŽS gdje uzrokuje upalu koja se može manifestirati kao serozni meningitis ili poliomijelitis. U ganglijskim stanicama nastaju najranije patološke promjene, a odraz su množenja virusa (17,18).

#### 1.4.4.2 Klinička slika

Klinička slika poliomjelitisa može biti različita. Ako virus ostane ograničen na retikoloendotelni sustav, infekcija će se očitovati kao nijemi oblik ili kao kratkotrajna febrilna bolest. Ako dođe do širenja virusa u SŽS, bolest se može manifestirati kao serozni meningitis ili kao paralitički oblik s mlohavim paralizama (18,19).

#### 1.4.5 Cijepljenje protiv ospisa, zaušnjaka i rubeole

Riječ je o kombiniranom živom atenuiranom cjepivu koje pruža izvrsnu zaštitu kod infekcija virusima ospica, zaušnjaka i rubeole (11,12).

##### 1.4.5.1 Patogeneza i patologija

Ospice su akutna veoma kontagiozna virusna zarazna bolest iz skupine *Paramyxovirusa*. Mjesto ulaska su usta, nos i spojnica, a virus se umnaža na sluznici respiratornog sustava. Tijekom primarne viremije virus inficira leukocite i dospijeva u limfoidne organe te rezultira generaliziranom hiperplazijom limfatičkog tkiva nakon čega slijedi širenje virusa u različite organe (11,40).

Uzročnik zaušnjaka pripada porodici *Paramyxoviridae*, a u organizam ulazi kroz nos i usta te se umnaža u epitelnim stanicama orofarinksa i slinovnicama nakon čega dolazi do viremije i zahvaćanja drugih organa (13,40).

Uzročnik rubeole pripada porodici *Togaviridae*, a uzročnik bolesti je rubela virus niske patogenosti. Nakon inicijalne replikacije u epitelnim stanicama sluznice gornjeg respiratornog sustava slijedi limfatično širenje i primarna viremija. Tijekom sekundarne viremije replikacija virusa se nastavlja u mnogim tkivima. Zbog toga se virus može dokazati u ispirku nazofarinksa, bubrezima, gastrointestinalnom traktu, placenti i cervikalnom sekretu (12,41).

#### 1.4.5.2 Klinička slika

Ospice. Klinički tijek bolesti može se podijeliti u 3 faze. Prvi je kataralni, a pojavljuje se nakon inkubacije od 10 do 12 dana. Obilježen je izraženim kašljem, kihanjem i konjuktivitisom uz povišenu temperaturu (8,9). Na bukalnoj sluznici pojavljuju se Koplikove pijege koje predstavljaju siguran dijagnostički znak bolesti. Trećeg do četvrtog dana pojavljuje se makulopapulozni osip smješten najprije iza ušiju potom po licu, dijelovima glave pokrivenim kosom, na vratu, prsima, nerijetko i na dlanovima i stopalima. Trajanje osipa je 4 do 5 dana nakon čega uslijedi faza rekoalescencije s postupnim nestankom svih simptoma (39).

Zaušnjaci. Klinička slika je u početku bolesti obilježena nespecifičnim simptomima, lagano povišenom temperaturom, glavoboljom i gubitkom apetita. Razvija se upala žlijezda slinovnica, najčešće zaušne žlijezde. Istodobno ili kasnije mogu biti zahvaćene submandibularne i sublingvalne žlijezde. Često su, osobito kod odraslih, zahvaćeni i drugi organi, posebno testisi, rjeđe ovariji, gušterača i štitnjača (11,13,40).

Rubeola. Karakterističan je osip koji se javlja 16-18 dana nakon početka infekcije. Makulopapulozni, sitni, eritomatozni i nekonfluentni osip prvo se javlja na licu, iza uha, na vratu, zatim se širi na trup i ekstremitete. Prekriva cijelu kožu uključujući dlanove i tabane. Povećani su retroaurikularni, cervikalni i subokcipitalni limfni čvorovi. Slezena također može biti povećana (12,13).

#### 1.4.6 Cijepljenje protiv hepatitisa B

Cjepivo protiv hepatitisa B sastoji se od purificiranog HBsAg dobivenog rekombinantnom DNA tehnologijom (26,27).

#### 1.4.6.1 Patogeneza i patologija

U prirodnim uvjetima čovjek je jedini rezervoar bolesti. Osnovni put prijenosa je parenteralni, a čest je spolnim odnosom ili vertikalnim prijenosom. Organizam stvara protutijela na virus hepatitisa, ali to nije dovoljno za suzbijanje infekcije koja se smješta u DNA napadnute stanice jetre (27,30,31).

#### 1.4.6.2 Klinička slika

Nakon dugotrajne inkubacije od prosječno 100 dana, prije razvoja žutila kože, pojavljuju se nespecifični simptomi poput makulopapuloznog osipa, urtikarije, artralgija i artritisa te povišene temperature. U kliničkoj slici može biti prisutna žutica, ali ne mora. Navedeni simptomi traju do 10 dana i prolaze bez posljedica (28). U jednog dijela bolesnika infekcija hepatitisom B prelazi u kronični oblik. Kao posebna posljedica kronične infekcije virusom hepatitisa navodi se hepatocelularni karcinom (26,31).

### 1.5 Cijepljenje

Cijepljenje je specifična mjera zaštite pojedinca i cijele populacije protiv raznih zaraznih bolesti (21). Osim individualne zaštite koju postizemo cijepljenjem, modificiramo kretanje određene zarazne bolesti u populaciji, eliminiramo njene teške oblike ili eradiciramo bolest (21,22).

S obzirom da je cijepljenje medicinska intervencija sa sobom nosi određeni rizik stoga je potrebno prije same aplikacije cjepiva obratiti pozornost na pojedine čimbenike i tako dodatno smanjiti mogućnost pojave neželjenih reakcija (44). Zdravstveno stanje pojedinca, karakteristike cjepiva, ispravnost doze, čuvanje i prenošenje, aseptični način rada u pripremi i aplikaciji te tehnika cijepljenja važne su komponente o kojima ovisi zaštita od zaraznih bolesti kod cijepljene osobe (23,24,42).



### *1.5.1 Vrste cjepiva*

Brojne su podjele cjepiva, a jedna od mogućih je na živa atenuirana, mrtva inaktivirana cjelostanična cjepiva, purificirane proteine ili polisaharide te cjepiva dobivena genetičkim inženjerstvom. Živa atenuirana cjepiva sastoje se od živih oslabljenih uzročnika zarazne bolesti. Toj skupini cjepiva iz kalendara cijepljenja pripada BCG, Mo-Pa-Ru te polio (22). Mrtva inaktivirana cjelostanična cjepiva proizvode se kultivacijom mikroorganizama nakon čega se koncentriraju, purificiraju i inaktiviraju. Purificirani proteini ili polisaharidi su dijelovi uzročnika koji se dobivaju kemijskom separacijom od matičnog uzročnika, a zadržavaju snažna antigenska svojstva (5,41). U ovakva cjepiva spadaju anatoksini difterije i tetanusa, Hib i acelularno cjepivo protiv pertrusisa. Kod cjepiva dobivena genetičkim inženjerstvom rabi se rekombinantna tehnologija sa ciljem kloniranja gena za dio uzročnika koji kao antigen najbolje stimulira imunosti odgovor. Što je antigen kompleksniji u principu je bolji imunosti odgovor (42).

### *1.5.2 Načini primjene*

Postoji više načina primjene, ali kod odabira valja obratiti pozornost na odgovarajuće mjesto i dubinu aplikacije karakteristične za pojedino cjepivo. Kod muskularnih injekcija aplikaciju vršimo u deltoidni mišić (HBV kod odraslih, DT, Te) i mišić bedara (HBV kod djece, DTP, Hib, IPV). Subkutano cjepivo najčešće dajemo u nadlakticu (Mo-Pa-Ru), a kod intrakutanog načina cjepivo apliciramo u deltoidni mišić (BCG) (22,45).

### *1.5.3 Kontraindikacije*

Razlikujemo opće i posebne kontraindikacije. U opće kontraindikacije za cijepljenje ubrajamo stanja povišene temperature, akutne zarazne bolesti i

preosjetljivost na sastojke cjepiva. Povećan oprez zahtijevaju trudnice i osobe sa oslabljenim imunitetom, a kontraindikacija je cijepiti navedene skupine živim atenuiranim cjepivom (41,42). Posebne kontraindikacije ovise o vrsti cjepiva, stoga je važno uzeti iscrpnu anamnezu prije same aplikacije cjepiva kako bi se utvrdile eventualne kontraindikacije za cijepljenje poput alergije na bjelančevine jaja (43,44).

#### *1.5.4 Nuspojave*

Svaka medicinska intervencija, kao i cijepljenje, sa sobom nosi određeni rizik. Nuspojave na cjepivo većinom su prolazne i blage. Postotak nuspojava vezanih uz primjenu cjepiva je zanemariv u odnosu na rizik komplikacija i smrtonosnog ishoda od bolesti protiv kojih se cijepi (22,34). Reakcije na cjepivo možemo podijeliti na lokalne i opće. Lokalni simptomi reakcije na cjepivo su crvenilo, bol, otok i otvrdnuće na mjestu primjene. Simptomi poput slabosti, boli u mišićima i zglobovima te glavobolje spadaju u kategoriju općih simptoma. Navedene reakcije najčešće prolaze unutar 24-72 sata i blagog su karaktera. Teške posljedice cijepjenja poput anafilaktičke reakcije, poremećaja svijesti, gubitka svijesti ili pojave meningoencefalitisa su izuzetno rijetke (23,24). U Hrvatskoj se redovito objavljuje publikacija „Nuspojave cijepjenja“ koju publicira Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni je cilj diplomskog rada analizirati rezultate izvršenja programa obveznih imunizacija u Republici Hrvatskoj te utvrditi pobol i smrtnost bolesti protiv kojih se provodi cijepljenje previđeno kalendarom obveznih imunizacija. Radom se nastojala utvrditi povezanost i učinkovitost cijepnog obuhvata Programa obveznih imunizacija sa smanjenjem incidencije oboljelih od istih bolesti.

## 2.1 POSTAVKE ISTRAŽIVANJA

Postavka je istraživanja da se uvođenjem obvezne imunizacije značajno smanjio broj oboljelih od bolesti predviđenih kalendarom cijepljenja te je povećana incidencija bolesti povezana s nižim cijepnim obuhvatom.

### **3. MATERIЈALI I METODE**

Provedeno je retrospektivno istraživanje o broju oboljelih i umrlih od bolesti protiv kojih je obvezno cijepljenje u kalendaru obveznih imunizacija u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2005. do 2014. godine. Podaci su dobiveni iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Broj oboljelih i umrlih preuzet je iz službenih podataka Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te Referentnog centra za epidemiologiju. Podaci oboljelih od tuberkuloze preuzeti su iz Registra za tuberkulozu Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji dopunjuju informaciju o ukupnom broju novoprijavljenih.

Korišteni su podaci o cijepljenom obuhvatu iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa u razdoblju od 2005. do 2014. godine. Cijepljeni obuhvat novorođenčadi za BCG preuzet je iz godišnjih izvješća rodilišta u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2005. do 2014. godine također objavljenom u Hrvatskom zdravstveno – statističkom ljetopisu.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. PRIMOVAKCINACIJA

Izračunom postotka cijepnog obuhvata na temelju predviđenog i cijepljenog broja stanovništva u promatranom razdoblju od 2005. do 2014.g pokazuje da je u primovakcinaciji kod svih cijepjenja postignut zakonom propisani minimum od 95%. Iznimku čini primarno cijepljenje protiv ospica, rubele i mupsa. Podaci ukazuju da je cijepni obuhvat za 2005.godine protiv ospica, rubele i mupsa bio 94,8% što je malo ispod zakonom propisanog minimuma. Nažalost 2012. godine zamjećen je ponovni pad razine procjepljenosti za spomenute bolesti, a negativan trend se nastavlja 2013. godine kada iznosi 93,9% te 2014. godine 93,7% (Tablica 1).

**Tablica 1.** Cijepni obuhvat primovakcinacija za HiB, Di-Te-Per, Polio, Mo-P-Ru I hepatitis B u RH u razdoblju 2005.-2014. godine.

Godina	HiB			Di-Te-Per			Polio		
	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<i>%</i>	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<i>%</i>	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<i>%</i>
<b>2005.</b>	42,163	40,346	<b>95,7</b>	42,379	40,625	<b>95,9</b>	42,418	40,727	<b>96</b>
<b>2006.</b>	41,58	39,903	<b>96</b>	41,97	40,083	<b>95,9</b>	41,863	40,046	<b>95,7</b>
<b>2007.</b>	40,687	39,146	<b>96,2</b>	40,788	39,234	<b>96,2</b>	40,775	39,025	<b>95,7</b>
<b>2008.</b>	42,634	40,967	<b>96,1</b>	43,102	41,424	<b>96,1</b>	43,277	41,686	<b>96,3</b>
<b>2009.</b>	44,066	42,432	<b>96,3</b>	44,092	42,476	<b>96,3</b>	43,869	42,219	<b>96,2</b>
<b>2010.</b>	44,757	43,155	<b>96,4</b>	44,82	43,231	<b>96,5</b>	44,812	43,226	<b>96,5</b>
<b>2011.</b>	42,57	40,941	<b>96,2</b>	42,785	41,151	<b>96,2</b>	42,582	40,954	<b>96,2</b>
<b>2012.</b>	42,492	40,703	<b>95,8</b>	42,501	40,7	<b>95,8</b>	42,365	40,591	<b>95,8</b>
<b>2013.</b>	41,529	39,664	<b>95,5</b>	41,566	39,721	<b>95,6</b>	41,563	39,716	<b>95,6</b>
<b>2014.</b>	40,404	38,416	<b>95,1</b>	40,304	38,294	<b>95</b>	40,287	38,275	<b>95</b>

Godina	Mo-Pa-Ru			Hepatitis B		
	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<i>%</i>	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<i>%</i>
<b>2005.</b>	39,783	37,71	<b>94,8</b>	47,386	46,567	<b>98,3</b>
<b>2006.</b>	41,721	39,797	<b>95,4</b>	46,586	45,927	<b>98,6</b>
<b>2007.</b>	41,437	39,807	<b>96,1</b>	70,684	66,744	<b>94,4</b>
<b>2008.</b>	41,714	39,855	<b>95,5</b>	42,993	41,626	<b>96,8</b>
<b>2009.</b>	42,599	40,484	<b>95</b>	44,724	43,888	<b>97</b>
<b>2010.</b>	44,659	42,855	<b>96</b>	45,899	44,502	<b>97</b>
<b>2011.</b>	43,83	42,092	<b>96</b>	44,384	42,791	<b>96,4</b>
<b>2012.</b>	41,606	39,446	<b>94,8</b>	42,376	40,771	<b>96,2</b>
<b>2013.</b>	40,885	38,369	<b>93,9</b>	44,391	42,506	<b>95,8</b>
<b>2014.</b>	39,862	37,342	<b>93,7</b>	43,026	40,978	<b>95,2</b>



Među rezultatima nema predviđenog i cijepljenog broja stanovništva za BCG jer se ono ne prati po županijama već po rodilištima gdje se i obavlja prvo cijepljenje novorođenčadi. Prema redovitim izvješćima rodilišta za razdoblje od 2005.do 2014.godine cijepni obuhvat je uspješan i iznosi više od 95% (Tablica 2).

**Tablica 2.** Cijepni obuhvat novorođenčadi za BCG u RH u razdoblju 2005.-2014. godine.

Godina	BCG%
2005.	95,6
2006.	96,6
2007.	96,9
2008.	99,1
2009.	99,1
2010.	98,7
2011.	97,1
2012.	99,3
2013.	98,9
2014.	98,1

## 4.2. REVAKCINACIJA

Rezultati revakcinacije u promatranom razdoblju od 2005. do 2014. godine pokazuju procijepljenost cjepivom protiv polio virusa te ospica, rubele i mupsa iznad 95%. Rezultati docjepljivanja za hemophilus influenze tip b, difteriju, tetanus i pertusis su nešto niži, međutim još uvijek prelaze 90% (Tablica 3).

**Tablica 3.** Cijepni obuhvat revakcinacija za HiB, Di-Te-Per, Polio, Mo-Pa-Ru u RH u razdoblju 2005.-2014. godine.

<i>Godina</i>	<b>HiB</b>			<b>Di-Te-Per</b>			<b>Polio</b>		
	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<b>%</b>	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<b>%</b>	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<b>%</b>
<b>2005.</b>	40.193	37.668	<b>93.7</b>	81.306	75.987	<b>93.5</b>	137.971	133.700	<b>96.9</b>
<b>2006.</b>	41.260	39.133	<b>94.8</b>	79.501	74.501	<b>93.7</b>	135.353	129.297	<b>95.5</b>
<b>2007.</b>	40.624	38.473	<b>94.7</b>	78.338	73.476	<b>93.8</b>	129.407	124.955	<b>96.6</b>
<b>2008.</b>	40.462	38.442	<b>95</b>	81.699	76.881	<b>94.1</b>	130.367	126.034	<b>96.7</b>
<b>2009.</b>	41.713	39.641	<b>95</b>	80.198	75.464	<b>94.1</b>	128.819	124.537	<b>96.7</b>
<b>2010.</b>	43.916	41.723	<b>95</b>	84.355	79.806	<b>94.6</b>	133.107	129.294	<b>97.1</b>
<b>2011.</b>	43.167	41.395	<b>94.9</b>	85.055	79.852	<b>93.9</b>	132.370	128.497	<b>97.1</b>
<b>2012.</b>	42.656	40.231	<b>94.3</b>	84.238	78.958	<b>93.7</b>	129.586	124.757	<b>96.3</b>
<b>2013.</b>	40.067	37.531	<b>93.7</b>	82.079	76.423	<b>93.1</b>	125.570	120.525	<b>96</b>
<b>2014.</b>	39.413	36.196	<b>91.8</b>	39.720	36.531	<b>92</b>	123.241	117.315	<b>95.8</b>

<i>Godina</i>	<b>Mo-Pa-Ru</b>		
	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	<b>%</b>
<b>2005.</b>	46.153	45.157	<b>97.8</b>
<b>2006.</b>	44.419	43.618	<b>98.2</b>
<b>2007.</b>	42.884	42.086	<b>98.1</b>
<b>2008.</b>	40.733	39.871	<b>97.9</b>
<b>2009.</b>	39.599	38.821	<b>98</b>
<b>2010.</b>	39.417	38.547	<b>97.8</b>
<b>2011.</b>	40.410	39.540	<b>97.9</b>
<b>2012.</b>	41.714	40.441	<b>97</b>
<b>2013.</b>	41.280	40.098	<b>97.1</b>
<b>2014.</b>	41.454	40.125	<b>96.8</b>

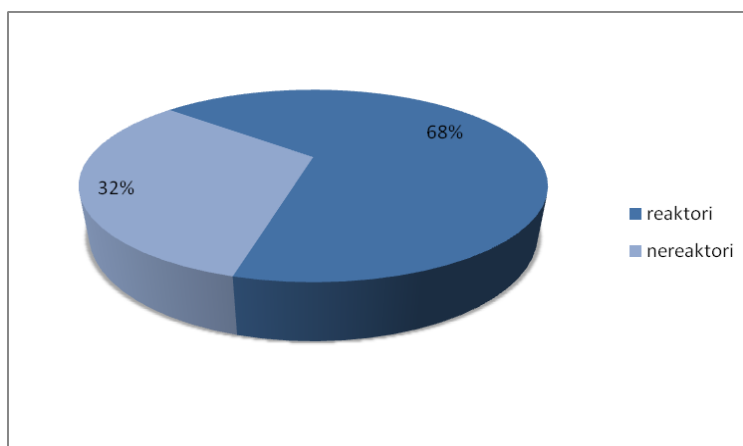
U sedmim razredima osnovne škole provodi se tuberkulinsko testiranje djece i docjepljivanje nereaktora. Rezultati u razdoblju od 2005. do 2013. godine pokazuju visoki obuhvat revakcinacije (Tablica 4).

**Tablica 4.** Prikaz predviđenog i cijepljenog broja nereaktora za BCG u RH u razdoblju 2005.-2014.

Godina	BCG		
	<i>predviđeno</i>	<i>cijepljeno</i>	%
<b>2005.</b>	9,577	9,355	<b>97,8</b>
<b>2006.</b>	10,86	10,647	<b>98</b>
<b>2007.</b>	10,803	10,589	<b>98</b>
<b>2008.</b>	9,143	8,943	<b>97,8</b>
<b>2009.</b>	9,576	9,365	<b>97,8</b>
<b>2010.</b>	17,148	16,876	<b>94,4</b>
<b>2011.</b>	13,513	13,137	<b>97,2</b>
<b>2012.</b>	13,719	13,464	<b>98,1</b>
<b>2013.</b>	13,541	13,282	<b>98,1</b>
<b>2014*.</b>			<b>98</b>

\* Prema navodima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa nisu dostupni podaci o broju predviđene i cijepljene djece za 2014. godinu

Tuberkulinsko testiranje djece u 2014. godini rezultiralo je s 32% nereaktora (Slika 2) od kojih je 98% cijepljeno (Tablica 4). Nisu dostupni podaci o broju predviđene i cijepljene djece za 2014. godinu.



**Slika 2.** Rezultati tuberkulinskog testiranja u sedmim razredima osnovne škole u Republici Hrvatskoj tijekom 2014. godine.

Docjepljivanje dT cjevivom koje se provodi u prvom i osmom razredu osnovne škole te sa navršenih 19 godina pokazalo se izrazito uspješno u razdoblju od 2005. do 2014. godine sa cijepnim obuhvatom iznad 95% (Tablica 5).

**Tablica 5.** Cijepni obuhvat programa docjepljivanja dT u prvim i sedmim razredima osnovne škole u RH u razdoblju 2005.-2014. godine.

<b>Godina</b>	<b>Di-Te (dT)</b>		
	<b>predviđeno</b>	<b>cijepljeno</b>	<b>%</b>
<b>2005.</b>	144.448	140.713	<b>97.4</b>
<b>2006.</b>	139.538	133.356	<b>95.6</b>
<b>2007.</b>	136.844	133.033	<b>97.2</b>
<b>2008.</b>	134.662	129.443	<b>96.1</b>
<b>2009.</b>	133.920	130.226	<b>97.2</b>
<b>2010.</b>	133.402	129.106	<b>96.8</b>
<b>2011.</b>	132.979	129.122	<b>97.1</b>
<b>2012.</b>	133.062	128.130	<b>96.3</b>
<b>2013.</b>	131.047	126.234	<b>96.3</b>
<b>2014.</b>	130.241	124.774	<b>95.8</b>

Rezultati docjepljivanje protiv hepatitisa b u 6. razredu osnovne škole ukazuju na visok postotak procjepljenost u razdoblju od 2008. do 2014. godine, iako je zamjetan blagi pad od 2012. do 2014. godine (Tablica 6).

**Tablica 6.** Prikaz cijepnog obuhvata programa cijepljenja protiv hepatitis B u šestim razredima osnovne škole u RH u razdoblju 2008.-2014.

<b>Godina</b>	<b>Hepatitis B</b>		
	<b>predviđeno</b>	<b>cijepljeno</b>	<b>%</b>
<b>2008.</b>	50.445	49.619	<b>98.4</b>
<b>2009.</b>	49.532	48.582	<b>98.1</b>
<b>2010.</b>	48.931	48.230	<b>98.6</b>
<b>2011.</b>	45.836	45.021	<b>98.2</b>
<b>2012.</b>	42.900	41.992	<b>97.9</b>
<b>2013.</b>	41.496	40.571	<b>97.8</b>
<b>2014.</b>	40.222	39.181	<b>97.4</b>

#### 4.3. POBOL I SMRTNOST OD BOLESTI PROTIV KOJIH JE OBVEZNO CIJEPLJENJE U HRVATSKOJ

Brojevi bolesnih i umrlih od zaraznih bolesti protiv kojih je obvezno cijepljenje u Republici Hrvatskoj promatrano u razdoblju od 2005. do 2014. godine ukazuju na povoljno stanje. U promatranom razdoblju nema oboljenja od difterije i poliomijelitisa, a čija je eradikacija proglašena 2002. godine. Posljednji slučaj difterije u Hrvatskoj je zabilježen 1974. godine, a poliomijelitisa 1989. godine.

Broj oboljelih od hepatitisa B i dalje je nizak sa uočljivim trendom smanjenja broja oboljelih u razdoblju od 2005. do 2014. godine kada je prijavljeno 37 oboljelih. Nizak broj oboljelih može se pripisati sustavnom cijepljenju koje je uvedeno za učenike šestih razreda osnovne škole 1999. godine.

Pobol od pertrusisa se održava na niskoj razini uz manje godišnje oscilacije, a zabilježena su 3 smrtna ishoda u razdoblju od 2005. do 2014. godine. Unatoč svemu broj oboljelih je daleko niži od razdoblja prije 1959. godine kada je počelo provođenje sustavnog cijepljenja.

Pobol od tetanusa je stalno nizak, a nacionalni program docjepljivanja starijih od 60 godina nastoji eliminirati i ovaj maleni broj bolesnika.

Pobol od ospica u razdoblju od 2005. do 2014. godine je nizak, iako je 2008. godine zabilježena epidemija sa 51 oboljelim. U 2014. godini broj oboljelih od ospica nije prešao 16.

Pobol od rubele ukazuje na nisku učestalost, a u promatranom razdoblju nije zabilježen ni jedan smrtni ishod, a obolijevanje od zaušnjaka održava se na niskim razinama uz manje godišnje oscilacije (Tablica 7).

**Tablica 7.** Broj oboljelih i umrlih od hepatitisa B, poliomijelitisa, pertrusisa, tetanusa, morbili, rubele, parotitisa i difterije u RH u razdoblju 2005.-2014. godine.

<b>BOLEST</b>	<b>2005.</b>	<b>2006.</b>	<b>2007.</b>	<b>2008.</b>	<b>2009.</b>	<b>2010.</b>	<b>2011.</b>	<b>2012.</b>	<b>2013.</b>	<b>2014.</b>
<i>Hepatitis B</i>	164	148	136	127	116	58/1	56/1	38	52	37
<i>Poliomijelitis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pertrusis</i>	124	80	123	102/1	102	45	105/2	61	109	130
<i>Tetanus</i>	3	4	5	1/1	9	4/1	2	1/1	1	1
<i>Morbili</i>	2	1	0	51	2	7	11	2	0	16
<i>Rubela</i>	2	2	39	1	0	1	0	1	1	0
<i>Parotitis</i>	155	66	74	110	57	40	88	95	35	34
<i>Difterija</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Vidljiv je trend sniženja broja oboljelih od tuberkuloze u razdoblju od 2005. godine kada je broj novootkrivenih iznosio 1444 do 2014. godine kada je zabilježeno 449 oboljelih. Broj umrlih se također snižava od 2005. godine kada je iznosio 109, a 2014. godine 42 (Tablica 8).

**Tablica 8.** Novooboljeli i umrli od tuberkuloze u RH u razdoblju 2005.-2014. godine.

<i>Godina</i>	<i>Novooboljeli</i>	<i>Umrli</i>
<b>2005.</b>	1,444*	109**
<b>2006.</b>	1,135*	141**
<b>2007.</b>	981*	198**
<b>2008.</b>	1,016*	101**
<b>2009.</b>	864*	120**
<b>2010.</b>	768*	82**
<b>2011.</b>	679*	56**
<b>2012.</b>	556*	33**
<b>2013.</b>	501*	53**
<b>2014.</b>	449*	42**

\* Uključivo strane državljane - izbjeglice

\*\* Umrli: izvor podataka HZJZ, Registar za tuberkulozu

## **5. RASPRAVA**



Cijepljenje je jedan od najvažnijih postignuća medicine u prevenciji zaraznih bolesti od kojih mnoge mogu završiti sa smrtnim ishodom ili trajnim posljedicama za pojedinca. Sve zemlje Europske unije imaju dugu tradiciju programa za masovno cijepljenje stanovništva stoga nije iznenađujući podatak kako je niska incidencija oboljenja od difterije, Hib, hepatitisa B, poliovirusa i tetanusa upravo u zemljama Europske unije. Nažalost u posljednjem desetljeću prisutan je drastičan pad procjepljenosti europskog stanovništva protiv ospica, mupsa, rubele i pertrusisa.

Nacionalni Program masovnog cijepljenja jedan je od najuspješnijih preventivnih zdravstvenih mjera u Republici Hrvatskoj. Njegovo je izvršenje obavezno za građane i liječnike koji vrše cijepljenje. Program se stalno unapređuje i širi. Tako je 1999. godine uvedeno cijepljenje protiv hepatitisa B u 6. razredu osnovne škole, a od 2002. godine cijepljenje protiv Hemophilusa influenzae tip b za dojenčad. Iste godine uvedeno je cijepljenje protiv tetanusa za šezdesetogodišnjake najprije kao primarno cijepljenje, a danas kao docijepljenje za starije od šezdeset godina. U 2007. godini uvedeno je cijepljenje protiv hepatitisa B za novorođenčad.

U 2010. godini je VENICE, Vaccine European New Integrated Collaboration Effort, objavio članak koji se bavi analizom nacionalnih programa za cijepljenje stanovništva te njihovom učinkovitosti. Prema podacima u pojedinim zemljama zakon precizno definira koja cjepiva spadaju u obvezne imunizacije, a protiv kojih bolesti postoji samo preporuka za cijepljenje. Kao potpuna suprotnost su zemlje u kojima nema propisanih obveznih imunizacija i svakom je pojedincu ostavljeno na izbor protiv kojih će se bolesti cijepiti. Međutim postoje primjeri gdje je zakonom propisana barem jedna obvezna imunizacija, a od ostalih odlučuje pojedinac na temelju preporuka nadležnih tijela. Promatrani su podaci za zemlje Europske unije (njih 27), Island i Norvešku, a u program cijepljenja uključena su cjepiva protiv difterije, hepatitisa B, HiB, influenze, ospica, mupsa, rubele, pertusisa, polio i tetanusa.

Prema rezultatima preglednog članka grupe VENICE 15 zemalja nema obvezne imunizacije već postoje samo preporuke protiv kojih bi se bolesti trebalo cijepiti. U preostalim 14 zemalja obavezno je barem jedno cjepivo. Tako je cjepivo protiv dječje paralize obavezno u 12 zemalja, cjepivo protiv difterije i tetanusa u 11 zemalja, a protiv hepatitisa B u 10 zemalja. Za većinu cjepiva uključenih u

istraživanje postoji mješovita strategija obveznih i preporučenih imunizacija. Generalno, to znači kako je cjepivo preporučeno za cijelu populaciju, ali je obavezno za rizične skupine.

Tijekom 2008. u talijanskoj regiji Veneto sa populacijom od pet milijuna stanovnika ukinute su obvezne imunizacije, a procjepljenost se stanovništva nastavila pratiti do 2010. godine. Rezultati su ukazivali na pad procjepljenosti stanovništva za sva cijepljenja koja su do 2008. godine bila obavezna (difterije, hepatitisa B, poliovirusa i tetanusa), ali je razina procjepljenosti stanovništva i dalje prelazila 95% što je bila minimalna dopuštena razina u periodu do 2008. godine. Potrebna su daljnja istraživanja i izvješća o iskustvima takvih promjena, ali rezultati iz Veneta predstavljaju dobar temelj za buduće promjene zakona na nacionalnoj razini.

Zemlje poput Francuske, Italije, Grčke i Malte imaju kombinirani nacionalni program imunizacija, a svojim građanima preporučuju cijepljenje protiv ospica, pertrusisa, HiB te u godišnjim izvješćima procjepljenosti stanovništva bilježe veoma visoku razinu procjepljenosti za spomenuta cjepiva.

Mirna Fine-Goulden je u radu iz 2010. godine ukazala na veoma povoljno stanje procjepljenosti djece u UK sa obveznim imunizacijama za deset potencijalno smrtnih bolesti. Na temelju rezultata susjednih zemalja u kojima nema obveznih imunizacija, a procjepljenost je stanovništva visoka otvaraju se pitanja o uvođenju liberalnijih stavova oko cijepljenja djece. Unatoč brojnim etičkim dvojabama u radu je pozornost usmjerena na dva glavna problema, pravo djeteta na zaštitu od zaraznih bolesti i pravo roditelja na samostalno donošenje odluke za dijete.

U radu iz 1999. godine Bradley tvrdi da je roditeljsko pravo i dužnost brinuti se za djecu do trenutka kada su za to sami sposobni do prihvatljive razine. Ako ne obnašaju zadane dužnosti odriču se roditeljskih prava na donošenje odluka. Nažalost, Bradley nije definirao što je to prihvatljiva razina.

Australija bilježi pad broja oboljelih od 99% za bolesti protiv kojih je uvela rutinsko cijepljenje. Burgess i suradnici u članku iz 2000. godine prikazuju morbiditet i mortalitet u promatranom razdoblju 1993.-1998. za bolesti protiv kojih postoji program cijepljenja. U navedenom razdoblju, prema izvješćima za osam bolesti obuhvaćenih programom imunizacija, broj oboljenih je pao za 42% s prosjekom od 11 537 na 6 700, a postotak hospitalizacija se smanjio za 12%. Smrtnost se nije mjenjala

te je zabilježeno 7 smrtnih ishoda na godinu. Tetanus je bio uzrok jedne do dvije smrti na godinu. Tijekom velike epidemije pertusisa 1997. godine zabilježeno je 7 dojenačkih smrti. U promatranom razdoblju od 1993. do 1998. godine upravo je pertusis zabilježen kao glavni uzrok hospitalizacija i smrti u toj zemlji. U tim istraživanjima većina oboljelih, hospitaliziranih i umrlih bila su mala djeca, ali u 46% izvješća o broju oboljelih i 13% hospitaliziranih bolesnika bile su osobe starije od 15 godina. Zamjećen je značajni pad broja oboljelih od Hib kod djece mlađe od pet godina, ospica i rubeole, a nije bio zabilježen ni jedan oboljeli od difterije i poliomjelitisa.

Uočljiva je velika raznolikost u nacionalnim programima zemalja Europske unije, čija je članica Republika Hrvatska od 1. srpnja 2013. godine, a glavni su razlozi kulturne, ekonomske i povjesne osobitosti naroda. Dodatni su razlozi razlike u cijeni cjepiva te vrsti ponude cjepiva za pojedine bolesti stoga ne iznenađuje aktualnost teme nacionalnih programa imunizacije s ciljem pronalaska najboljeg rješenja za sprječavanje pojavnosti zaraznih bolesti koje svojom težinom i potencijalno smrtnim ishodom opterećuju pojedinca i državu. Svojedobno nizak zdravstveni standard, veliki pobol i smrtnost djece od određenih zaraznih bolesti bili su razlozi uvođenja programa obveznih imunizacija u Hrvatskoj. Rezultati su postignuti, difterija i poliomijelitis su eliminirani/eradicirani, a vremenom, zahvaljujući promjeni patologije i znanstvenim dostignućima u program su uvedena i nova cjepiva (hepatitis B, Hib).

Zdravstvene institucije bi trebale promovirati cjepiva koja su dokazano učinkovita, sigurna i prepoznata u društvu kao pozitivan čimbenik. Zbog osjetljivosti problematike, potencijalni rizici i prednosti masovnih imunizacija bi trebali biti temeljeni na neovisnim istraživanjima većeg broja populacije poštujući kulturne i povijesne osobitosti područja.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Uvođenjem cijepljenja u Programme obvezne imunizacije, redukcija difterije i poliomijelitisa iznosila je 100%. Redukcije ostalih bolesti, protiv kojih je predviđeno cijepljenje Programom obveznih imunizacija, također su bile preko 90%, u odnosu na stanje na početku uvođenja obvezne imunizacije.
2. Cijepni obuhvat tijekom promatranog razdoblja od 2005. do 2014. godine u Republici Hrvatskoj pokazuje da je u primovakcinaciji kod svih cijepljenja postignut zakonom propisan minimum od 95%. Iznimka je primarno cijepljenje protiv ospica, rubele i mupsa. Podaci ukazuju da je cijepni obuhvat za 2005.godine protiv ospica, rubele i mupsa bio 94,8% što je malo ispod zakonom propisanog minimuma.
3. Epidemiološka situacija, glede bolesti protiv kojih je uvedeno obvezno cijepljenje u Republici Hrvatskoj je još uvijek dobra. Neke bolesti su iskorijenjene, kod drugih je pobol maksimalno reduciran.
4. Zbog mogućih propusta u provođenju programa obveznih imunizacija ili neodaziva, moguća je ponovna epidemična prijava zaraznih bolesti što se potvrdilo epidemijskom pojavom ospica 2008. i 2014. godine.
5. Zdravstvene institucije i zdravstveni djelatnici bi trebali promovirati cjepiva, koja su dokazano učinkovita, sigurna i prepoznata u društvu, kao najuspješniju preventivnu mjeru.
6. Zbog osjetljivosti problematike, potencijalni rizici i prednosti masovnih imunizacija bi trebali biti temeljeni na neovisnim istraživanjima većeg broja populacije poštujući kulturne i povijesne osobitosti područja.

## **7. LITERATURA**

1. Brincker. JAH. A Historical, Epidemiological and Ætiological Study of Measles (Morbilli; Rubeola). *Proc R Soc Med.* 1938;31(7): 807–828.
2. O'Connor JA, Cone TE Jr. Measles, morbilli, rubeola, rubella. *Pediatrics.* 1972;49(1):150-1.
3. Rosa C. Rubella and rubeola. *Semin Perinatol.* 1998;22(4):318-22
4. Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Mandatory vaccination and health's right: the value of case law in the public health practice in Italy. *Ann Ig.* 2012;24(3):191-6.
5. Ortona L, Pizzigallo E. New vaccinations: compulsory or not?. *Medicina (Firenze).* 1990;10(3):303-8.
6. Dejonghe P, Parkinson B. Benefits and costs of vaccination. *Vaccine.* 1992;10(13):936-9.
7. Ferson MJ, Robertson PW, Whybin LR. Cost effectiveness of prevaccination screening of health care workers for immunity to measles, rubella and mumps. *Med J.Aust.* 1994;160(8):478-82.
8. Alp E, Cevahir F, Gökahmetoglu S, Demiraslan H, Doganay M. Prevaccination screening of health-care workers for immunity to measles, rubella, mumps, and varicella in a developing country: What do we save?. *J Infect Public Health.* 2012;5(2):127-32.
9. Knuf M, Faber J, Barth I, Habermehl P. A combination vaccine against measles, mumps, rubella and varicella. *Drugs Today.* 2008;44(4):279-92.
10. Dhillon S, Curran MP. Live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella zoster virus vaccine (Priorix-Tetra). *Paediatr Drugs.* 2008;10(5):337-47.
11. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-3):1-12.

12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(10):258-60.
13. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010;126(1):1-8.
14. Felipe T Lee-Montiel<sup>1</sup>, Kelly A Reynolds, Mark R Riley. Detection and quantification of poliovirus infection using FTIR spectroscopy and cell culture. *Journal of Biological Engineering* 2011, 5:16.
15. Vincent R. Racaniello. One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology.* 2006;1(344):9-16.
16. Seii Ohka, Akio Nomoto. Recent insights into poliovirus pathogenesis. *Trends in Microbiology.* 2001;10(9):501-6
17. John K. Daley, Lisa A. Gechman, Jason Skipworth, Glenn F. Rall. Poliovirus replication and spread in primary neuron cultures. *Virology.* 2005;1(340):10-20.
18. Seii Ohka, Wei-Xing Yang, Eiji Terada, Kuniko Iwasaki, Akio Nomoto. Retrograde Transport of Intact Poliovirus Through the Axon via the Fast Transport System. *Virology.* 1998;1(250):67-75.
19. Vadim I. Agol. Vaccine-derived polioviruses. *Biologicals.* 2006;2(34):103-8.
20. Philip T. Minor. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine.* 2009;20(27):2649-2652.
21. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN 103/13.
22. Tešović G. Aktivna imunizacija u Hrvatskoj – Što i kako mijenjati?. *Paediatr Croat.* 2005;49(Supl 1):179-83.



23. Kaić B, Erceg M, Pem-Novosel I, Kurečić Filipović S, Petrović G, Višekruna Vučina V, et al. Nuspojave cijepjenja u Hrvatskoj u 2013. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014. Available from: <http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/nuspojave-2013zlvvv-bk.pdf>. Accessed: April 22, 2015.
24. Wolfram H Gerlich. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology Journal*. 2013; 10:239.
25. Cohen C, Caballero J, Martin M, Weerasinghe I, Ninde M, Block J. Eradication of hepatitis B: a nationwide community coalition approach to improving vaccination, screening, and linkage to care. *J Community Health*. 2013;38(5):799-804.
26. Watson B. Hepatitis B immunization of Asian Pacific Islanders in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7 Suppl):S38-42.
27. Vryheid RE, Yu ES, Mehta KM, McGhee J. The declining prevalence of hepatitis B virus infection among Asian and Pacific Islander children. *Asian Am Pac Isl J Health*. 2001;9(2):162-78.
28. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112-25.
29. Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(9):755-60.
30. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1329-39.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in hepatitis B prevention through universal infant vaccination--China, 1997-2006. *MMWR* 2007;56(18):441-5.
32. Matheson AJ, Goa KL Diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine adsorbed (Triacelluvax; DTaP3-CB): a review of its use in the prevention of *Bordetella pertussis* infection. *Paediatr Drugs*. 2000;2(2):139-59.
33. Patel SS, Wagstaff AJ. A cellular pertussis vaccine (Infanrix-DTPa; SB-3). A review of its immunogenicity, protective efficacy and tolerability in the prevention of *Bordetella pertussis* infection. *Drugs*. 1996;52(2):254-75.

34. McCormack PL. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine, adsorbed: a review of its properties and use as a single-dose booster immunization. *Drugs*. 2012;72(13):1765-91.
35. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, Mijalski CM, Tiwari T, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-3):1-34.
36. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR*. 2012;61(25):468-70.
37. Gasparini R, Montomoli E, Massafra S, Gioscia C, Fragapane E, Bonnal C, et al. Tetanus epidemiology in Europe and in Italy: a review. *J Prev Med Hyg*. 1990;40:77-82.
38. Rushdy AA, White JM, Ramsay ME, Crowcroft NS. Tetanus in England and Wales 1984-2000. *Epidemiol Infect*. 2003;130:71-7.
39. Kanitz EE, Wu LA, Giambi C, Strikas RA, Levy-Bruhl D, Stefanoff P, et al. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine*. 2012;30(35):5222-8.
40. Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, Johansen K, Lopalco PL, Cozza V, Appelgren E. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Eurosurveillance*. 2012;22:64-9.
41. Miriam Fine-Goulden. Should childhood vaccination be compulsory in the UK?. *Opticon* 1826, Issue 8, Spring 2010.
42. Salmon DA, Omer SB. Individual freedoms versus collective responsibility: Immunization decision making in the face of occasionally repeating values. *Emerging Themes in Epidemiology*. 2006;3:1-3.

43. Feikin DR, Lezotte DC, Hamman RF, Salmon DA, Chen RT, Hoffman RE. Individual and community risks of measles and pertussis associated with personal exemptions to immunization. JAMA. 2000;284:3145-3150.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Fact Sheet for Vaccine Information Statements. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/>. Accessed September 19, 2015.
45. McIntyre P, Amin J, Gidding H, Hull B, Torvaldsen S, Tucker A, Turnbull F, Burgess M. Vaccine preventable diseases and vaccination coverage in Australia, 1993-1998. Commun Dis Intell. 2000;83:88-97.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj je istraživanja ispitati rezultate izvršenja programa obveznih imunizacija te utvrditi povezanost i učinkovitost cijepnog obuhvata Programa obveznih imunizacija sa smanjenjem incidencije oboljenja od istih bolesti.

**Metode:** Retrospektivnim su istraživanjem obrađeni podaci o broju oboljelih i umrlih od bolesti predviđenih kalendarom obveznih imunizacija u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2005. do 2014. godine. Procijepljenost stanovništva ispitana je na razini cijele Hrvatske.

**Rezultati:** Izračunom postotka cijepnog obuhvata na temelju predviđenog i cijepljenog broja stanovništva u promatranom razdoblju od 2005. do 2014. godine pokazuje da je u primovakcinaciji kod svih cijepjenja postignut zakonom propisani minimum od 95%. Iznimku čine podaci cijepnog obuhvata za 2005. godine protiv ospica, rubele i mupsa koji iznosi 94,8%. Rezultati revakcinacije u promatranom razdoblju također pokazuju visoku procijepljenost stanovništva Republike Hrvatske. Cijepljenje nereaktora protiv BCG koje se provodi u sedmim razredima osnovne škole pokazuju visoki cjepni obuhvat. Docijepljivanje dT cjepivom u prvom i osmom razredu osnovne škole te sa navršениh 19 godina prelazi zakonom propisani minimum kao i rezultati docjepe protiv hepatitisa B u šestim razredima osnovne škole. Brojevi bolesnih i umrlih od zaraznih bolesti protiv kojih se cijepi u Republici Hrvatskoj ukazuju na povoljno stanje i nisku učestalost. U promatranom razdoblju se zamjećuje izostanak pojavnosti oboljenja od difterije i poliomijelitisa, a čija je eradikacija proglašena 2002. godine. Epidemija ospica zabilježena je 2008. godine sa 51 oboljelim, a krajem 2014. godine uočava se početak nove epidemije te je evidentirano 16 slučajeva oboljenja od zarazne bolesti.

**Zaključak:** Nacionalni Program masovnog cijepjenja jedan je od najuspješnijih preventivnih zdravstvenih mjera u Republici Hrvatskoj. Njegovo je izvršenje obavezno za građane i liječnike koji vrše cjepljenje. Kontinuirano provođenje Programa sa visokim cjepnim obuhvatom rezultiralo je poboljšanjem zdravstvenog stanja stanovništva u RH s potpunim potiskivanjem nekada brojnih i smrtonosnih bolesti. Prema dostupnim podacima redukcija difterije i poliomijelitisa iznosila je 100%. Redukcije ostalih bolesti predviđenih programom obveznih imunizacija također su bile preko 90%.

## **9.SUMMARY**

**Aim:** To examine the results and to determine the correlation and effectiveness to reduce cases of diseases covered by the Program of mandatory immunization.

**Methods:** The retrospective study was taken and the data on the number of patients and deaths from diseases covered by the Program of mandatory immunization in the period of 2005-2014 in Croatia was analyzed. The vaccination coverage was observed for the whole country.

**Results:** Based on the estimated and vaccinated number of people in the period of 2005-2014 indicates that the prescribed minimum of 95 % was achieved in primary immunization with all of the diseases covered. The exception consist of data in 2005 for measles, rubella and mumps which was at 94,8 %. The results of secondary immunization in observed period also indicates high rate of vaccination coverage in Croatia. Vaccination for the BCG which was implemented in the seventh grade of elementary school has a high rate of coverage. Secondary immunization in the first and eight grade of elementary school and after reaching the age of 19 exceeded the regulation minimum same as the vaccination for hepatitis B in the sixth grade. There is a low rate of death and disease in Croatia against diseases covered by the Program. In the observed period there is a noted absence of diphtheria and poliomyelitis diseases whose eradication was proclaimed in 2002. The measles epidemic was recorded in 2008 with 51 cases and another 16 cases at the end of 2014.

**Conclusion:** The Nacional Program of mandatory immunization is one of the most successful public health preventive measures in Croatia. Its providing is mandatory for the doctors and citizens who are administering the vaccine. The continues implementation of the Program with the high rate of vaccination coverage has resulted in improvement of health care in Croatia and eradication of some serious diseases. Based on the available data the reduction of diphtheria and poliomyelitis was total. The reduction of other diseases covered by the Program was over 90 %.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Paola Krnjaić

Adresa: Bartola Kašića 3, Dubrovnik

E-mail: paola.krnjaic@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 28.9.1990., Split, Hrvatska

## **OBRAZOVANJE**

2009.-2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Smjer: Medicina

2005.-2009. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2000.-2005. Osnovna škola „Mokošica“, Dubrovnik

1997.-2000. Osnovna škola „Plokite“, Split

## **NAGRADE I PRIZNANJA**

Stipendija Dubrovačko-neretvanske županije za deficitarna zanimanja

## **OSOBNJE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

Strani jezici: engleski - aktivno

talijanski - aktivno

Rad na računalu: MS Office (Word, Excel, OneNote, PowerPoint, Outlook)

Adobe Photoshop

Windows OS, Mac OS, Linux

osnove HTML-a

Vozačka dozvola: B kategorija

Voditelj brodice: B kategorija