

Epidemiološke, kliničke i laboratorijske osobnosti infekcija donjih dišnih puteva uzrokovanih respiratornim sincicijskim virusom i humanim metapneumovirusom

Mazalin, Ante

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:188191>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-05-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ante Mazalin

**Epidemiološke, kliničke i laboratorijske
osobitosti infekcija donjih dišnih puteva
uzrokovanih respiratornim sincicijskim
virusom i humanim metapneumovirusom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ante Mazalin

**Epidemiološke, kliničke i laboratorijske
osobitosti infekcija donjih dišnih puteva
uzrokovanih respiratornim sincicijskim
virusom i humanim metapneumovirusom**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Gorana Tešovića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1.UVOD	1
1.1. AKUTNE INFEKCIJE DIŠNOG SUSTAVA	1
1.1.1. Bronhitis	2
1.1.2. Bronhiolitis	2
1.1.3. Pneumonija	4
1.2. RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS	5
1.2.1. Građa respiratornog sincicijskog virusa	5
1.2.2. Epidemiologija infekcije respiratornim sincicijskim virusom	5
1.2.3. Patogeneza infekcije respiratornim sincicijskim virusom	7
1.2.4. Klinička slika infekcije respiratornim sincicijskim virusom	7
1.2.5. Dijagnostika infekcija respiratornim sincicijskim virusom	8
1.2.6. Liječenje infekcija respiratornim sincicijskim virusom	9
1.2.7. Prevencija infekcije respiratornim sincicijskim virusom	9
1.3. HUMANI METAPNEUMOVIRUS	10
2. CILJEVI RADA	13
3. MATERIJALI I METODE	14
4. REZULTATI	15
4.1. ISPITANICI	15
4.2. INFEKCIJE DONJIH DIŠNIH PUTEVA S DOKAZANIM RSV-om KAO UZROČNIKOM	15

4.3. INFEKCIJE DONJIH DIŠNIH PUTEVA S DOKAZANIM hMPV-om KAO UZROČNIKOM	17
5. RASPRAVA	19
6. ZAKLJUČAK	22
7. ZAHVALA	23
8. POPIS LITERATURE	24

POPIS KRATICA

AAP	Američka Pedijatrijska Akademija (engl. American Academy of Pediatrics)
BALT	limfno tkivo povezano s bronhima (engl. <i>bronchus-associated lymphoid tissue</i>)
CRP	C-reaktivni protein
DFA	direktna imunofluorescencija (engl. <i>direct immunofluorescence assay</i>)
FDA	Savezni ured za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i>)
HeLa	stanična linija humanog karcinoma cerviksa maternice (engl. <i>Henrietta Lacks</i>)
HeP-2	stanična linija humanog epidermoidnog karcinoma larinksa (engl. <i>Human epithelial type 2</i>)
hMPV	humani metapneumovirus
IVIG	intravenski imunoglobulin
MAbs	monoklonalna protutijela (engl. <i>Monoclonal Antibodies</i>)
PBS	puferirana otopina soli (engl. <i>phosphate buffered solution</i>)
PCR	lančana reakcija polimeraze (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
RNA	ribonukleinska kiselina (engl. <i>ribonucleic acid</i>)
RSV	respiratorni sincicijski virus

SAŽETAK

Naslov rada: Epidemiološke, kliničke i laboratorijske osobitosti infekcija donjih dišnih puteva uzrokovanih respiratornim sincicijskim virusom i humanim metapneumovirusom

Autor: Ante Mazalin

Respiratorni sincicijski virus i humani metapneumovirus važni su uzročnici akutnih infekcija donjeg dišnog sustava u dojenčadi i male djece. RSV primoinfekcija se najčešće javlja u djece između drugog i osmog, a hMPV između šestog i tridesetog mjeseca života. Epidemije RSV-a se javljaju u bianualnim ciklusima, kao veća epidemija zimi koju slijedi manja u proljeće sljedeće godine, a hMPV uglavnom prati ovakav obrazac pojavljivanja. Cilj ovog rada bio je odrediti osobitosti RSV i hMPV infekcija donjih dišnih puteva u hospitalizirane djece u razdoblju od 01. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014. godine. U navedenom razdoblju hospitalizirano je ukupno 726 djece s akutnom infekcijom donjeg dišnog sustava u dobi do 5 godina života. RSV i hMPV su u kliničkim uzorcima dokazivani metodom izravne imunofluorescencije. RSV ili hMPV su dokazani u 476 od 726 bolesnika. Od toga je RSV bio uzročnik u 429 (90,13%), a hMPV u 47 (9,87%) slučajeva. Medijan dobi u RSV skupini bio je 3 mjeseca, a u hMPV skupini 6 mjeseci. U 6% bolesnika s RSV-om i 4,2% s hMPV-om bio je prisutan prematuritet ili srčana greška kao rizični čimbenik za težu bolest. Bakterijsku koinfekciju dišnog sustava imalo je 3,5% bolesnika u RSV skupini te 4,2% u hMPV skupini. Mehanički je bilo ventilirano 4,2% RSV pozitivne i 6,4% hMPV pozitivne djece. Gledajući ukupno cijelo razdoblje, hospitalizacije su bile najučestalije u zimskim mjesecima. Vrhunci RSV epidemija javljali su se u zimskim ili proljetnim mjesecima te su pratile bianualni uzorak pojavljivanja. HMPV se također javljao bianualno izmjenjujući se s RSV-om.

Ključne riječi: respiratorni sincicijski virus, humani metapneumovirus, akutne infekcije donjeg dišnog sustava

SUMMARY

Title: Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus and human metapneumovirus

Author: Ante Mazalin

Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus are important causes of acute lower respiratory tract infections in infants and young children. RSV primary infection most commonly occurs in infants aged 2 to 8 months, while hMPV is most common between 6 and 30 months of age. Outbreaks of RSV occur in biennial cycles, as a larger epidemic in winter followed by a smaller epidemic in spring of the next year. HMPV generally follows this pattern of occurrence. The aim of this study was to determine the characteristics of RSV and hMPV lower respiratory tract infections in hospitalized children in period from January 1st 2010 to December 31st 2014. In this period, a total of 726 children under 5 years of age with acute lower respiratory tract infection were hospitalised. Direct immunofluorescence assay (DFA) was used to detect the viruses in clinical samples. RSV and hMPV were detected in 476 out of 726 patients. RSV was causative agent in 429 (90.13%), and hMPV in 47 (9.87%) cases. The median age of RSV patients was 3 months, and hMPV patients 6 months. Prematurity or congenital heart defect as a risk factor for severe disease were present in 6% of patients with RSV and in 4.2% with hMPV infection. Bacterial coinfection was detected in 3.5% of patients in the RSV group and in 4.2% of the hMPV group. Mechanical ventilation was required in 4.2% RSV positive and 6.4% hMPV positive children. Hospitalizations were most common in the winter months. RSV epidemics peaked in winter and spring months and followed biennial pattern of occurrence. HMPV outbreaks also showed biennial pattern and were annually alternating with RSV peaks.

Key words: respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, lower respiratory tract infection

1. UVOD

1.1. AKUTNE INFEKCIJE DIŠNOG SUSTAVA

Akutne infekcije dišnih puteva su najčešće infekcije u čovjeka i jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu (World Health Organization, 2014). Najčešći su razlog javljanja bolesnika u ordinaciju primarne zdravstvene zaštite. Učestalost akutnih infekcija dišnog sustava u odraslih osoba je 3 do 5 puta godišnje. Djeca obole 4 do 7 puta na godinu, a ukoliko borave u kolektivu, poput vrtića, onda je taj broj i veći, oko 10 puta. U Hrvatskoj se u zdravstvenim službama registrira oko 2 milijuna slučajeva akutnih respiratornih infekcija na godinu (Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo, 2015)

Akutne respiratorne infekcije dijelimo na infekcije gornjeg i donjeg dišnog sustava. U infekcije gornjeg dišnog sustava ubrajamo rinitis, sinusitis, faringitis i laringitis. U najvećem broju slučajeva one su blage i prolaze same od sebe. Najčešći uzročnici su virusi (rinovirus, coronavirus, adenovirus, coxsackievirus), a odmah zatim bakterije (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*). Osoba se inficira kapljičnim putem ili direktnim kontaktom s kontaminiranim površinama. Klasični simptomi infekcije gornjih dišnih puteva su začepjenost i iscjedak iz nosa, kašalj, kihanje, grlobolja, suzenje očiju i vrućica (Rohilla, Sharma, & Kumar, 2013; Weber, Mulholland, & Greenwood, 1998).

U infekcije donjeg dišnog sustava uobičajeno ubrajamo bronhitis, bronhiolitis i pneumoniju. U djece su u najvećem broju slučajeva uzročnici virusi, poglavito respiratorni sincicijski virus (RSV), humani metapneumovirus (hMPV), te virus influence.

1.1.1. Bronhitis

Bronhitis je upalna bolest traheobronhalne sluznice. Razlikujemo akutni i kronični bronhitis. Akutni je najčešće virusnog podrijetla (virus influence, parainfluence, RSV, hMPV, coronavirus), dok su bakterijski uzročnici, poput mikoplazme i klamidije, vrlo rijetki (Ross, 2010). Bolest se klinički prezentira kašljem i produkcijom sputuma različite konzistencije i boje u trajanju do 3 tjedna. U najvećem broju slučajeva bronhitis je udružen s infekcijom gornjeg dišnog sustava i zbog toga su najčešće prisutni i kongestija nosa, rinoreja, grlobolja, glavobolja, subfebrilitet i opća iscrpljenost. Jako povišena temperatura nije karakteristična za bronhitis te može pobuditi sumnju na pneumoniju ili gripu. Auskultatorno se mogu čuti pooštreno disanje, produljen ekspirij te bronhalni šumovi. Krvna slika i rentgenska snimka pluća u nespecifičnim slučajevima mogu biti korisni u razlučivanju bronhitisa od pneumonije. Liječenje je simptomatsko (Ross, 2010; Wenzel & Fowler, 2006). Kronični bronhitis je karakteriziran kašljem i produktivnim iskašljajem koji traje najmanje tri mjeseca u jednoj godini tijekom dvije susljedne godine. Najčešće je vezan uz kroničnu opstruktivnu bolest pluća u pušača starijih od 45 godina (Fayyaz, 2014).

1.1.2. Bronhiolitis

Bronhiolitis je akutna virusna upala donjih dišnih puteva, karakterizirana suženjem ili opstrukcijom malih dišnih puteva (bronha i bronhiola) upalnim edemom, sluzi i nekrotičnim epitelnim stanicama, a javlja se gotovo isključivo u djece do 2 godine života. U pravilu, što je dijete mlađe, to je klinička slika bolesti teža i veća je vjerojatnost potrebe za hospitalizacijom (Shay i sur., 1999). U najvećem broju slučajeva uzročnik je RSV, koji uzrokuje 40 do 50% svih slučajeva, a ostali uzročnici su hMPV, virus influence, rinovirus, adenovirus i virus parainfluence. Koinfekcija s više virusa je prisutna u 10 do 30% hospitalizirane djece (Friedman, Rieder, & Walton, 2014; Stempel, Martin, Kuypers, Englund, & Zerr, 2009). Neka istraživanja smatraju koinfekciju RSV-om i hMPV-om rizičnim čimbenikom za težu bolest (Semple i sur., 2005).

Anamneza i fizikalni pregled igraju najveću ulogu u dijagnozi bronhiolitisa. Bolest se tipično prezentira kao prva epizoda sipnje u djeteta mlađeg od 2 godine. Najčešće počinje prodromalnim simptomima, kao što su rinoreja i kongestija nosa, kašalj, nemir i vrućica, koji traju od 2 do 5 dana. U tom se vremenu infekcija proširi na donji respiratorni sustav, što se manifestira jačim kašljem, sipnjom, dispnejom, korištenjem pomoćnih respiratornih mišića, a moguće su i poteškoće u prehrani djeteta. Od svih navedenih simptoma, najčešće su prisutni kašalj (95 do 98%), vrućica (75%) i sipnja (65 do 76%) (Eiland, 2009; Hall i sur., 2009). Djeca mlađa od 3 mjeseca, a osobito prijevremeno rođena dojenčad (s manje od 35 tjedana gestacijske dobi) imaju povećan rizik od apneje, koja se javlja u 1 do 24% hospitalizirane djece (Church, Anas, Hall, & Brooks, 1984; Ralston & Hill, 2009). Indikacije za hospitalizaciju djece s bronhiolitisom su dob manja od 3 mjeseca, gestacijska dob manja od 34 tjedna, poteškoće u hranjenju, hipohidracija, anamneza apneje, tahipneja, letargija, saturacija kisikom < 92% pri udisanju okolišnog zraka, cijanoza, hiperkapnija, atelektaza ili konsolidacija plućnog parenhima na rendgenskoj snimci te kardiopulmonalni komorbiditet ili imunodeficijencija (Steiner, 2004).

Auskultatorno se može naći kraći oslabljen inspirij, produljeni ekspirij sa sipnjom te mnoge sitne kreptacije u inspiriju. Rendgenska snimka je korisna kad je klinička dijagnoza nejasna, a pokazuje znakove hiperinflacije pluća, strmo položene dijafragme, horizontalan ili divergentan smjer rebara i atelektaze (Mardešić, 2003). Kompletna krvna slika nema veće značenje u dijagnozi bronhiolitisa (DeNicola, 2014).

Liječenje je simptomatsko; adekvatna hidracija (oralno ili intravenski) i prehrana, održavanje prohodnosti dišnih puteva, antipireza i primjena kisika kod saturacije smanjene ispod 90%. Nema dokaza da terapija bronhodilatatorima, kortikosteroidima ili antibioticima poboljšava klinički tijek bolesti (American Academy of Pediatrics, 2006). Iako se posljednjih godina inhalacija hipertonične otopine natrijevog klorida spominje kao terapijska mogućnost, Everard i sur. (2014) u velikoj randomiziranoj kontrolnoj studiji nisu uspjeli dokazati da ona smanjuje vrijeme hospitalizacije ili mijenja tijek bolesti u usporedbi s klasičnim načinom liječenja. Djeca se u najvećem broju slučajeva u potpunosti oporave od bronhiolitisa za 7 do 14 dana, ali kašalj može potrajati još koji tjedan.

1.1.3. Pneumonija

Pneumonija je naziv za upalu plućnog parenhima. Važan je uzrok morbiditeta i hospitalizacije u razvijenim zemljama, a jedan je od vodećih uzroka mortaliteta u nerazvijenim i zemljama u razvoju (Liu i sur., 2015). Etiologija pneumonije ovisi o dobi, rizičnim čimbenicima i priležecim bolestima, te cjepnom statusu. U novorođenčadi je najčešće uzrokovana uzročnicima rane novorođenačke sepse, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *E. coli* i *K. pneumoniae*. Virusi su rijetko uzrok upale pluća u novorođenčadi, za razliku od dojenčadi i predškolske djece kod kojih su odgovorni za većinu slučajeva. Stoga se u njih pneumonije javljaju zimi i u rano proljeće, tijekom epidemija respiratornih virusnih infekcija, a najčešći uzročnici su RSV, hMPV, virus parainfluence, influence i adenovirus. U školske djece i adolescenata pneumonija je uglavnom uzrokovana bakterijama; *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* (Ostapchuk, Roberts, & Haddy, 2004). Kada govorimo o važnosti virusa kao uzročnika upale pluća, Pavia (2011) je sumirao 4 istraživanja u hospitaliziranoj populaciji starosti od 1 mjesec do 17 godina koji daju podatak da je u 77 do 86% populacije nađen najmanje 1 uzročnik, najmanje 1 virus je identificiran kao uzročnik u 45 do 66%, a kombinirana virusna i bakterijska infekcija u 23 do 33%. Virusi su bili najčešći uzročnici u djece do 2 godine. Prema Wang i sur. (2015), kod oboljelih od pneumonije, virusi se mogu naći u 76.1% mlađih od 1 godine, u 63.1% djece od 2 do 5 godina i u 27.9% djece starije od 5 godina.

Najvažniji prediktori pneumonije u dojenčadi i male djece su vrućica iznad 38°C, kašalj, cijanoza te simptomi i znakovi respiratorne insuficijencije; tahipneja, širenje nosnica i korištenje pomoćnih respiratornih mišića (Ostapchuk i sur., 2004). Najčešći simptomi kod starije djece i adolescenata su povišena temperatura, produktivni ili neproduktivni kašalj, bol u prsima te opći infektivni simptomi, kao što su umor, glavobolja, mučnina i bol u trbuhu. (Bennett, 2014). Auskultacijski nalaz (oslabljen šum disanja, bronhalno disanje, hropci) je u dojenčeta i malog djeteta manje izražen i teže čujan nego u odraslih, može biti prekriven fenomenima iz gornjih dišnih puteva pa čak i normalan. Povišen broj leukocita s neutrofilijom te povišen CRP i ubrzana sedimentacija u dojenčadi i male djece nisu dovoljno specifični u razlikovanju bakterijske od virusne pneumonije, kao što je to slučaj u odraslih. Nalazom infiltrata na

rentgenskoj snimci možemo potvrditi dijagnozu pneumonije (Mardešić, 2003; Virkki i sur., 2002). Etiološku dijagnozu najčešće nije moguće postaviti pa se djeca s kliničkom, laboratorijskom i radiološkom sumnjom na pneumoniju liječe empirijski antibioticima, uz simptomatsko liječenje (AAP, 2011).

1.2. RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS

1.2.1. Građa respiratornog sincicijskog virusa

Respiratorni sincicijski virus (RSV) pripada porodici *Paramyxoviridae*, potporodici *Paramyxovirinae* i rodu *Pneumovirus*.

Strukturno, RSV je virus kuglastog (60-100 nm) ili nitastog (100-350 nm) oblika, obavijen lipidnom ovojnicom unutar koje se nalazi jednolančana, nesegmentirana RNA s 10 gena koji kodiraju 8 strukturnih i 2 nestrukturna proteina. Za patogenezu su najznačajnija 2 transmembranska glikoproteina ovojnice, proteini G i F. Prema G proteinu razlikujemo A i B podskupine RSV-a unutar kojih su prisutne razne antigene varijacije. Sama funkcija G proteina je adhezija virusa na stanice dišnog epitela. F protein je antigenski stabilan, a važan je za fuziju proteina sa stanicama i stvaranje sincicija u staničnoj kulturi (Feldman, Audet, & Beeler, 2000).

1.2.2. Epidemiologija infekcije respiratornim sincicijskim virusom

RSV uzrokuje akutne respiratorne infekcije u svim dobnim skupinama, pogotovo kod dojenčadi i male djece, među kojima je najčešći uzročnik infekcija donjeg dišnog sustava. Prema istraživanju u Houstonu, stopa pobola je 66.8/100 djece godišnje u mlađih od 12 mjeseci i 82.6/100 u djece od 12 do 24 mjeseca života, a do 3. godine se zarazi gotovo 100% djece (Glezen, Taber, Frank, & Kasel, 1986). Najveći broj djece preboli primoinfekciju do 2. godine života. Najčešće se javlja u djece stare između 2 i 8 mjeseci i rijetko je asimptomatska. U oko 40% slučajeva se manifestira kao infekcija donjeg dišnog sustava. RSV je odgovoran za 50-90% hospitalizacija zbog bronhiolitisa,

5-40% zbog pneumonije i 10-30% zbog traheobronhitisa (Hall, 2001). Reinfekcije su uobičajene tijekom života, lakše su kliničke slike i simptomima su slične ostalim infekcijama dišnih puteva.

Povećan rizik od infekcije RSV-om imaju muška djeca, djeca rođena tijekom ili prije sezone pojave RSV-a, djeca koja pohađaju kolektive poput vrtića ili čija braća i sestre pohađaju takav kolektiv, blizanci, djeca izložena duhanskom dimu te ona koja su kraće ili uopće nisu dojena (Dotan i sur., 2013; Sommer, Resch, & Simoes, 2011).

Kada govorimo o sezonskoj pojavnosti RSV-a, mnoga istraživanja pokazuju da vrhunac javljanja epidemija RSV-a često ovisi o klimi područja u kojoj se epidemija javlja. U mediteranskim, pustinjskim i područjima s umjerenom klimom infekcije su učestalije u hladnijim mjesecima, dok u tropskim i suptropskim područjima učestalost pozitivno korelira s postotkom vlage u zraku (Weber, Mulholland, & Greenwood, 1998). Također je primijećeno da se u tropskim područjima, npr. Hong Kong, Singapur, Malezija i Kolumbija, vrhunci pojavnosti infekcija javljaju svakih oko pola godine, a u umjerenim klimatskim područjima se vrhunci najčešće javljaju svake dvije godine i to većinom kao veća epidemija zimi, koja najčešće traje od kasne jeseni do početka proljeća, a nju slijedi blaža epidemija u proljeće sljedeće godine. (Monto, 2004; Stensballe, Devasundaram, & Simoes, 2003). Istraživanje Mlinarić-Galinović i sur. (2008), koje je uključivalo pacijente hospitalizirane na području grada Zagreba od 1994. do 2005., pokazalo je bianualnu pojavnost epidemija RSV-a, sličnu onoj u ostalim područjima s umjerenom klimom. Dvogodišnji ciklus se ponavlja svakih 23 do 25 mjeseci, a sastoji se od dva perioda. Duži period od 14 do 16 mjeseci između veće i manje epidemije te kraći period od 8 do 10 mjeseci do sljedeće veće epidemije. Istraživanje je također pokazalo da niže temperature i vlaga u zraku od 50 do 65% pozitivno utječu na broj RSV pozitivnih bolesnika tijekom veće epidemije.

Jedini izvor infekcije RSV-om je čovjek. Prenosi se direktnim kontaktom s kontaminiranim predmetima i inficiranim sekretima ili kapljičnim putem. Ulazno mjesto infekcije je sluznica nosa i spojnica oka, te rjeđe sluznica usne šupljine. Inkubacijski period je 2 do 8 dana (Hall, Douglas jr., Schnabel, & Geiman, 1981; Hall, 2000). RSV u kapljicama sekreta na rukama može preživjeti 20 do 60 minuta, na gumenim rukavicama do 90 minuta, u osušenom sekretu na predmetima do 6 sati, a na glatkim površinama može biti prisutan i do 24 sata (Hall, Douglas jr., & Geiman, 1980).

1.2.3. Patogeneza infekcije respiratornim sincicijskim virusom

RSV primarno inficira stanice nazofarinksa, gdje se virus prvo razmnožava, što se može manifestirati simptomima infekcije gornjeg dišnog sustava. Nakon 1 do 3 dana u većini slučajeva se širi prema donjem dišnom sustavu i to direktno iz stanice u stanicu ili aspiracijom sekreta. Tamo virus inficira epitelne stanice bronha i alveola, prvenstveno pneumocite tipa 1, vjerojatno i pneumocite tipa 2, a bazalne stanice ostaju neinficirane. Do opstrukcije malih dišnih puteva dolazi zbog nakupljanja nekrotičnih epitelnih stanica, upalnog eksudata, edema i kompresije zbog bujanja BALT-a (Aherne, Bird, Court, Gardner, & McQuillin, 1970; Johnson, Gonzales, Olson, Wright, & Graham, 2007). Opstrukcija dišnih puteva uzrokuje povećan otpor prolasku zraka i hiperinflaciju pluća.

1.2.4. Klinička slika infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Kliničke manifestacije infekcije RSV-om prvenstveno ovise o dobi bolesnika, njegovom prethodnom zdravstvenom statusu i o tome da li je posrijedi primoinfekcija ili reinfekcija. Novorođenčad i mala djeca tijekom primoinfekcije obično razviju infekciju donjih dišnih puteva; sindrom krupa, traheitis, bronhiolitis ili pneumoniju. Najčešći simptomi su kašalj, povišena temperatura, rinoreja, dispneja i wheezing (Hall i sur., 2009). Starije osobe, imunokompromitirani, te odrasle osobe s kroničnim srčanim ili plućnim bolestima, također imaju povećan rizik za razvitak infekcije donjih dišnih puteva i hospitalizaciju (Falsey & Walsh, 2000; Walsh, Peterson, & Falsey, 2004). Veću sklonost težim oblicima infekcije imaju prematurno rođena djeca, djeca mlađa od 6 mjeseci, djeca s urođenim srčanim greškama, bronhopulmonalnom displazijom, neuromuskularnim oštećenjima te imunokompromitirani (Hall i sur., 1986, 2009; Rodriguez i sur., 2014). Također se smatra da infekcija RSV-om tip A uzrokuje težu kliničku sliku bolesti (McConnochie, Hall, Walsh, & Roghmann, 1990; Papadopoulos i sur., 2004). Nešto češća, životno ugrožavajuća komplikacija infekcije donjih dišnih puteva je apneja. Javlja se u 1 do 24% hospitalizirane novorođenčadi. Predisponirajući faktori su niska porođajna masa, mlađa dob, niska saturacija kisikom, te visok ili nizak

krvni tlak (Schroeder i sur., 2013). Infekcija gornjih dišnih puteva bez zahvaćanja donjeg respiratornog trakta je uglavnom prisutna tijekom reinfekcije u starije djece i odraslih bez težih kroničnih bolesti. Simptomatski, najčešće je riječ o kongestiji nosa s iscjetkom, neproduktivnom ili produktivnom kašlju i subfebrilnoj temperaturi. Ponekad su infekcijom zahvaćeni i paranazalni sinusi i srednje uho (Hall, Long, & Schnabel, 2001; Falsey & Walsh, 2000).

1.2.5. Dijagnostika infekcije respiratornim sincicijskim virusom

RSV se, kao i ostali virusni uzročnici infekcija respiratornog trakta, dokazuje izolacijom virusa u staničnoj kulturi, brzim testovima detekcije antigena, metodama amplifikacije nukleinskih kiselina i serologijom. Najčešće se koriste brzi testovi detekcije antigena zbog povoljnog odnosa specifičnosti i osjetljivosti, brzine dobivanja rezultata te cijene i jednostavnosti izvođenja samog testa. Osjetljivost se kreće u rasponu od 79% do 94%, a specifičnost od 89% do 96,8%. Vrijeme do dobivanja rezultata je 10 do 30 minuta (Aslanzadeh i sur., 2008). U odraslih osjetljivost brzih testova antigena može biti smanjena (Casiano-Colon, Hulbert, Mayer, Walsh, & Falsey, 2003). Metode amplifikacije nukleinskih kiselina, kao što je lančana reakcija polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction* – PCR), pokazuju još veću osjetljivost i specifičnost od brzih testova antigena. To je važno kod dijagnostike bolesti u odraslih, jer je kod njih izlučivanje virusa u sekretima kraće i titar virusa u uzorcima manji (Boivin, Cote, Dery, De Serres, & Bergeron, 2004; Myernik i sur., 2011). Izolacija u staničnoj kulturi se još koristi zbog nešto veće osjetljivosti u usporedbi s brzim testovima antigena te niže cijene od molekularnih metoda. RSV se najčešće uzgaja u humanim heteroploidnim stanicama, npr. HEP-2 i HeLa. Citopatogenetski učinak u obliku stvaranja sincicija se javlja 4 do 7 dana nakon inokulacije u staničnu kulturu. Virus je jako labilan pa se uzorci u što kraćem roku trebaju dostaviti u laboratorij, također izbjegavajući veće temperaturne promjene (Leland & Ginocchio, 2007). Serološka dijagnostika akutne infekcije RSV-om nema veće kliničke važnosti. U primoinfekciji, IgM antitijela se mogu naći najčešće nakon 5 do 9 dana nakon početka simptoma, a prisutna su još

nekoliko tjedana. Stvaranje antitijela može izostati u jako mlade novorođenčadi, reinfekcije kod odraslih osoba te imunokompromitiranih (Mazzulli, 2012).

1.2.6. Liječenje infekcija respiratornim sincicijskim virusom

Ribavirin je jedini antivirusni lijek odobren od FDA (engl. *Food and Drug Administration*) za liječenje novorođenčadi i male djece hospitalizirane zbog infekcije donjeg dišnog sustava uzrokovane RSV-om. Prema Američkoj pedijatrijskoj akademiji (engl. *American Academy of Pediatrics* - AAP), preporučuje se samo za teške slučajeve infekcije donjeg respiratornog trakta ili kod djece koja su pod većim rizikom za razvijanje težeg oblika bolesti (imunokompromitirani i/ili hemodinamski značajna kardiopulmonalna bolest), a kod koje je dokazan RSV kao uzročnik. Razlog ovako malom rasponu indikacija za primjenu ribavirina je činjenica da istraživanja nisu dokazala njegovu značajnu učinkovitost koja bi mogla opravdati visoku cijenu i potencijalni štetni učinak na zdravstveno osoblje tijekom njegove primjene (AAP, 2006; Ventre & Randolph, 2010; Long, Voter, Barker, & Hall, 1997). Davanje protutijela (RSV-IVIG) u sklopu liječenja dječjih infekcija respiratornog trakta RSV-om ne pokazuje bitnije poboljšanje plućne funkcije, smanjenje mortaliteta, trajanja hospitalizacije i trajanja ventilacije, te broj ponovnih hospitalizacija u usporedbi s liječenjem bez IVIG-a, pa se stoga ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj upotrebi (Fuller & Del Mar, 2010).

1.2.7. Prevencija infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Nefarmakološke metode prevencije dječjih infekcija RSV-om su od velike važnosti. Bitno je staviti naglasak na edukaciju roditelja, odgajatelja, ali i zdravstvenih djelatnika o načinima prijenosa virusa, rizičnim čimbenicima za obolijevanje, pogotovo onih koji se mogu prevenirati (npr. pušenje, važnost dojenja), te važnosti čestog pranja

ruku ispravnom tehnikom i čišćenja igračaka i ostalih predmeta s kojima je zaraženo dijete bilo u kontaktu (Hall 2000; Isaacs i sur. 1991).

Za provođenje pasivne imunoprofilakse postoje medicinska proizvoda - RSV intravenski imunoglobulin (RSV-IVIG) i monoklonsko protutijelo palivizumab. Profilaksa djece s rizikom za težu bolest RSV-IVIG-om smanjuje broj hospitalizacija, vrijeme provedeno u bolnici te broj djece primljene u jedinice za intenzivno liječenje (Groothuis i sur. 1993). Danas se pasivna imunoprofilaksa rizične djece provodi palivizumabom, koji je u usporedbi s RSV-IVIG-om učinkovitiji, jednostavniji za primjenu, ima manji broj nuspojava i ne interferira s cjepivima. Palivizumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na F glikoprotein virusne ovojnice te tako sprječava fuziju virusa sa stanicama. Istraživanja su pokazala da kod rizične djece (prematurno rođeni, djeca s bronhopulmonalnom displazijom, anatomskim malformacijama pluća, kongenitalnom srčanom manom, neuromuskularnom bolešću ili imunokompromitirani), kao i RSV-IVIG, smanjuje broj hospitalizacija, vrijeme provedeno u bolnici i broj primljenih u jedinice za intenzivnu njegu. Nuspojave se javljaju u 1 do 3% slučajeva. Najčešće su lokalni eritem, bol na mjestu primjene, povišena temperatura i osip (AAP, 2014; Andabaka T i sur. 2013; Feltes i sur. 2003; The Impact-RSV Study Group, 1998). Palivizumab se primjenjuje u dozi od 15mg/kg intramuskularno, jednom mjesečno, od početka do kraja sezone RSV-a (AAP, 2014).. Nekoliko istraživanja je provedeno da bi se provjerila korist palivizumaba u liječenju teških infekcija respiratornog trakta uzrokovanih RSV-om, ali za sad ne postoje čvrsti dokazi da je u tome učinkovit i isplativ (Hu & Robinson, 2010).

1.3. HUMANI METAPNEUMOVIRUS

Humani metapneumovirus (hMPV) je prvi put opisan 2001. godine u Nizozemskoj (van den Hoogen i sur., 2001). Spada u porodicu *Pneumoviridae*, potporodicu *Pneumovirinae* i rod *Metapneumovirus*. Pleomorfno je oblika, veličine 150 do 600 nm. Obavijen je lipidnom ovojnicom s 3 različita transmembranska glikoproteina, unutar koje se nalazi jednolančana RNA s 8 gena koji kodiraju 9 proteina. Genomski je sličan RSV-u, a razlikuju se po redoslijedu gena unutar genoma i po

nedostatku nestrukturalnih (NS1 i NS2) proteina kod hMPV-a (van den Hoogen, Bestebroer, Osterhaus, & Fouchier, 2002; Piyaratna, Tollefson, & Williams, 2011). Kao i kod RSV-a, postoji A i B serotip virusa unutar kojih se razlikuje još nekoliko podskupina. One se najviše razlikuju prema G proteinu, dok je građa F proteina relativno konstantna (van den Hoogen i sur., 2004).

HMPV je čest uzročnik infekcija respiratornog trakta, pogotovo u dojenčadi. Procjenjuje se da uzrokuje 5 do 15% infekcija donjih dišnih puteva u male djece (Kahn, 2006). Prema Edwards i sur. (2013), u djece mlađe od 5 godina, godišnja stopa hospitalizacije povezane s hMPV-om je 1 na 1000 djece, za razliku od stope povezane s RSV-om koja je 3 na 1000. Najčešće obolijevaju djeca starosti 6 do 11 mjeseci, a među hospitaliziranim najviše je mlađih od 6 mjeseci. Medijan oboljenja među ostalim istraživanjima varira od 11,5 do 30 mjeseci (Mullins i sur., 2004; Peiris i sur., 2003; Williams i sur., 2006). Najveći broj djece se zarazi hMPV-om do između 5 i 10 godina, ali reinfekcije su moguće u starijoj dobi. U odraslih se reinfekcije najčešće javljaju u obliku blagih simptoma infekcije gornjeg respiratornog sustava, a težu kliničku sliku i veći rizik za hospitalizaciju imaju stariji od 65 godina, imunokompromitirani, te osobe s kroničnim srčanim ili plućnim bolestima (Haas, Thijsen, van Elden, & Heemstra, 2013; Widmer, i dr., 2012; Williams, i dr., 2006)

HMPV je nađen na svim kontinentima i većinom pokazuje sezonsku pojavnost. Epidemije se najčešće javljaju u zimskim i proljetnim mjesecima, tako da je vrhunac pojavnosti u vrijeme ili malo nakon sezone RSV-a. Primjećeno je i sporadično pojavljivanje tijekom godine (Mullins i sur., 2004). Jedini izvor infekcije je čovjek. Prenosi se direktnim kontaktom s kontaminiranim predmetima ili inficiranim sekretom, te kapljičnim putem. Vrijeme inkubacije je 4 do 6 dana, a izlučivanje virusa traje u prosjeku 3 do 9 dana, moguće i do 2 tjedna (Haas i sur., 2013; Sarasini i sur., 2006).

Patogeneza infekcije dišnih puteva hMPV-om je slična onoj RSV-a. Istraživanja za sad pokazuju da, za razliku od ostalih Paramyxovirusa, G protein ne igra veliku ulogu u adheziji virusa na stanicu. Tu ulogu vjerojatno ima F protein, koji je također zaslužan za fuziju virusa sa stanicama (Biacchesi i sur., 2005; Cox, Livesay, Johnson, Ohi, & Williams, 2012; Wei i sur., 2014).

Klinički znakovi i simptomi infekcije hMPV-om najčešće nalikuju infekciji ostalim respiratornim virusima. U djece je uglavnom prisutna infekcija gornjeg

respiratornog trakta s rinorejom, povišenom tjelesnom temperaturom i kašljem, a često se vidi i upala srednjeg uha. Moguće da je hMPV odgovoran za do 15% infekcija gornjeg dišnog sustava tijekom njegove sezone (Kahn, 2006; Williams i sur., 2006). U djece mlađe od 2 godine odgovoran je za velik broj hospitalizacija zbog infekcije donjeg respiratornog sustava, najčešće bronhiolitisa i pneumonije. Asimptomatsko kliconoštvo je rijetko, moguće da i ne postoji (Williams i sur., 2004). Infekcije hMPV-om u odraslih su puno rjeđe nego u djece, a uzrokuju običnu prehladu, bronhitis, pneumoniju, te mogu biti povezane s egzacerbacijama astme ili kronične opstruktivne bolesti pluća (Falsey i sur., 2003, 2006).

U etiološkoj dijagnostici hMPV-a se, kao i kod RSV-a, mogu koristiti izolacija virusa u staničnoj kulturi, brzi testovi antigena i molekularne metode. Virus je moguće uzgojiti u raznim staničnim kulturama, ali zbog sporog rasta, jako kasnog i vrlo varijabilnog citopatoogenetskog učinka, ova metoda se nije pokazala korisnom u kliničkoj praksi. Brzi testovi antigena omogućuju brzu, jednostavnu i relativno preciznu dijagnozu, te su vrlo korisni, ali njihova osjetljivost i specifičnost je nešto manja od molekularnih metoda, kao što je PCR, koja se smatra zlatnim standardom (Kikuta i sur., 2008; Panda, Mohakudb, Penac, & Kumar, 2014). Još uvijek ne postoji specifična terapija ili metoda prevencije infekcije hMPV-om, te se liječi samo simptomatski.

2. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je prikazati kliničke, epidemiološke i laboratorijske značajke infekcija donjih dišnih puteva uzrokovanih RSV-om i hMPV-om u djece mlađe od 5 godina hospitalizirane u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014.

Specifični ciljevi:

- ➔ odrediti učestalost RSV i hMPV infekcija donjih dišnih puteva s obzirom na spol
- ➔ odrediti pojavnost RSV i hMPV infekcija donjih dišnih puteva s obzirom na dob
- ➔ odrediti pojavnost RSV i hMPV infekcija donjih dišnih puteva prema kalendarskim mjesecima
- ➔ odrediti udio mehanički ventiliranih bolesnika s RSV i hMPV infekcijom donjih dišnih puteva u promatranom razdoblju

3. MATERIJALI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 476 djece do 5 godina starosti s dokazanom infekcijom donjih dišnih puteva uzrokovanom RSV-om ili hMPV-om, hospitalizirane na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju od 01. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014. godine. Za svako dijete su prikupljeni osobni podaci (ime, prezime, dob, spol), datum hospitalizacije, kliničke dijagnoze te ishod bolesti. Podaci su prikupljeni pretraživanjem baze podataka Arhive Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

U svih bolesnika je za dokaz RSV-a i hMPV-a u uzorcima korišten direktan test fluorescentnih protutijela (engl. *Direct immunofluorescence assay – DFA*). Klinički materijal se resuspendira s 2 do 3 ml puferirane otopine soli (engl. *phosphate buffered solution – PBS*) te se centrifugira na 1500 okretaja/min kroz 10 minuta da bi se dobio sediment, koji se potom nakapa na predmetno stakalce. Nakon što se stanice osuše, fiksiraju se hladnim acetonom tijekom 10 minuta, a zatim se inkubiraju na 37°C kroz 30 minuta s mišjim monoklonalnim protutijelima (engl. *Monoclonal Antibodies - MAbs*) označenim fluoresceinom. Nakon toga slijedi ispiranje, 3x5 minuta u PBS-u. Na kraju se stakalce osuši i uklopi pokrovnim stakalcem i glicerolom. Ako je virus prisutan, fluoresceinom označena MAbs se vežu za njega. Pozitivan nalaz je prisutnost najmanje dvije neoštećene stanice s vidljivim inkluzijskim tjelešcima.

Obrada podataka provedena je u statističkom programu MEDCALC 12.7.8.0.

4. REZULTATI

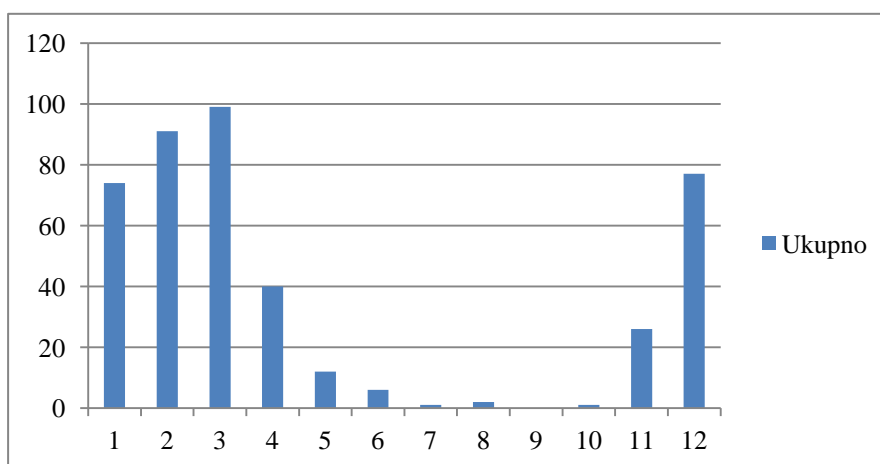
4.1. ISPITANICI

U razdoblju od 01. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014. u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ hospitalizirano je ukupno 726 djece u dobi do 5 godina života s akutnom infekcijom donjeg dišnog sustava (bronhiolitis ili pneumonija), od čega je RSV ili hMPV dokazan u ukupno 476 bolesnika.

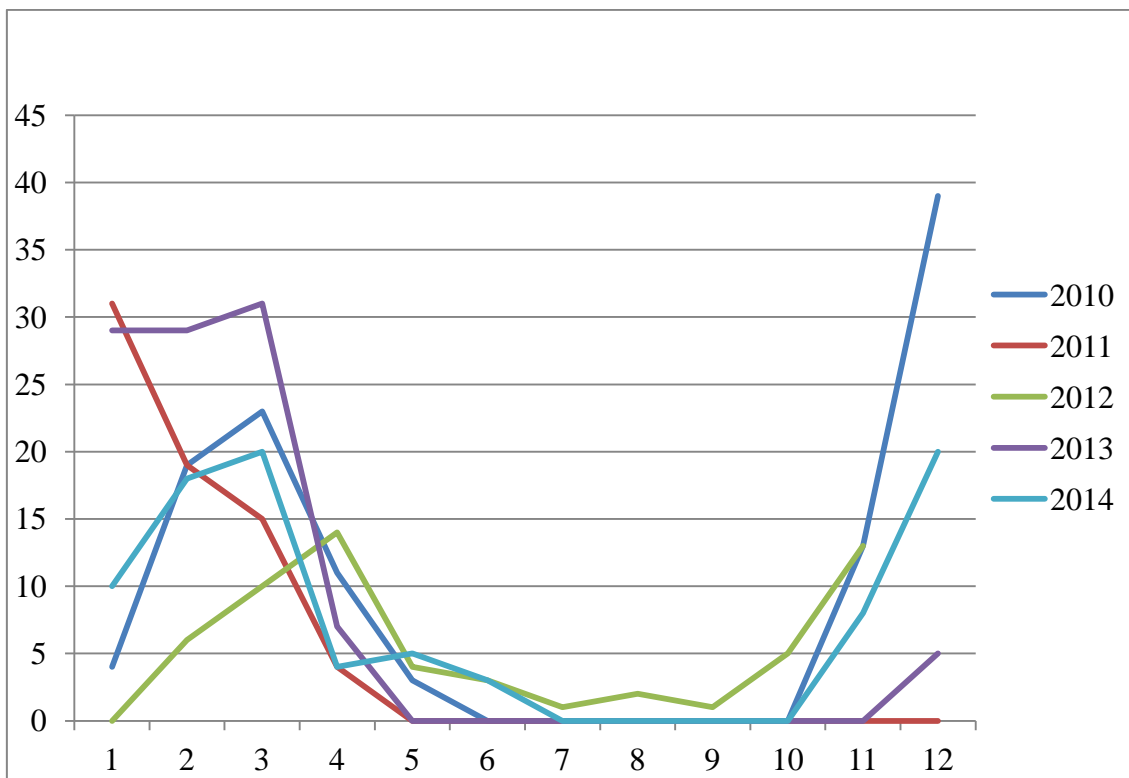
4.2. INFEKCIJE DONJIH DIŠNIH PUTEVA S DOKAZANIM RSV-om KAO UZROČNIKOM

RSV je dokazan u 429 od 476 bolesnika (90,13%). Od toga je njih 227 (52,91%) muškog spola, a 202 (47,09%) ženskog spola. Odnos muške prema ženskoj djeci bio je 1,12:1. Najmlađe hospitalizirano dijete kod prijema u bolnicu bilo je staro 8 dana, a najstarije 4 godine i 3 mjeseca. Medijan dobi iznosi 3 mjeseca.

Prema mjesecu hospitalizacije, najviše djece je bilo hospitalizirano u prosincu, siječnju, veljači i ožujku (slika 1).



Slika 1. Ukupna raspodjela hospitalizacije s dokazanom RSV infekcijom prema mjesecima u godini, za razdoblje 01.01.2010. – 31.12.2014.



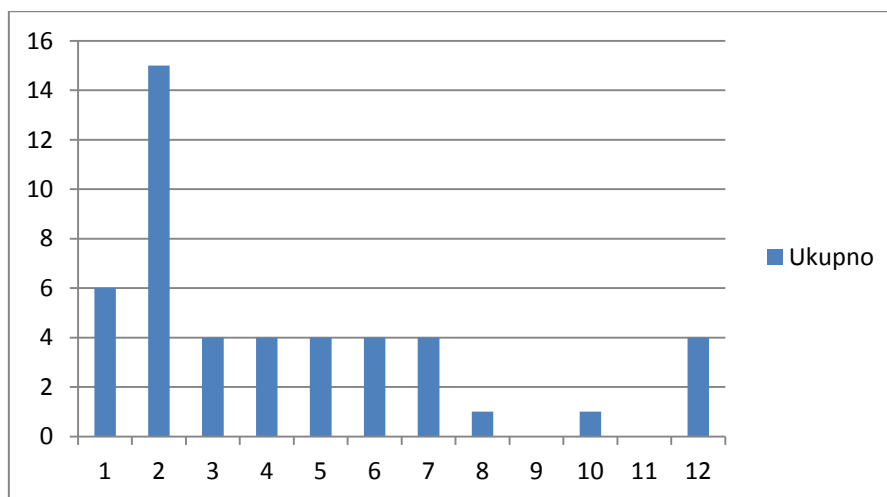
Slika 2. Raspodjela hospitalizacije bolesnika s dokazanom RSV infekcijom prema mjesecima u godini, za razdoblje 01.01.2010. – 31.12.2014.

Slika 2 prikazuje vrhunce učestalosti hospitalizacija zbog infekcije donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om prema kalendarskim mjesecima kroz promatrano razdoblje. Godine 2010. bila su dva vrhunca, manji u ožujku i veći u prosincu, koji se nastavio kroz siječanj 2011. godine. U 2012. godini je najviše hospitaliziranih bilo u travnju i studenom, 2013. u siječnju, veljači i ožujku, a 2014. u ožujku i prosincu. Najviše bolesnika je bilo hospitalizirano 2010. godine (112), a najmanje 2012. (69).

U 26 od 429 bolesnika (6,0%) su kao rizični čimbenik za teški oblik infekcije bili prisutni prematuritet ili urođena srčana greška. RSV i bakterijska koinfekcija donjih dišnih puteva je bila prisutna u 15 od 429 bolesnika (3,5%). Mehanički je ventilirano 18 od 429 djece (4,2%). Od navedenih 18 bolesnika, 9 su muškog i 9 ženskog spola.

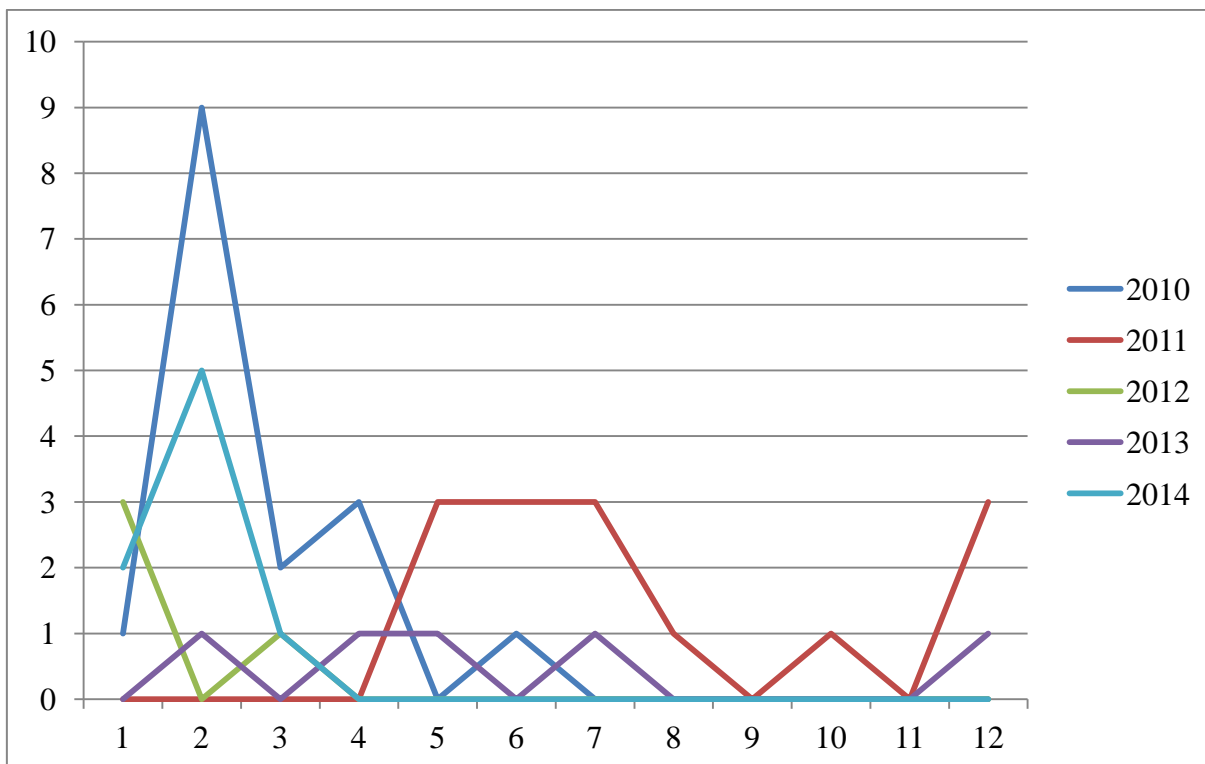
4.3. INFEKCIJE DONJIH DIŠNIH PUTEVA S DOKAZANIM hMPV-om KAO UZROČNIKOM

HMPV je dokazan u 47 od 476 bolesnika (9,87%). Od toga je 24 djece (51,1%) muškog spola, a 23 (48,9%) ženskog spola. Najmlađe dijete primljeno u bolnicu bilo je staro 1 mjesec i 13 dana, a najstarije 4 godine i 3 mjeseca. Medijan dobi iznosi 6 mjeseci. Prema mjesecu hospitalizacije, najviše je bolesnika hospitalizirano u veljači (slika 3).



Slika 3. Ukupna raspodjela hospitalizacije bolesnika s dokazanom infekcijom hMPV-om prema mjesecima u godini, za razdoblje 01.01.2010. – 31.12.2014.

Slika 4 prikazuje broj hospitalizacija zbog infekcije donjih dišnih puteva tijekom svake godine zasebno. U 2010. godini najviše djece je hospitalizirano u veljači. Tijekom 2011. godine po troje djece je primljeno u bolnicu u svibnju, lipnju, srpnju i prosincu dok je u ostalim mjesecima primljen po jedno ili niti jedno dijete. Godine 2012. troje je bilo hospitalizirano u siječnju. U 2013. godini je jedno dijete hospitalizirano u siječnju, travnju, svibnju, kolovozu i prosincu, a u ostalim mjesecima nije bilo hospitalizacija zbog infekcije hMPV-om. U 2014. godini najviše djece je hospitalizirano u veljači.



Slika 4. Raspodjela hospitalizacije bolesnika s dokazanom hMPV infekcijom prema mjesecima u godini, za razdoblje 01.01.2010. – 31.12.2014.

U 2 od 47 (4,2%) bolesnika bio je prisutan prematuritet ili urođena srčana greška. HMPV i bakterijska koinfekcija donjih dišnih puteva također je postojala u 2 od 47 bolesnika (4,2%). Mehanički je ventilirano 3 od 47 djece (6,4%), 2 muškog i 1 ženskog spola.

5. RASPRAVA

Od 726 djece hospitalizirane zbog akutne upale donjih dišnih puteva u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014. godine, RSV je dokazan kao uzročnik u 429 (59,09%), a hMPV u njih 47 (6,47%).

Prosječna dob djece s RSV infekcijom donjih dišnih puteva u ovom istraživanju bila je 3 mjeseca, a one s hMPV infekcijom 6 mjeseci. Uspoređujući medijane dobi infekcije RSV-om i hMPV-om u općoj populaciji, koji su prema literaturi 2 do 8 mjeseci života za RSV te 6 do 30 mjeseci za hMPV, sa medijanom dobi hospitaliziranih, možemo zaključiti da je mlađa dob djeteta rizični čimbenik za hospitalizaciju (Hall i sur., 1986, 2009). Također, prema ovom uzorku, djeca s hMPV infekcijom su prosječno bila starija od one s RSV infekcijom, što potvrđuje nalaze iz prethodnih istraživanja (Edwards i sur., 2013; Hall, 2001).

Kada govorimo o spolu bolesnika, hospitalizirano je nešto više muške nego ženske djece u promatranom razdoblju. Kod oboljelih od RSV infekcija u ovom uzorku je bilo 227 muških i 202 ženska bolesnika s omjerom 1,12:1. Kod djece s hMPV infekcijom bilo je 24 muška i 23 ženska bolesnika (omjer 1,04:1). Ovaj rezultat je u skladu s poznatim podatkom da dječaci nešto češće oboljevaju od infekcija dišnih puteva nego djevojčice.

Sezonska raspodjela javljanja infekcija je također bila očekivana. Ako gledamo hospitalizacije zbog infekcija uzrokovanih RSV-om kroz sve godine ukupno, možemo primijetiti da je njihova učestalost bila najveća u zimskim i ranim proljetnim mjesecima, kada se najčešće i javljaju epidemije RSV-a u djece (Monto, 2004). Godine 2010. su bila prisutna dva vrhunca hospitalizacija, manji u ožujku i veći u prosincu, koji se nastavio kroz siječanj 2011. godine. Godina 2012. bila je slična 2010. godini, s manjim vrhuncem u travnju i većim u studenom, koji je trajao i kroz siječanj, veljaču i ožujak 2013. Na kraju, 2014. je zabilježena manja epidemija u ožujku te veća u prosincu. Ovakav obrazac učestalosti hospitalizacija zbog infekcija RSV-om potvrđuje već dokazanu bianualnu pojavnost epidemija RSV-a na području Zagreba i ostalih područja s umjerenom klimom u obliku veće epidemije zimi koju slijedi manja epidemija u proljeće sljedeće godine (Mlinarić-Galinović i sur., 2008).

Bolesnici s infekcijom donjih dišnih puteva s dokazanim hMPV-om kao uzročnikom su bili hospitalizirani kroz slična razdoblja u godini kao oni hospitalizirani zbog RSV-a. Gledajući ukupno godine praćenja, najviše ih je primljeno u siječnju i veljači, dok je broj ostalih hospitaliziranih podjednako zastupljen kroz proljetne mjesece pa sve do srpnja. To bi se moglo objasniti nešto kasnijom pojavnošću godišnjih epidemija hMPV-a u odnosu na RSV (Mullins i sur., 2004). Ako usporedimo hMPV krivulju učestalosti hospitalizacija kroz promatrano razdoblje s RSV krivuljom, moglo bi se zaključiti da hMPV epidemije izbijaju po sličnom uzorku kao RSV epidemije te da se međusobno izmjenjuju.

Urođena srčana greška ili prematuritet kao rizični čimbenici za težu bolest i lošiji ishod su bili prisutni u 26 od 429 (6,0%) bolesnika s RSV infekcijom donjeg respiratornog trakta. Unatoč tome, njihovo stanje nakon hospitalizacije je poboljšano te nije zabilježen niti jedan smrtni ishod u toj skupini. Kod bolesnika s hMPV infekcijom, navedeni rizični čimbenici su bili prisutni u dvoje od 47 (4,2%), također s povoljnim ishodom hospitalizacije.

Uz RSV infekciju donjih dišnih puteva, 15 od 429 (3,5%) bolesnika imalo je i dokazanog bakterijskog uzročnika, i to *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ili *K. pneumoniae*. U skupini bolesnika s hMPV infekcijom, bakterijski uzročnik je bio dokazan u dvoje od 47 djece (4,2%). Prema ovim rezultatima, uspoređujući RSV i hMPV pozitivnu skupinu, bakterijska koinfekcija se javila u približno jednakom udjelu djece.

Mehanički je ventilirano ukupno 21 od 476 djece (4,4%), od čega u skupini s RSV infekcijom donjeg dišnog sustava 18 od 429 (4,2%) te u hMPV pozitivnoj skupini 3 od 47 (6,4%). Navedena učestalost je usporediva s podacima iz literature koji govore da je mehanička ventilacija zbog bronhiolitisa u hospitalizirane dojenčadi potrebna u 5 do 7% slučajeva. Velika većina mehanički ventilirane djece je bila mlađa od 4 mjeseca života, što može govoriti u prilog činjenici da je mlađa dob rizični čimbenik za težu bolest (Mansbach i sur., 2012; Rodriguez i sur., 2014). Ostala djeca su bila između 1 i 4 godine stara te je kod njih teža bolest i potreba za mehaničkom ventilacijom vjerojatno bila, uz infekciju donjih dišnih puteva, uvjetovana i drugim komorbiditetima kao što su prilježća bakterijska upala pluća, sepsa, srčana greška i neurološki poremećaji.

U cijelom uzorku od 476 djece zabilježen je jedan smrtni slučaj. Riječ je o dječaku iz skupine bolesnika s hMPV pozitivnom infekcijom donjeg dišnog sustava. Primljen je u bolnicu u dobi od 2 godine s obostranom pneumonijom. Teška klinička slika je bila posljedica histiocitoze Langerhansovih stanica s posljedičnom agranulocitozom, trombocitopenijom i anemijom. Bolest je na kraju bila komplicirana pseudomembranoznim kolitisom, toksičnim megakolonom i sepsom koja je u konačnici dovela do sindroma respiratornog distresa, multiplog zatajivanja organa te hipodinamskog srčanog aresta.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata ovog rada možemo zaključiti da spolna, dobna i sezonska raspodjela u ovom uzorku odgovara očekivanoj. I u slučaju RSV i hMPV infekcije donjeg dišnog sustava među oboljelima prevladavaju dječaci. U promatranom uzorku medijan dobi hospitalizirane djece zbog infekcije RSV-om bio je 3 mjeseca, dok je kod hMPV-a bio 6 mjeseci. Epidemije RSV-a su u promatranom razdoblju pratile već dokazani bianualni ciklus, a s njima su se izmjenjivale epidemije hMPV-a.

7. ZAHVALA

Najljepše se zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Goranu Tešoviću na stručnoj pomoći, strpljenju i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se i prim. Elviri Čeljuski-Tošev na korisnim savjetima i pomoći pri prikupljanju i obradi podataka.

Posebno se zahvaljujem roditeljima, obitelji i Josipi na velikoj podršci tijekom pisanja ovog rada te cijelog studija.

8. POPIS LITERATURE

- Aherne, W., Bird, T., Court, S., Gardner, P., & McQuillin, J. (1970). Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *Journal of Clinical Pathology*, 23, 7-18.
- Andabaka T, N. J.-R. (2013). Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD006602.
- Aslanzadeh, J., Zheng, X., Li, H., Tetreault, J., Ratkiewicz, I., Meng, S., . . . Tang, Y.-W. (2008). Prospective Evaluation of Rapid Antigen Tests for Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(5), 1682-1685.
- Bastien, N., Ward, D., van Caesele, P., Brandt, K., Lee, S. H., McNabb, G., . . . Li, Y. (2003). Human Metapneumovirus Infection in the Canadian Population. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(10), 4642-4646.
- Bennett, N. J. (April 2014). *Medscape*. Dohvaćeno iz <http://emedicine.medscape.com/article/967822-clinical#a0216>
- Biacchesi, S., Pham, Q. N., Skiadopoulos, M. H., Murphy, B. R., Collins, P. L., & Buchholz, U. J. (2005). Infection of Nonhuman Primates with Recombinant Human Metapneumovirus Lacking the SH, G, or M2-2 Protein Categorizes Each as a Nonessential Accessory Protein and Identifies Vaccine Candidates. *Journal of Virology*, 79(19), 12608-12613.
- Boivin, G. (n.d.). *Update on Human Metapneumovirus*. Dohvaćeno iz (PowerPoint Slides): http://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2005_APHL_Infectious_Disease_Conference/Human_Metapneumovirus.pdf
- Boivin, G., Cote, S., Dery, P., De Serres, G., & Bergeron, M. G. (2004). Multiplex Real-Time PCR Assay for Detection of Influenza and Human Respiratory Syncytial Viruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(1), 45-51.
- Casiano-Colon, A. E., Hulbert, B. B., Mayer, T. K., Walsh, E. E., & Falsey, A. R. (2003). Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. *Journal of Clinical Virology*, 28(2), 169-174.

- Church, N. R., Anas, N. G., Hall, C. B., & Brooks, J. G. (1984). Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *American Journal of Diseases of Children*, 138(3), 247-250.
- Committee of Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. (2014). Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*, 134(2), 415-420.
- Cox, R. G., Livesay, S. B., Johnson, M., Ohi, M. D., & Williams, J. D. (2012). The Human Metapneumovirus Fusion Protein Mediates Entry via an Interaction with RGD-Binding Integrins. *Journal of Virology*, 86(22), 12148-12160.
- DeNicola, L. K. (November 2014). *Medscape*. Dohvaćeno iz <http://emedicine.medscape.com/article/961963-workup#aw2aab6b5b2>
- Dotan, M., Ashkenazi-Hoffnung, L., Samra, Z., Livni, G., Yarden-Bilavsky, H., Amir, J., & Bilavsky, E. (2013). Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus. *Israel Medical Association Journal*, 15, 701-704.
- Edwards, K. M., Zhu, Y., Griffin, M. R., Weinberg, J. A., Hall, C. B., Szilagyi, P. G., . . . Williams, J. W. (2013). Burden of Human Metapneumovirus Infection in Young Children. *The New England Journal of Medicine*, 368, 633-643.
- Eiland, L. S. (2009). Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 14(2), 75-85.
- Everard, M. L., Hind, D., Ugonna, K., Freeman, J., Bradburn, M., Cooper, C. L., . . . McNamara, P. S. (2014). SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*, 69, 1105-1112.
- Falsey, A. R., & Walsh, E. E. (2000). Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(3), 371-384.
- Falsey, A. R., & Walsh, E. E. (2006). Viral Pneumonia in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 42(4), 518-524.
- Falsey, A. R., Erdman, D., Anderson, L. J., & Walsh, E. E. (2003). Human Metapneumovirus Infections in Young and Elderly Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(5), 785-790.

- Fayyaz, J. (March 2014). *Medscape*. Dohvaćeno iz <http://emedicine.medscape.com/article/297108-overview>
- Feldman, S. A., Audet, S., & Beeler, J. A. (2000). Fusion Glycoprotein of Human Respiratory Syncytial Virus Facilitates Virus Attachment and Infectivity via an Interaction with Cellular Heparan Sulfate. *Journal of Virology*, 74(14), 6442-6447.
- Feltes, T. F., Cabalka, A. K., Meissner, H. C., Piazza, F. M., Carlin, D. A., Top, F. H., . . . Sondheimer, H. M. (2003). Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*, 143(4), 532-540.
- Friedman, J. N., Rieder, M. J., & Walton, J. M. (2014). Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatrics & Child Health*, 19(9), 485–491.
- Fuller, H. L., & Del Mar, C. B. (2010). Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD004883.
- Glezen, W., Taber, L., Frank, A., & Kasel, J. (1986). Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *American journal of diseases of children*, 543-546.
- Groothuis J R, S. E. (1993). Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 329(21), 1524-1530.
- Haas, L. E., Thijsen, S. F., van Elden, L., & Heemstra, K. A. (2013). Human Metapneumovirus in Adults. *Viruses*, 5(1), 87-110.
- Hall, C. B. (2000). Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections: The "Cold War" Has Not Ended. *Clinical Infectious Diseases*, 31(2), 590-596.
- Hall, C. B. (2001). Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *The New England Journal of Medicine*, 344, 1917-1928.
- Hall, C. B., Douglas jr., G., Schnabel, K. C., & Geiman, J. M. (1981). Infectivity of Respiratory Syncytial Virus by Various Routes. *Infection and Immunity*, 33(3), 779-783.

- Hall, C. B., Douglas jr., R. G., & Geiman, J. M. (1980). Possible Transmission by Fomites of Respiratory Syncytial Virus. *Journal of Infectious Diseases*, 141(1), 98-102.
- Hall, C. B., Long, C. E., & Schnabel, K. C. (2001). Respiratory Syncytial Virus Infections in Previously Healthy Working Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 33(6), 792-796.
- Hall, C. B., Powell, K. R., Macdonald, N. E., Gala, C. L., Menequs, M. E., Suffin, S. C., & Cohen, H. J. (1986). Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *New England Journal of Medicine*, 315(2), 77-81.
- Hall, C. B., Weinberg, G. A., Iwane, M. K., Blumkin, A. K., Edwards, K. M., Staat, M. A., . . . Szilagyi, P. (2009). The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *The New England Journal of Medicine*, 360, 588-598.
- Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo. (2015). *Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu*. Zagreb. Dohvaćeno iz http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf
- Hu, J., & Robinson, J. L. (2010). Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review. *World Journal of Pediatrics*, 6(4), 296-300.
- Isaacs, D., Dickson, H., O'Callaghan, C., Sheaves, R., Winter, A., & Richard, M. (1991). Handwashing and cohorting in prevention of hospital acquired infections with respiratory syncytial virus. *Archives of Disease in Childhood*, 66, 227-231.
- Johnson, J. E., Gonzales, R. A., Olson, S. J., Wright, P. F., & Graham, B. S. (2007). Histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern Pathology*, 20, 108-119.
- Kahn, J. S. (2006). Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 546-557.
- Kikuta, H., Sakata, C., Gamo, R., Ishizaka, A., Koga, Y., Konno, M., . . . Kobayashi, K. (2008). Comparison of a Lateral-Flow Immunochromatography Assay with Real-Time Reverse Transcription-PCR for Detection of Human Metapneumovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(3), 928-932.
- Leland, D. S., & Ginocchio, C. C. (2007). Role of Cell Culture for Virus Detection in the Age of Technology. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 49-78.

- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., Lawn, J. E., . . . Black, R. E. (2015). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*, 385, 430-440.
- Long, C. E., Voter, K. Z., Barker, W. H., & Hall, C. B. (1997). Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 16(11), 1023-1028.
- Mansbach, J. M., Piedra, P. A., Stevenson, M. D., Sullivan, A. F., Forgey, T. F., Clark, S., . . . Camargo, C. A. (2012). Prospective Multicenter Study of Children With Bronchiolitis Requiring Mechanical Ventilation. *Pediatrics*, 130(3), 492-500.
- Mardešić, D. (2003). Bolesti dišnih organa. U D. M. sur., *Pedijatrija* (str. 788). Zagreb: Školska Knjiga.
- Mazzulli, T. (2012). Laboratoy Diagnosis of Infection Due to Viruses, Clamydia, Clamydophila, and Mycoplasma. U S. S. Long, L. K. Pickering, & C. G. Prober, *Principles and practice of pediatric infectious diseases* (str. 1394). Edinburgh; New York: Elsevier Churchill Livingstone. Dohvaćeno iz <http://books.google.hr>
- McConnochie, K. M., Breeze Hall, C., Walsh, E. E., & Roghmann, K. J. (1990). Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *The Journal of Pediatrics*, 117(1), 52-62.
- Mlinaric-Galinovic, G., Welliver, R. C., Vilibic-Cavlek, T., Ljubin-Sternak, S., Drazenovic, V., Galinovic, I., & Tomic, V. (2008). The biennial cycle of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Virology Journal*, 5(18).
- Monto, A. S. (2004). Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 23(1), 58-64.
- Mullins, J. A., Erdman, D. D., Weinberg, G. A., Edwards, K., Hall, C. B., Walker, F. J., . . . Anderson, L. J. (2004). Human Metapneumovirus Infection among Children Hospitalized with Acute Respiratory Illness. *Emerging Infectious Diseases*, 10(4), 700-705.
- Myernik, K., Bulkow, L., Debyle, C., Chikoyak, L., Hummel, K., Hennessy, T., & Singleton, R. (2011). Performance of a rapid antigen test (Binax NOW® RSV) for diagnosis of respiratory syncytial virus compared with real-time polymerase

- chain reaction in a pediatric population. *Journal of Clinical Virology*, 50(3), 240-243.
- Ostapchuk, M., Roberts, D. M., & Haddy, R. (2004). Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *American Family Physician*, 70(5), 899-908.
- Panda, S., Mohakudb, N. K., Penac, L., & Kumar, S. (2014). Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International Journal of Infectious Diseases*, 25, 45-52.
- Papadopoulos, N. G., Gourgiotis, D., Javadyan, A., Bossios, A., Kallergi, K., Psarras, S., . . . Kafetzis, D. (2004). Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respiratory Medicine*, 98(9), 879-882.
- Pavia, A. T. (2011). Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clinical infectious Diseases*, 52, 284-289.
- Pediatrics, A. A. (November 2011). *Management of Community-Acquired Pneumonia (CAP) in Infants and Children Older Than 3 Months of Age*. Dohvaćeno iz <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/6/e1677.full>
- Peiris, J. M., Tang, W. H., Chan, K. H., Khong, P. L., Guan, Y., Lau, Y. L., & Chiu, S. S. (2003). Children with Respiratory Disease Associated with Metapneumovirus in Hong Kong. *Emerging Infectious Diseases*, 9(6), 628-633.
- Piyaratna, R., Tollefson, S. J., & Williams, J. V. (2011). Genomic Analysis of Four Human Metapneumovirus Prototypes. *Virus Research*, 160(1-2), 200-205.
- Ralston, S., & Hill, V. (2009). Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *Journal of Pediatrics*, 155(5), 728-733.
- Rodriguez, D. A., Rodriguez-Martinez, C. E., Cardenas, A. C., Quilaguy, I. E., Mayorga, L. Y., Falla, L. M., & Nino, G. (2014). Predictors of Severity and Mortality in Children Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus Infection in a Tropical Region. *Pediatric Pulmology*, 49(3), 269-276.
- Rohilla, A., Sharma, V., & Kumar, S. (2013). Upper respiratory tract infections: An overview. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 5(3), 1-3.
- Ross, A. H. (2010). Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis. *American Family Physician*, 82(11), 1345-1350.

- Sarasini, A., Percivalle, E., Rovida, F., Campanini, G., Genini, E., Torsellini, M., . . . Gerna, G. (2006). Detection and pathogenicity of human metapneumovirus respiratory infection in pediatric Italian patients during a winter–spring season. *Journal of Clinical Virology*, *35*(1), 59-68.
- Schroeder, A. R., Mansbach, J. M., Stevenson, M., Macias, C. G., Stucky Fisher, E., Barcega, B., . . . Camargo jr., C. A. (2013). Apnea in Children Hospitalized With Bronchiolitis. *Pediatrics*, *132*(5), 1-7.
- Semple, M. G., Cowell, A., Dove, W., Greensill, J., McNamara, P. S., Halfhide, C., . . . Hart, C. A. (2005). Dual Infection of Infants by Human Metapneumovirus and Human Respiratory Syncytial Virus Is Strongly Associated with Severe Bronchiolitis. *The Journal of Infectious Diseases*, *191*(3), 382-386.
- Shay, D. K., Holman, R. C., Newman, R. D., Liu, L. L., Stout, J. W., & Anderson, L. J. (1999). Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*, *282*(15), 1440-1446.
- Sommer, C., Resch, B., & Simoes, E. A. (2011). Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Open Microbiology Journal*, *5*, 144-154.
- Steiner, R. W. (2004). Treating Acute Bronchiolitis Associated with RSV. *American Family Physician*, *69*(2), 325-330.
- Stempel, H. E., Martin, E. T., Kuypers, J., Englund, J. A., & Zerr, D. M. (2009). Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatrica*, *98*(1), 123-126.
- Stensballe, L. G., Devasundaram, J. K., & Simoes, E. A. (2003). Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *22*(2), 21-32.
- Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis; American Academy of Pediatrics. (2006). Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*, *118*(4), 1774-1793.
- The IMPact-RSV Study Group. (1998). Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, *102*, 531-537.

- van den Hoogen, B. G., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2002). Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology*, 295(1), 119-132.
- van den Hoogen, B. G., de Jong, J. C., Groen, J., Kuiken, T., de Groot, R., Fouchier, R. A., & Osterhaus, A. D. (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine*, 7(6), 719-724.
- van den Hoogen, B. G., Herfst, S., Sprong, L., Cane, P. A., Forleo-Neto, E., de Swart, R. L., . . . Fouchier, R. A. (2004). Antigenic and Genetic Variability of Human Metapneumoviruses. *Emerging Infectious Diseases*, 10(4). Dohvačeno iz <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/4/03-0393>
- van den Hoogen, B. G., van Doornum, G. J., Fockens, J. C., Cornelissen, J. J., Beyer, W. E., de Groot, R., . . . Fouchier, R. A. (2003). Prevalence and Clinical Symptoms of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 188(10), 1571-1577.
- Ventre, K., & Randolph, K. (2010). Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD000181.
- Virkki, R., Juven, T., Rikalainen, H., Svedström, E., Mertsola, J., & Ruuskanen, O. (2002). Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*, 57, 438-441.
- Walsh, E. E., Peterson, D. R., & Falsey, A. R. (2004). Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly Persons. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(2), 233-238.
- Wang, M., Cai, F., Wu, X., Wu, T., Su, X., & Shi, Y. (2015). Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respirology*, 20(3), 405-412.
- Weber, M. W., Mulholland, K., & Greenwood, B. M. (1998). Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Tropical Medicine & International Health*, 3(4), 268-280.
- Wei, Y., Zhang, Y., Cai, H., Mirza, A. M., Iorio, R. M., Peeples, M. E., . . . Li, J. (2014). Roles of the Putative Integrin-Binding Motif of the Human

- Metapneumovirus Fusion (F) Protein in Cell-Cell Fusion, Viral Infectivity, and Pathogenesis. *Journal of Virology*, 88(8), 4338–4352.
- Wenzel, R. P., & Fowler, A. A. (2006). Acute Bronchitis. *The New England Journal of Medicine*, 355, 2125-2130.
- Widmer, K., Zhu, Y., Williams, J. V., Griffin, M. R., Edwards, K. M., & Talbot, H. K. (2012). Rates of Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza Virus in Older Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 206(1), 56-62.
- Williams, J. V., Crowe jr., J. E., Enriquez, R., Minton, P., Peebles jr., R. S., Hamilton, R. G., . . . Hartert, T. V. (2006). Human Metapneumovirus Infection Plays an Etiologic Role in Acute Asthma Exacerbations Requiring Hospitalization in Adults. *Journal of Infectious Diseases*, 192(7), 1149-1153.
- Williams, J. V., Harris, P. A., Tollefson, S. J., Halburnt-Rush, L. L., Pingsterhaus, J. M., Edwards, K. M., . . . Crowe jr., J. E. (2004). Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *The New England Journal of Medicine*, 350(5), 443-450.
- Williams, J. V., Wang, C. K., Yang, C. F., Tollefson, S. J., House, F. S., Heck, J. M., . . . Crowe, J. E. (2006). The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *Journal of Infectious Diseases*, 193(3), 387-395.
- World Health Organization. (May 2014). *Top 10 causes of death*. Dohvačeno iz <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 25.01.1991. u Zagrebu. Pohađao sam Prvu osnovnu školu i Srednju školu Petrinja u Petrinji. Nakon položene mature, 2009. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.