

# Imunizacija nedonoščadi

---

Hrvačić, Andreja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:107479>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andreja Hrvačić**

**Imunizacija nedonoščadi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju pod vodstvom dr.sc. Dorotee Ninković, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

<b>BCG</b>	-bacil Calmette-Guerin
<b>CD4</b>	-klaster diferencijacije 4 (eng. <i>Cluster of Differentiation</i> )
<b>CD8</b>	-klaster diferencijacije 8 (eng. <i>Cluster of Differentiation</i> )
<b>DTaP</b>	-difterija, toksoid tetanusa i acelularni pertusis (eng. <i>diphtheria tetanus and acclular pertussis</i> )
<b>DTwP</b>	-difterija, toksoid tetanusa i cjelostanični pertusis (eng. <i>diphtheria tetanus whole-cell pertussis</i> )
<b>G – CSF</b>	-faktor stimulacije kolonije granulocita (eng. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> )
<b>GM – CSF</b>	-faktor stimulacije rasta kolonija granulocita i makrofaga (eng. <i>granulocyte-macrophage colony–stimulating factor</i> )
<b>HBsAg</b>	-površinski antigen S virusa hepatitisa B (eng. <i>Hepatitis B surface antigen</i> )
<b>HBV</b>	-virus hepatitisa B (eng. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>Hib</b>	-Haemophilus influenzae tip b
<b>HIV</b>	-virus humane imunodeficijencije (eng. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>IgA</b>	-imunoglobulin A
<b>IgG</b>	-imunoglobulin G
<b>IgM</b>	-imunoglobulin M
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	-interleukin 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	-interleukin 10
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	-interferon $\gamma$
<b>IPV</b>	-inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa (eng. <i>inactivated poliovirus vaccine</i> )
<b>NK</b>	-prirodnoubilačke stanice (eng. <i>Natural killer cells</i> )
<b>RSV</b>	-Respiratorni sincicijski virus
<b>STAT-1</b>	-transduktor signala i aktivator transkripcije 1 (eng. <i>Signal transducer and activator of transcription 1</i> )
<b>SZO</b>	-Svjetska zdravstvena organizacija
<b>Th1</b>	-T pomoćničke stanice 1 (eng. <i>T helper type 1</i> )
<b>TLR</b>	-Toll-like receptor
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	-faktor tumorske nekroze $\alpha$ (eng. <i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> )
<b>Treg</b>	-T regulacijske stanice

## Sadržaj

<b>SAŽETAK</b> .....	6
<b>SUMMARY</b> .....	7
<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Imunološke osobitosti nedonoščadi</b> .....	3
<b>2.1. Prirodna imunost</b> .....	3
<b>2.1.1. Fizička barijera</b> .....	3
<b>2.1.2. Proteini prirodne imunosti</b> .....	5
<b>2.1.3. Stanice prirodne imunosti</b> .....	5
<b>2.2. Stečena imunost</b> .....	7
<b>2.2.1. Stanice stečene imunosti</b> .....	7
<b>2.2.2. Humoralna stanična imunost</b> .....	7
<b>3. Imunizacija nedonoščadi</b> .....	8
<b>3.1. Preporuke za cijepljenje nedonoščadi</b> .....	8
<b>3.2. Cijepljenje protiv tuberkuloze</b> .....	10
<b>3.3. Cijepljenje protiv hepatitisa B</b> .....	11
<b>3.4. Cijepljenje protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, Hemophilusa influenzae tip b</b> .....	12
<b>3.5. Cijepljenje protiv pneumokoka</b> .....	13
<b>3.6. Cjepivo protiv gripe</b> .....	14
<b>3.7. Cijepljenje protiv rotavirusa</b> .....	15
<b>3.8. Cijepljenje i pasivna imunizacija – vodene kozice</b> .....	16
<b>3.9. Pasivna imunizacija – respiratorni sincicijski virus (RSV)</b> .....	17
<b>4. Zaključak</b> .....	18
<b>5. Zahvale</b> .....	19
<b>6. Literatura</b> .....	20
<b>7. Životopis</b> .....	29

# SAŽETAK

**Naslov rada:** Imunizacija nedonoščadi

**Autor:** Andreja Hrvačić

Nedonoščad su novorođenčad rođena prije punih 37 tjedana gestacije. Zbog svoje nedonošenosti imaju povećan mortalitet i morbiditet. Razvojem neonatologije poboljšano je preživljenje nedonoščadi, ali se nije postiglo dovoljno po pitanju zaštite od bolesti za koje postoje cjepiva. Infekcije su tako ostale značajan zdravstveni problem ove osjetljive skupine koji može ostaviti dugotrajne posljedice. Naime, nezrelost imunološkog sustava i nedovoljan prijenos majčinih imunoglobulina nedonoščad čini iznimno osjetljivima na razvoj infekcija i teških komplikacija od kojih su mnoge preventabilne pravovremenim cijepljenjem. Osjetljivosti nedonoščadi dodatno pridonose komorbiditeti koji su često praćeni teškim komplikacijama. Međutim, njihovo cijepljenje se često odgađa zbog sumnje u sposobnost njihovog imunološkog sustava da stvori zaštitni titar antitijela te straha od nastanka mogućih nuspojava što ih ostavlja nezaštićenima. Iako primarno imunološki sustav nedonoščadi stvara niži titar antitijela, nego što ga stvara imunološki sustav donošene dojenčadi, većina nedonoščadi doseže zaštitni titar antitijela i postiže odgovarajuću zaštitu od bolesti.

Unatoč nezrelosti njihova imunološkog sustava istraživanja su pokazala da su cjepiva dovoljno sigurna, imunogena i učinkovita za primjenu u nedonoščadi te se preporučuje njihova primjena u istoj kronološkoj dobi kao i za donošenu dojenčad bez korekcije za gestacijsku dob i rodnu masu.

**Ključne riječi:** nedonoščad, imunizacija, cijepljenje

## SUMMARY

**Title:** Immunization of preterm infants

**Author:** Andreja Hrvačić

Preterm infants are neonates born before the completion of 37 weeks of gestation. Due to their immaturity they are associated with substantial morbidity and mortality and each additional week of gestation sees an increased immunocompetence. Development of neonatology prolonged the survival of premature infants, but on the other hand we have not achieved enough in terms of their protection against vaccine preventable diseases. Infection and sepsis in preterm infants remain a significant clinical problem that can cause lifelong complications. The immaturity of the immune system and insufficient transfer of maternal immunoglobulins make them extremely sensitive to the development of infections and severe complications, many of which are preventable by timely vaccination. Furthermore, preterm infants often have comorbidities with severe complications. However, the vaccination of preterm infants is often delayed due to the misconception that it yields insufficient immune response and carries greater risk of complications that result in leaving them unprotected from vaccine preventable diseases. While primary antibody responses may be lower in preterm infants vaccinated according to chronological age than in term infants, the majority achieve concentrations that correlate with protection. Despite the immaturity of their immune system, research has proven safety, immunogenicity and efficacy of vaccines in preterm infants. In conclusion, preterm infants should be vaccinated using the same schedules as those usually recommended for full-term infants without the correction for gestational age and birth weight.

**Key words:** preterm, immunisation, vaccine

## 1.Uvod

Nedonošče definiramo kao novorođenče koje je nošeno manje od punih 37 tjedana (manje od 259 dana računajući od prvog dana posljednje menstruacije). U svijetu incidencija rađanja nedonoščadi varira između 5 i 13% novorođene djece ovisno o području i populaciji istog područja (1). Incidencija prijevremenih porođaja se povećala predominantno zbog porasta indiciranih prijevremenih poroda i zbog učestalijih višeplođnih trudnoća koje su nastale potpomognutom oplodnjom (2). Globalna prosječna stopa prijevremenih poroda u 2010. godini je iznosila 11,1%, što je ukupno 14,9 milijuna djece. Godišnje se u Hrvatskoj rađa oko 2600 nedonoščadi (3). Razvoj neonatologije omogućio je bolje preživljenje prijevremeno rođene djece, a time se njihov udio povećao u ukupnom broju novorođenčadi te se češće susrećemo s patologijom ove skupine (4).

Imunokompetencija nedonoščadi ovisi o prenatalnom sazrijevanju jer svaki dodatni tjedan trudnoće znači bolji odgovor na antigene iz okoliša (5). Nezrelost imunološkog sustava jedan je od faktora koji pridonosi osjetljivosti nedonoščadi razvoju infekcija i sepse (6). Kasna novorođenačka sepsa, koja nastaje nakon 72 sata od poroda, češća je u djece izrazito niske rodne mase koja su dugo hospitalizirana u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja (7). Rizik od neonatalne sepse u obrnutoj je korelaciji s gestacijskom dobi te tako dvadeset posto hospitalizirane novorođenčadi vrlo niske rodne mase pati od jedne ili više sistemskih infekcija (8). Infekcije u nedonoščadi povećavaju rizik neurorazvojnog oštećenja. Drugi faktori koji ovu skupinu stavljaju pod povećani rizik su njihovi komorbiditeti. Nedonoščad često obolijeva od respiratornog distres sindroma i bronhopulmonalne displazije koji značajno pridonose mortalitetu nedonoščadi. Nekrotizirajući enterokolitis je najozbiljnija komplikacija gastrointestinalnog sustava koja ima visok mortalitet i česte dugotrajne komplikacije. Intraventrikularna i periventrikularna hemoragija čest su nalaz u izrazito nedonošene djece koje u težim oblicima mogu dovesti do hidrocefalusa koji zahtjeva ugradnju shunta (9).



Nedonošćad su posebno osjetljiva skupina koja je pod povećanim rizikom od komplikacija bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem, ali je manja vjerojatnost da će primiti imunizaciju na vrijeme (10). Istraživanja su pokazala da je među nedonošćadi više necijepljene djece, te ako nisu cijepljena u rodilištu češće ni kasnije nisu cijepljena (11). Prospektivna studija provedena u Australiji s ciljem određivanja čimbenika povezanih s teškim oblicima hripavca u hospitalizirane djece tijekom epidemije povezala je teški oblik ove bolesti s poviješću nedonošenosti (12). Infekcija hripavca stavlja djecu izrazito niske rodne mase pod povećani rizik hospitalizacije u usporedbi s djecom normalne porođajne mase (13). Nedonošćad i djeca izrazito niske rodne mase su sklonija i razvoju teške pneumokokne bolesti (5). U nedonošćadi i djece male rodne mase je također povećan i rizik razvoja težeg oblika rotavirusnog gastroenteritisa te ova djeca češće zahtijevaju hospitalizaciju (14).

Unatoč jasnim koristima imunizacije nedonošćadi ona se često odgađa zbog liječničkog neznanja o imunogenosti i sigurnosti cjepiva u ovoj osjetljivoj skupini (15). Studija provedena u Australiji pokazuje da su prvu dozu cjepiva protiv difterije, tetanusa i hripavca (DTaP) 15% nedonošćadi primili sa zakašnjenjem više od mjesec dana, a dozu koja se prima sa šest mjeseci starosti je kasnila u 43% slučajeva (16). U razdoblju od četiri godine edukacijom djelatnika uz uvođenje jednostavnih podsjetnika postignuta je procijepljenost nedonošćadi do dobi od 12 mjeseci od 96%. Uz to zabilježeno je povećanje primanja dodatnog preporučenog cjepiva protiv hepatitisa B (HBV) i cjepiva protiv gripe u dojenčadi s kroničnom bolešću pluća (17). Talijanska studija također je pokazala da se imunizacija nedonošćadi u praksi odgađa, unatoč preporukama da se nedonošćad cijepi u skladu s kronološkom dobi. U sklopu studije su zamijetili učestalije hospitalizacije koje su povezali s odgađanjem cijepljenja (18). Nacionalna studija provedena u Izraelu pokazala je da nedonošćad inicijalno kasno započinjanje cijepljenja, ali do navršavanja 24 mjeseca sustiže procijepljenost donošene djece (19).

Odgađanje cijepljenja nedonošćadi je sveprisutan problem koji ih stavlja pod povećan rizik obolijevanja i mogućeg smrtnog ishoda od infekcija koje je moguće prevenirati pravovremenim cijepljenjem. Mogući razlozi leže u nedostatku znanja o učinkovitosti cijepljenja nedonošćadi među medicinskim djelatnicima koji potencira strah od mogućih

nuspojava. Provedbeni program cijepljenja ne daje dovoljno detaljne smjernice za nedonošćad s različitim rizičnim faktorima, kao što su produljene hospitalizacije, primjena intravenskih imunoglobulina, kortikosteroida i derivata krvi, niti jasno naznačuje doze koje se trebaju primijeniti i moguće kontraindikacije (20).

Cilj ovog pregleda je prikazati učinkovitost, imunogenost i sigurnost imunizacije nedonošćadi kako bi ih se pravovremenim cijepljenjem zaštitilo od preventabilnih bolesti.

## **2. Imunološke osobitosti nedonošćadi**

### **2.1. Prirođena imunost**

#### **2.1.1. Fizička barijera**

Prva linija obrane od patogena su fizičke barijere: koža te sluznice respiratornog i gastrointestinalnog sustava.

Koži nedonošćadi nedostaje vernix caseosa koji predstavlja dodatni zaštitni sloj tek rođenog djeteta. Sastavljen je od vode, peptida i lipida koje proizvode fetalne sebecalne žlijezde tijekom trećeg trimestra (21). Vernix caseosa osim što kožu štiti od isušivanja i pridonosi termoregulaciji, ima ulogu i u imunološkom sustavu proizvodeći faktore prirodene imunosti (22). Nedonošćad se rađa s nezrelim vanjskim slojem kože, stratum corneum, za čije sazrijevanje je potrebno dva do četiri tjedna, a u izrazito nezrele novorođenčadi i dulje (23). Stratum corneum kože u nedonošene djece je tanji nego u terminske djece, te je bogatiji proteinima kao što su involukrin, albumin i proupalni citokini. Dodatno se koža oštećuje ijatrogeno raznim postupcima u jedinici intenzivnog liječenja (6). U normalnim uvjetima koža svojom suhoćom pridonosi obrani organizma, međutim kod nedonošćadi se koriste sustavi za ovlaživanje kako bi se smanjio gubitak vode, a time se odgađa orožnjavanje kože što pridonosi mikrobiološkom rastu (22).

Respiratorni epitel u nedonošćadi obiluje vrčastim stanicama koje proizvode sluz, ali zbog manjka cilijarnih stanica im je mukocilijarna funkcija smanjena. Zbog nedostatka surfaktanta nedonošćadi nedostaju proteini površinski aktivnih tvari A i D koji imaju vrijednu imunološku funkciju (22). Nedonošćad je osjetljivija na respiratorne infekcije

zbog smanjene ekspresije Toll-like receptora (TLR) 4 i 2 što rezultira slabijom regrutacijom neutrofila (6). Respiratorni epitel nedonoščadi smanjeno stvara katelicidin LL-37 i  $\beta$ -defenzine jer njihova ekspresija ovisi o gestacijskoj dobi, indukciji proupalnim čimbenikom IL-1 $\beta$  te se smanjuje primjenom deksametazona. Njihov manjak povećava osjetljivost nedonoščadi na razvoj plućne infekcije (24). Mehanička ventilacija nedonoščadi povezana je s upalom pluća jer intubacija povećava rizik bakterijske kolonizacije traheje i nakupljanje bakterijskih endotoksina uz istodobnu mobilizaciju imunološkog sustava koji modelira odgovor domaćina na endotoksin (25).

Epitel gastrointestinalnog trakta nedonoščadi za razliku od terminske novorođenčadi ima labavije tight junctions veze među stanicama, vrčaste stanice oskudnije proizvode sekret, manji je broj Panethovih stanica koje proizvode antimikrobne proteine (26) i manja je koncentracija IgA (27). Vrčaste stanice su specijalizirani enterociti koji izlučuju mucine i formiraju zaštitni sloj sluzi, ali su u nedonoščadi nezreli te formiraju sloj sluzi koji nedostatno štiti od prijanjanja bakterija na epitel (28). Pokretljivost crijeva je bitan protektivan čimbenik jer pri dobrom motilitetu crijeva se potencijalni patogeni kraće zadržavaju u lumenu crijeva. Gastrointestinalni motilitet se počinje razvijati u drugom tromjesečju trudnoće, a sazrijeva tek u trećem (28). Zreli crijevni epitel je selektivno propustan za male ione, omogućuje apsorpciju hranjivih tvari i kontrolu protoka vode u oba smjera, a enterociti koriste ione klora i protok vode za ispiranje patogena i njihovih toksina iz lumena probavnog sustava. Nezreli intestinalni epitel nedonoščadi je propustan za makromolekule kao što su imunoglobulini, proteini i ugljikohidrati, a sazrijeva tek od 26. tjedna gestacije pod utjecajem amnionske tekućine (28). Problem smanjenog motiliteta peristaltike leži u nepotpunoj inervaciji gastrointestinalnog sustava čime se bakterije zadržavaju intraluminalno što pogoduje njihovom umnožavanju i time povećava rizik translokacije bakterija kroz stijenku koja je permeabilnija zbog disfunkcije tight junctions međustaničnih veza. Na sklonost infekcijama utječe više faktora kao što su smanjen broj limfocita u lamini proprijji, sekretornog IgA, sluzi i proizvodnje katelicidna LL-37 i  $\beta$ -defenzina, kao i smanjene sposobnosti popravka epitela (6). Istraživanja povezuju sklonost razvoju nekrotizirajućeg enterokolitisa u nedonoščadi s razvojnom regulacijom signalnog puta TLR zbog kojeg su crijeva izrazito imunoreaktivna (29). U usporedbi s terminskom dojenčadi kod nedonoščadi je

odgođeno naseljavanje stalnog mikrobioma koji ima ključnu ulogu za pravilnu funkciju barijere (30). Komenzalne bakterije reguliraju ekspresiju gena koji su važni za pravilnu funkciju barijere, probavu i angiogenezu (31).

### **2.1.2. Proteini prirodene imunosti**

Osjetljivosti na infekcije pridonosi i nerazvijenost sustava komplementa koji osim što ima smanjenu mogućnost lize bakterije ima i smanjenu kemotaksiju leukocita kako prirodnog tako i stečenog imunološkog sustava. Utjecaj nerazvijenosti komplementa se vidi i u smanjenom humoralnom odgovoru zbog važnosti komplementa u specifičnom odgovoru antitijela (32). Za lektinski put komplementa nisu potrebna protutijela, već ga aktiviraju ugljikohidrati na patogenima. Lektin koji veže manozu je dio prirodnog imunološkog sustava koji aktivira lektinski put, a njegov manjak u nedonoščadi se povezuje s povećanim rizikom od nastanka sepse (33).

Neučinkovita proizvodnja proteina upalnog odgovora koji su zaduženi za pokretanje prirodnog imunološkog odgovora u nedonoščadi uzrokuje lošu usklađenost imunološkog sustava što značajno povećava rizik zaraze (6).

### **2.1.3. Stanice prirodene imunosti**

Broj neutrofila u perifernoj krvi donošene i nedonošene novorođenčadi vrlo je sličan onome u starije djece i odraslih (34). No, zbog smanjene granulocitopoeze zaliha neutrofila je smanjena što doprinosi riziku neutropenije nakon razvoja sepse, za razliku od odraslih kod koji se zbog otpuštanja nezrelih neutrofila iz koštane srži razvije neutrofilija. Ovom problemu se nažalost nije uspjelo doskočiti primjenom rekombinantnog faktora koji stimulira koloniju (G-CSF i GM-CSF) (35). Osobitost stanične imunosti prirodnog imunološkog sustava nedonoščadi je u smanjenoj kemotaksiji i antimikrobnoj aktivnosti neutrofila (36). Interakcija neutrofila s endotelom je smanjena te oni manje adheriraju na endotel, manje se vežu na aktivni endotel i smanjeno migriraju u subendotelno tkivo (37). Ovaj poremećaj se objašnjava abnormalnom ekspresijom i dinamikom dvije obitelji adhezijskih molekula stanične membrane,  $\beta 2$  integrina i selektina, uz abnormalnost citoskeleta neutrofila (34). Dijapedeza neutrofila kroz stijenku žile zahtjeva fleksibilnost citoskeleta koja je umanjena kod novorođenčadi. Rigidnost neutrofila pogotovo njihovih pseudopoda koji

se formiraju tijekom aktivacije neutrofila povećava opasnost od sekvestracije leukocitima pri sporom protoku. Opseg leukostaze ovisi o deformabilnosti leukocita u kapilarama zbog čega značajna rigidnost neutrofila predstavlja rizik za razvoj plućne hipertenzije, ishemije moždanog tkiva i nekrotičnog enterokolitisa u septikemiji (38). U nedonoščadi je fagocitoza sporija i manji broj bakterija se ingestira po broju aktiviranih stanica nego u donošene novorođenčadi (39). Fagocitoza neutrofila ovisi o adekvatnoj opsonizaciji bakterija koja je u nedonoščadi značajno poremećena pa su zato opsonizacija i fagocitoza *S. aureus* smanjena u nedonoščadi, a u nedonoščadi s izrazito malom porođajnom masom smanjena je opsonizacija i fagocitoza *S.epidermidis* (40). Baktericidna sposobnost neutrofila u prisutnosti komplementa i serotip specifična IgG antitijela je manja u usporedbi s neutrofilima donošene novorođenčadi (34). Razlog tome bi mogao biti u poremećenoj degranulaciji ili u premaloj zalihi enzima (41).

Monociti i makrofazi novorođenčadi pokazuju smanjen odgovor na aktivaciju interferonom gama (INF- $\gamma$ ) unatoč tome što imaju dovoljno receptora za taj citokin. Problem leži u poremećenoj signalizaciji nizvodno od receptora zbog smanjene fosforilacije STAT-1 nakon aktivacije receptora za INF-  $\gamma$  (42). Obrazac lučenja citokina u antigen prezentirajućih stanica (monociti, makrofagi i dendritičke stanice) se razlikuje u novorođenčadi od obrasca lučenja citokina u odraslih osoba. U novorođenčadi proizvode manje proupalnih citokina kao što su IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  koji aktiviraju odgovor Th1 stanica (43). Nedonoščad rođena prije 32. tjedna gestacije iznimno pokazuju smanjen broj monocita koji luče IL-6 (44). Monociti donošene novorođenčati pokazuju smanjenje broja receptora protuupalnog odgovora na specifične bakterije za razliku od nedonoščadi. Zbog toga nedonoščad razvija jak odgovor na *E.coli* koji bi mogao dovesti do nekontroliranog imunološkog odgovora (45).

NK stanice su ključne stanice prirođenog imunološkog sustava koje su prva linija u obrani od akutnih virusnih infekcija. One ubijaju zaražene stanice i inhibiraju replikaciju virusa izlučivanjem antivirusnih citokina prije nego se razvije odgovarajući odgovor stečene imunosti. Kod nedonoščadi NK stanice značajno manje izlučuju antivirusne citokine kao što su perforin, INF-  $\gamma$  i TNF- $\alpha$  (46).

## **2.2. Stečena imunost**

### **2.2.1. Stanice stečene imunosti**

Funkcija pomoćničkih CD4+ T stanica u nedonoščadi smanjena je zbog smanjene ekspresije CD40 liganda koji je važan za aktivaciju i diferencijaciju u antigen specifične Th1 stanice (47). Naivne CD4+ T stanice iz krvi pupkovine nakon stimulacije proizvode 5 do 10 puta manje IFN- $\gamma$  nego odrasle CD4+T stanice što bi moglo imati ulogu u perzistentnim virusnim infekcijama stečenim u maternici. Ograničen odgovor CD4+ T stanica mogao bi objasniti smanjen imunološki odgovor na inaktivna i živa cjepiva tijekom ranog dojenačkog stadija (6). S druge strane, citotoksične CD8+ T stanice pokazuju odgovor sličan odraslima s odgovarajućom sposobnošću umnažanja i diferencijacije tijekom virusne infekcije. Njihov najraniji izmjereni odgovor bio je u 28. tjednu gestacije kad su diferencirane citotoksične T stanice pokazale snažno citolitičko djelovanje ovisno o perforinu i proizvodnju antivirusnih citokina (48). Regulacijskih T (Treg) stanica u perifernoj krvi nedonoščadi ima u izobilju jer se majčine stranice smještaju u limfnim čvorovima fetusa nakon prelaska fetoplacentalne barijere. Tako induciraju Treg stanice koje potiskuju fetalni imunološki odgovor na majčine antigene te opstaju barem do rane odrasle dobi (49).

### **2.2.2. Humoralna stanična imunost**

Nedonoščad se rađa sa značajno nižim koncentracijama imunoglobulina jer se transport majčinih imunoglobulina do fetusa normalno događa nakon 32. tjedna trudnoće, a endogena sinteza počinje tek oko 24. tjedna nakon rođenja. Međutim klinički pokušaji profilakse i liječenja poliklonalnim IgG, IgM obogaćenim IgG ili pripravcima monoklonalnih protutijela nisu se pokazala učinkovitima (50). Nadalje, nedonoščad ima manje plazma stanica u crijevima koje proizvode IgA antitijela zbog manjka faktora koji su zaslužni za prekapčanje razreda imunoglobulina (51).

Imunizacija proteinskim antigenima kao što su toksoid tetanusa i difterije ili površinski antigen hepatitisa B (HBsAg) tijekom prvih tjedana života induciraju niže titre antitijela. Ova pojava je posebno izražena u dojenčadi s vrlo malom porođajnom težinom što nam govori da su kronološka dob i tjelesna težina važnije determinante odgovora protutijela na antigene koji ovise o T staničnom odgovoru od same gestacijske dobi djeteta (6).

### 3. Imunizacija nedonoščadi

#### 3.1. Preporuke za cijepljenje nedonoščadi

Nedonoščad je izloženija zaraznim bolestima koje se mogu prevenirati cjepivom zbog nezrelosti svog imunološkog sustava (52). Pronalazak optimalnog programa imunizacije nedonoščadi izrazito niske rodne mase predstavlja dodatan izazov zbog dugih hospitalizacija koja odgađaju cijepljenje te česte primjene krvnih derivata, intravenskih imunoglobulina i kortikosteroida koji modificirajući imunološki sustav dodatno odgađaju početak imunizacije (20).

Trenutne smjernice diljem svijeta preporučuju da se cijepljenje nedonoščadi započne kada dijete kronološki navršši dva mjeseca po istom rasporedu cijepljenja koji se provodi u donošene djece, bez korekcije za gestacijsku dob i rodnu masu (53).

Postavlja se pitanje kakav imunološki odgovor na cjepivo stvara nedonošče. Naime, nedonoščad starosti dva mjeseca, kada se daju prva cjepiva, imaju manji apsolutni broj limfocita, T-stanica, B-stanica i T-pomoćničkih stanica te niži omjer CD4/CD8 stanica od donošene djece. U dobi od 7 mjeseci, kada bi trebala biti dovršena primarna imunizacija, nedonošena dojenčad ima usporediv broj B limfocita, ali niži apsolutni broj limfocita, T stanica i T-pomoćničkih stanica u usporedbi s donošenom dojenčadi. Broj antigena koje B-stanice prepoznaju je također manji jer diferencijacija B staničnih receptora završava u trećem trimestru trudnoće, ali diferencijacija B-staničnih receptora se može ubrzati izlaganjem antigenima cjepiva. Manjak majčinih antitijela je prednost jer dovodi do boljeg imunološkog odgovora nedonoščadi na cjepivo budući da bi majčina antitijela mogla vezati antigene cjepiva prije nego se aktivira stanični odgovor djeteta (54). Nedonoščad pokazuje smanjen TLR odgovor i proizvodnju proupalnih i protuvirusnih citokina, što bi moglo na kraju objasniti oskudniju proizvodnju antitijela u odgovoru na antigene cjepiva (53). Sve to dovodi do smanjene imunogenosti nekih dječjih cjepiva u nedonoščadi, ali postignute koncentracije antitijela obično su zaštitne (10). Multicentrična, prospektivna, opservacijska kohortna studija napravljena u Nizozemskoj pokazala je da većina nedonoščadi, uključujući onu rođenu prije 28 tjedna gestacijske dobi, postiže zaštitne razine antitijela nakon tri primarne doze cjepiva DTaP-IPV-Hib-HBV primjenjene u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca. Međutim zaštitni titar antitijela za

Haemophilus influenzae tip b je postiglo samo 40,6% nedonošene dojenčadi, a za pneumokoka 45,8% do 75,1% dojenčadi (55). Studija Wilcka i suradnika iz 2021. godine zaključila je da niska učestalost nuspojava i zadovoljavajući imunološki odgovor nedonoščadi na primjenu DTaP-IPV-Hib-HBV to cjepivo čini sigurnim i preporučljivim za primjenu u nedonoščadi (56).

Zabrinutost za sigurnost cijepljenja nedonoščadi i djece male rodne mase čest su razlog odgađanja pravovremenog cijepljenja. Glavni rizični čimbenik povezan s nuspojavama cjepiva je kliničko stanje dojenčeta u vrijeme cijepljenja, osobito narušena kardiopulmonalna funkcija, dok su gestacijska dob, porođajna težina i dob u trenutku cijepljenja manje važni prediktivni faktori. Kardiorespiratorna disfunkcija najčešće je zapažana kod cijepljenja dojenčadi vrlo male rodne mase DTaP i DTwP cjepivima (54). U retrospektivnoj studiji nije zamijećena razlika razvoja kardiorespiratorne disfunkcije obzirom na primjenu DTaP koji sadrži acelularni pertusis i DTwP koji sadrži cjelostanični pertusis (57). U opservacijskoj studiji koja je istraživala sigurnost primjene šesterovalentnog cjepiva DTaP-IPV-Hib prije otpusta iz bolnice zamijećeno je da u djece s kardiorespiratornom disfunkcijom postoji pet do osam puta veći relativni rizik razvoja prolazne apneje, bradikardije i smanjene saturacije nakon imunizacije (58). Prospektivna, multicentrična, kontrolirana, randomizirana, slijepa studija provedena 2008. godine u SAD-u zaključila je da nedonoščad stara 2 mjeseca nije razvila apneje i bradikardije nakon primjene DTaP cjepiva češće od kontrolne dojenčadi (59). Kako bi se smanjio teoretski rizik od kardiorespiratornih smetnji nakon imunizacije DTaP cjepivom pokušalo se primijeniti cjepivo u smanjenoj dozi, ali to je rezultiralo stvaranjem nedovoljnog titra antitijela koji je nedostatan za zaštitu dojenčeta (60). Trenutno smjernice predlažu da se hospitaliziranu dojenčad izrazito male rodne mase prati 72 sata nakon cijepljenja zbog mogućeg razvoja kardiorespiratornih smetnji (61). Nedonoščad koja je imala kardiorespiratorne smetnje nakon prve doze cjepiva trebalo bi pratiti prilikom primjene druge doze cjepiva, iako se smatra da je rizik nakon druge doze manji nego nakon prve (54). Hospitalizacija tijekom imunizacije se preporuča u nedonoščadi rođenoj prije 28. tjedna gestacije i u nedonoščadi s teškom bronhopulomalom displazijom, apnejom i bradikardijom (62).



Kako bi se osigurala rana zaštita nedonoščadi većina smjernica predlaže da se nedonoščad cijepi u skladu s kronološkom dobi, a ne prema korigiranoj gestacijskoj dobi i bez obzira na porođajnu masu. Dodatne doze cjepiva mogle bi biti korisne za nedonoščad koja proizvode suboptimalan titar antitijela (15). Izuzetak u programu imunizacije predstavljaju cijepjenje protiv hepatitisa B koji ovisi o HbsAg statusu majke te cijepjenje protiv tuberkuloze koje se preporučuje tek kad dojenče dostigne masu od 2 kg (63). Međutim, postoje ograničavajući čimbenici zbog kojih se cijepjenje mora odgoditi. Ti čimbenici su: produljen boravak nedonoščeta u bolnici, primjena kortikosteroida i krvnih derivata te intravenska primjena imunoglobulina (20).

Dugotrajan boravak u bolnici odgađa početak imunizacije nedonoščadi jer je cijepjenje organizirano u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Nedonoščad često ostaje u bolnici i u dobi od 2 mjeseca kada bi trebali započeti s cijepljenjem DTaP-IPV-Hib-HBV cjepivom pa se ono odgađa do otpusta iz bolnice (20).

Tijekom primjene kortikosteroida u dozi od 2mg/kg/dan tijekom 14 dana ili duže potrebno je odgoditi cijepjenje živim cjepivima (protiv tuberkuloze i cjepivo protiv rotavirusa) za mjesec dana. Kod nedonoščadi se kortikosteroidi u ovoj dozi koriste jedino u rijetkim slučajevima kronične plućne bolesti (20).

Primjena intravenskih imunoglobulina i krvnih pripravaka koji sadrže antitijela može smanjiti odgovor na primjenu živih cjepiva kao što je cjepivo protiv varicelle pa je zbog toga uputno odgoditi cijepjenje ovisno o primljenom pripravku. Primjena monoklalnog antitijela na respiratorni sincicijski virus (RSV) ne odgađa cijepjenje (20).

### **3.2. Cijepjenje protiv tuberkuloze**

Cjepivo protiv tuberkuloze, tzv. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) je živo atenuirano cjepivo čiji je zaštitni učinak protiv milijarne i meningealne tuberkuloze zabilježen u randomiziranim kontrolnim istraživanjima bio 86%, a u studijama slučaj-kontrola 75% (64). Nedonoščad cijepljena u 34. tjednu nakon začeca pokazuje sličan imunološki odgovor kao i djeca koja su cijepljena u dobi od 38. do 40. tjedna nakon začeca. Može se zaključiti da se odgađanjem cijepjenja ne postiže veća stopa konverzije, ali se povećava broj propuštenih prilika za cijepjenje (65). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje da se novorođenčad što prije cijepi BCG cjepivom (66).

U Republici Hrvatskoj djeca se cijepe BCG cjepivom u rodilištima, a ostala djeca se cijepe do navršena dva mjeseca kod izabranog pedijatra ili obiteljskog liječnika. Svi se moraju cijepiti najkasnije do navršene prve godine života kod izabranog pedijatra ili obiteljskog liječnika bez prethodnog tuberkulinskog testiranja prije cijepjenja. Djeca u dobi od jedne do pet godina koja se nisu cijepila moraju prvo napraviti tuberkulinski test te se cijepe samo nereaktori. Doza BCG cjepiva za novorođenče i dojenče je 0,05 ili 0,1 mL te se primjenjuje strogo intrakutano u gornju trećinu lijeve nadlaktice u predjelu deltoidnog mišića. Na mjestu injekcije nastaje bjelkasta papula promjera oko 8 mm hrapave površine poput narančine kore. BCG ne mogu primiti novorođenčad čija je težina manja od 2000 g, novorođenčad za koju se sumnja da imaju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV), primarnu ili sekundarnu imunodeficijenciju ili imunosupresiju zbog primjene lijekova (63).

Nedonoščad je nakon otpusta doma iz bolnice izložena riziku obolijevanja pa se ne mora žuriti s cijepljenjem u jedinici intenzivne skrbi, ali ih je mudro cijepiti prije otpusta iz bolnice (20).

### **3.3. Cijepjenje protiv hepatitisa B**

Nedonoščad je pod povećanim rizikom zaraze virusom hepatitisa B (HBV) zbog česte primjene transfuzija krvnih derivata. Druga skupina pod povećanim rizikom su djeca HBsAg pozitivnih majki. Te dvije skupine djece bi trebalo čim prije zaštititi cjepivom protiv HBV (20).

Cjepivo protiv HBV jedino je cjepivo za koje studije pokazuju niži odgovor u nedonoščadi, pogotovo u one čija je masa bila manja od 2000 g kada su cijepjeni (67). Stoga su cjepivo preporučivali nedonoščadi kada bi postigla masu od 2000 g (68). Studije su pokazale da odgađanjem prve doze cjepiva do otpusta iz bolnice 90% nedonoščadi razvije odgovarajući zaštitni imunološki odgovor (69). Druge studije su pokazale učinkovitost cjepiva protiv HBV kada se daje kratko nakon rođenja te su preporučili da se odredi imunološki odgovor u dobi od 12 do 24 mjeseca kako bi se mogla dati dodatna doza nereaktorima (70). Prema Američkoj pedijatrijskoj akademiji kod dojenčadi s porođajnom masom manjom od 2000 g može se odgoditi cijepjenje protiv HBV ako je majka negativnog HBsAg statusa (10). Daljnje studije su podržale

odgađanje početka cijepljenja nedonoščadi porodne mase manje od 1700 g protiv HBV nakon prvog tjedna života te su identificirali dodatne čimbenike koji utječu na smanjen imunološki odgovor na ovo cjepivo kao što je slabo napredovanje na tjelesnoj masi u prvih 6 mjeseci života (71). Studija provedena 2004. godine preporuča da se nedonoščadi s porođajnom masom manjom od 1500 g koja su pokazala slabiji imunološki odgovor na HBV cjepivo odredi titar zaštitnih antitijela u dobi od devet mjeseci kako bi se nereaktori docijepili 4. dozom. Alternativno se preporuča shema s četiri doze u kojoj bi se prva doza davala prvog dana od rođenja te zatim ostale s mjesec, šest i devet mjeseci (72). U metaanalizi provedenoj 2018. godine, u kojoj su bile uključene 27 studija s 22 202 dojenčadi, nedonoščad je pokazala znatnije lošiji imunološki odgovor na cjepivo protiv HBV te su imala 1,36 puta veću vjerojatnost da neće odgovoriti na cjepivo u usporedbi sa svojim kontrolama. Kada se porođajna masa dihotomizirala na 2500 g, veza između niske porođajne mase i slabog imunološkog odgovora na HBV cjepivo nije bila statistički značajna (73).

U Republici Hrvatskoj se cijepe sva dojenčad starija o dva mjeseca s tri doze od 0,5 mL šesterovalentnog cjepiva. Prva doza cjepiva u dobi od dva mjeseca, druga doza s četiri ili šest mjeseci te treća doza u drugoj godini apliciraju se intramuskularno u područje anterolateralnog dijela bedra. Novorođenčad HbsAg pozitivnih majki u rodilištu uz cjepivo protiv HBV dobivaju i hiperimuni IgG prema shemi za postekspozicijsku zaštitu. Svoj djeci u prvom i šestom razredu osnovne škole provjerava se cjepni status, potom ako nisu cijepljena cijepe se po shemi 0, 1, 6 mjeseci (63). Doze koje se primjenjuju nakon 6-8 tjedna kronološke dobi se može davati u obliku kombiniranih cjepiva koje sadrže i komponentu protiv HBV (20).

### **3.4. Cijepljenje protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, Hemophilusa influenzae tip b**

Prema Američkoj pedijatrijskoj akademiji nedonoščad čije je stanje stabilno trebala bi primiti punu dozu konjugiranih cjepiva protiv difterije, tetanusa, acelularnog hripavca, poliomijelitisa, Haemophilusa influenzae tip b (DTaP-IPV-Hib) u kronološkoj dobi koja je u skladu s preporukama za donošenu dojenčad (10). Nedonoščad razvija zadovoljavajući imunološki odgovor unatoč trendu razvijanja manjeg titra antitijela u

usporedbi s donošenom djecom (74). Studija iz 2018. sumirala je 10 kliničkih istraživanja u kojem je sudjelovalo preko 1600 nedonoščadi te su potvrdili imunogenost i sigurnost cjepiva (75).

Dojenčad mlađa od 3 mjeseca ima najveći rizik od razvoja teških komplikacija hripavca, a većina trudnica ima nizak titar specifičnih antitijela za hripavac što čini prijenos majčinih antitijela nedostatnim za učinkovitu zaštitu dojenčeta. Cijepljenje majke tijekom trudnoće s acelularnim cjepivom protiv hripavca provedeno u raznim zemljama pokazalo je visoku učinkovitost u prevenciji hripavca dojenčadi, njihove hospitalizacije i smrtnosti (76). No, postavlja se pitanje kad bi se to cijepljenje trebalo provesti - cijepljenje u 28. tjednu trudnoće ne štiti dovoljno nedonoščad. Ukupni obuhvat majki nedonoščadi je bio 33,5% što nameće potrebu revizije sigurnosti i prihvatljivosti primjene cjepiva protiv hripavca u drugom tromjesečju čime bi se povećalo obuhvat nedonoščadi (77).

U Republici Hrvatskoj dojenčad prima tri doze cjepiva, prvo s dva mjeseca, potom s četiri i šest mjeseci. Primarno se cijepi kombiniranim cjepivom DTaP-IPV-Hib ili DTaP-IPV-Hib-hepB, a druga ili treća doza DTaP-IPV-Hib. Cjepivo u dozi od 0,5 mL primjenjuje se intramuskularno u anterolateralni dio bedra (63).

Cijepljenje nedonoščadi DTaP-IPV-Hib cjepivom se treba primijeniti u istoj kronološkoj dobi i dozi kao i u donošene djece jer bi se njihovim odgađanjem produljilo razdoblje izloženosti nedonoščadi zaraznim bolestima koje za njih mogu imati smrtni ishod (20). Odgoda cijepljenja koje sadrži komponentu acelularnog hripavca dozvoljena je u slučaju progresivne neurološke bolesti kao što su progresivne encefalopatije, infantini spazmi i nekontrolirane epilepsije zbog zabrinutosti da bi događaji nakon cijepljenja mogli omesti naknadnu procjenu neurološkog statusa dojenčeta. U tom slučaju se cjepivo odgađa dok se ne uspostavi režim liječenja i stanje dojenčeta ne stabilizira. Dobro kontrolirani neurološki poremećaji, uključujući dobro kontrolirane napadaje, nisu kontraindikacija za cijepljenje s komponentom hripavca (78).

### **3.5. Cijepljenje protiv pneumokoka**

Važnost uvođenja konjugiranih cjepiva protiv pneumokoka je u sniženju učestalosti invazivne pneumokokne bolesti kojoj su nedonoščad posebno izložena. Međutim zbog

sporog rasta i produženog boravka u bolnici često se kasni s cijepljenjem. Cjepivo se pokazalo sigurnim i učinkovitim i za primjenu kod nedonoščadi u bolnici (79).

Nedonoščad nakon tri primarne doze 10-valentnog cjepiva i jednog docjepljivanja protiv pneumokoka razvijaju zadovoljavajući titar zaštitnih antitijela (80). Randomiziranom dvostruko slijepom studijom je potvrđena učinkovitost 10-valentnog cjepiva protiv pneumokoka, bez značajne razliku u shemi 2+1 i 3+1 (81). Imunološki odgovor nedonoščadi na 13-valentno cjepivo protiv pneumokoka je slabiji od odgovora u donošene djece, ali unatoč slabijem odgovoru postižu zaštitni titar antitijela.

Docjepljivanje se pokazalo učinkovitim u povećavanju imunološkog odgovora (82).

Metaanaliza u koju je uključeno 10960 donošene i 2131 nedonošene djece potvrdila je da je odgovor u nedonoščadi slabiji nego u donošene djece, ali se nakon cijepljenja dostiže optimalan imunološki odgovor čak i kod izrazito nezrele nedonoščadi (83).

U Republici Hrvatskoj nedonoščad se cijepi po shemi 3+1 počevši od dva mjeseca starosti. Prve tri doze primjenjuju se s razmakom od najmanje mjesec dana, a četvrta doza daje se u dobi od 12 mjeseci (63).

Primjena cjepiva protiv pneumokoka u nedonoščadi je preporučljiva zbog učestalije pojave pneumokokne bolesti u ovoj skupini u usporedbi s donošenom dojenčadi. U idealnom slučaju trebalo bi cijepiti svu nedonoščad ili barem one koji imaju kronične plućne bolesti (20).

### **3.6. Cjepivo protiv gripe**

Virus influence predstavlja ozbiljan rizik za nedonoščad i nezrelu dojenčad, a ponajviše za one s kroničnim srčanim, plućnim i bubrežnim bolestima kao sekvelama nedonošenosti (20). Američka pedijatrijska akademija navodi da sva nedonoščad ima korist od primanja cjepiva protiv gripe počevši od 6 mjeseci starosti prije početka i tijekom sezone gripe (10). Nedonoščad razvija slabiji imunološki odgovor posredovan antitijelima i stanicama na cjepivo protiv gripe u usporedbi s donošenom dojenčadi, ali razvijeni titar antitijela je protektivan neovisno o gestacijskoj dobi (84). Trovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe pokazalo se imunogenim kod primjene u nezrele nedonoščadi, a nedonoščad kronološke dobi od 6 do 17 mjeseci nisu pokazala niži humoralni odgovor nakon dvije doze u usporedbi s donošenom djecom slične dobi (85).

U Republici Hrvatskoj cjepivo protiv gripe nije u kalendaru obaveznog cijepljenja, već se preporuča djeci s kroničnim bolestima, posebice bolestima srca i pluća, bolestima metabolizma, bubrega, hemoglobinopatijama i oštećenjem imunološkog sustava. Cijepit se mogu osobe starije od 6 mjeseci, preporučljivo svake godine u jesen prije početka sezone gripe, a za zaštitu djece mlađe od 6 mjeseci preporuča se cijepiti ukućane i zdravstvene djelatnike koji skrbe o njima (63).

### **3.7. Cijepljenje protiv rotavirusa**

Jedan od vodećih uzroka bolesti i smrti u djece mlađe od pet godina su dijarealne bolesti. Rotavirusne infekcije vodeći su uzrok teškog gastroenteritisa u djece mlađe od 5 godina, a nedonoščad ima veći rizik za razvoj teške dehidracije koja zahtjeva parenteralnu rehidraciju (86). Cijepljenje nedonoščadi protiv rotavirusa nije preporučljivo tijekom boravka u neonatalnoj intenzivnoj jedinici njege zbog straha od prijenosa živog atenuiranog virusa. Preporuka je cijepiti stabilno dijete staro između 42 i 104 dana u trenutku otpusta iz bolnice. Nedonoščad koja ostaje dulje od 104 dana u jedinici intenzivne njege postaje neprikladna za cijepljenje. Tako više od polovice nedonoščadi ne ispunjava uvjete za cijepljenje u vrijeme otpusta iz intenzivne jedinice njege (87). Studije su pokazale da se peterovalentno cjepivo protiv rotavirusa dobro podnosi među hospitaliziranom dojenčadi, bez značajnog porasta nozokomijalnog prijenosa rotavirusa u neonatalnoj jedinici intenzivne njege. Osiguravanjem imunizacije nedonoščadi koja ispunjavaju uvjete bez obzira na trajanje hospitalizacije čini se da nadmašuje mogući rizik prijenosa virusa cjepiva (88,89).

Tetraivalentno cjepivo protiv rotavirusa bilo je povezano s nastankom intususcepcije, iako je patogenezna nepoznata, epidemiološki podaci su poduprli uzročnu vezu te je ono povučeno iz uporabe (90). Studija na petovalentnom cjepivu protiv rotavirusa nije pokazala povećan rizik od nastanka intususcepcije kod primatelja cjepiva (91). Živo atenuirano cjepivo protiv rotavirusa također se pokazalo učinkovitim u zaštiti dojenčadi protiv teškog oblika rotavirus gastroenteritisa te nije bilo povezano s nastankom intususcepcije (92).

Kod nas je registrirano monovalentno cjepivo koje nije povezano s povećanim rizikom za razvoj intususcepcije. Unatoč njegovoj relativnoj sigurnosti preporuča se strogo

držanje dobi od minimalno 6 tjedana za primjenu prve doze cjepiva. Dodatan oprez je potreban u djece koja imaju anomalije probavnog sustava koje predisponiraju dijete za nastanak intususcepcije. U djece sa sindromom kratkog crijeva, koji nastaje zbog resekcije crijeva zahvaćenog nekrotizirajućim enterokolitisom, cijepljenje ima veću korist nego je mogući rizik od intususcepcije te se cijepljenje takve djece preporuča (20).

U Republici Hrvatskoj cijepljenje protiv rotavirusa se preporuča u dojenčadi koja zbog svoga stanja podliježu čestim i dugotrajnim hospitalizacijama kao što su nedonoščad rođena prije 33. tjedna gestacije, novorođenčad s prirođenim srčanim manama, prirođenim bolestima metabolizma ili dojenčad s kroničnim bolestima jetre i bubrega ili teškim oštećenjima središnjeg živčanog sustava (63).

### **3.8. Cijepljenje i pasivna imunizacija – vodene kozice**

Postoji raznolik pristup liječenju novorođenčadi nakon što su bili izloženi vodenim kozicama. Neki se odlučuju na promatranje, dok drugi primjenjuju imunoglobuline ili antivirusni lijek aciklovir. Preporučuje se uvijek dati varičela zoster imunoglobulin hospitaliziranoj nedonoščadi koja je izložena zarazi vodenim kozicama (93). Varičela zoster imunoglobulin ne prevenira uvijek bolest, ali ju ublažava. Nadalje, primjena aciklovira rezervirana je za upotrebu u teškim oblicima bolesti (93). Imunološki odgovor nakon primjene cjepiva protiv vodenih kozica u nedonoščadi male rodne mase u dobi od 12 do 15 mjeseci bio je sličan imunološkom odgovoru donošene djece. Povoljan učinak na proizvodnju antitijela imalo je i dojenje duže od šest mjeseci (94).

U Republici Hrvatskoj imunizacija na virus koji izaziva vodene kozice nije uvrštena u obavezan kalendar cijepjenja. Kako se cijepljenje protiv vodenih kozica provodi tek od navršenih godinu dana, preporuča se cijepiti žene koje planiraju trudnoću, a nisu preboljele vodene kozice i nemaju zaštitna antitijela. Preporučljivo je provesti preekspozicijsku profilaksu kod seronegativnih zdravstvenih djelatnika koji rade na novorođenačkim, dojenačkim, infektološkim i hematološkim odjelima kako bi se zaštitili imunokompromitirane osobe o kojima skrbe, a koje sami zbog oslabljenog imunološkog sustava ne mogu primiti živo cjepivo. Seroprofilaksa varičela indicirana je za postekspozicijsku profilaksu osjetljivijih osoba kao što su novorođenčad majki koje su

unutar pet dana prije i do dva dana nakon poroda oboljele od varičela. Godišnja procjena potrebe za ovim imunoglobulinima je od 10 do 30 doza (95).

### **3.9. Pasivna imunizacija – respiratorni sincicijski virus (RSV)**

Učestalost RSV infekcije u prvoj godini života je gotovo 70%, a gotovo sva djeca budu zaražena do druge godine. Infekciju donjih dišnih puteva RSV virusom razvije 40% djece (96). RSV infekcija je u zdrave djece samolimitirajuća bolest, ali u nedonoščadi je glavni uzročnik hospitalizacija zbog upale pluća i bronhiolitisa. Liječenje je većinski suportivno i sastoji se od hidracije, oksigenacije, sukcije dišnih puteva, a u težim slučajevima može zahtijevati mehaničku ventilaciju te završiti smrtnim ishodom. Imunoprofilaksa monoklonalnim antitijelom, palivizumabom, pokazala se učinkovitom u prevenciji RSV infekcije. Njegova primjena se preporuča u novorođenčadi rođenoj prije 35 tjedna gestacije u prvoj godini života, a ukoliko nedonoščad ima kroničnu bolest pluća i u drugoj godini života. Primjenu palivizumaba ograničava njegova visoka cijena i potreba za ponavljanjem injekcija svaki mjesec (97). Tome se pokušalo doskočiti razvojem cjepiva, ali nezrelost imunološkog sustava dojenčeta je ograničilo primjenu pedijatrijskih cjepiva u dojenčadi starijih od 6 mjeseci ostavljajući tako nedonoščad nezaštićene. Moguće rješenje mogle bi biti imunizacija majki ili imunizacija dojenčadi dugodjelujućim monoklonalnim antitijelima, nirsevumabom (96). Nirsevumab pokazao se efikasan u zaštiti kasne nedonoščadi od RSV infekcije donjih dišnih puteva (98). RSV infekcija donjih dišnih sustava povećava rizik razvitka pedijatrijske astme i rekurentne pojave hripanja (99). Profilaksa palivizumabom primijenjena u nedonoščadi nije suzbila pojavu astme, ali je smanjila incidenciju hripanja tijekom prvih 6 godina života (100).

U Republici Hrvatskoj palivizumab se koristi u prevenciji teške bolesti donjeg dišnog sustava uzrokovane infekcijom respiratornim sincicijskim virusom po smjernicama Hrvatskog pedijatrijskog društva. Pasivna imunizacija palivizumabom indicirana je u nedonoščadi, bolesnicima s prirođenim srčanim greškama, bolesnicima s Downovim sindromom, bolesnici s kroničnom plućnom bolešću ili oboljelima od cistične fibroze, bolesnicima s neurološkim bolestima sa značajnom generaliziranom hipotonijom i imunokompromitiranim bolesnicima. Seroprofilaksa se provodi tijekom RSV sezone s pet mjesečnih doza od 15 mg/kg palivizumabom i.m. (95).



## **4. Zaključak**

Nedonoščad predstavlja posebno osjetljivu skupinu koja je pod povećanim rizikom za nastanak teških oblika infekcija zbog nerazvijenosti imunološkog sustava i odgađanja cijepjenja. Mnoga istraživanja su pokazala učinkovitost cjepiva i njihovu sigurnost za primjenu u ovoj rizičnoj skupini. Stoga, preporučljivo je cijepiti nedonoščad po rasporedu za donošenu dojenčad bez korekcije za gestacijsku dob i rodnu težinu te ih time zaštititi od onih bolesti od kojih to možemo.

## 5. Zahvale

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Dorotei Ninković na izdvojenom vremenu i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj mami zbog koje sam danas ono što jesam. Zahvaljujem svojoj braći: Emiliju, Karlu i Dariu koji su me strpljivo podnosili tijekom mog školovanja te sestri Mihaeli koja mi je bila suputnik na ovom putu i ona koja me najbolje mogla razumjeti.

Zahvaljujem se prijateljicama: Tari, Lani, Jeleni, Antoneli, Katarini, Sari, Ivani i drugima koje su me uvijek bodrili i činili dane školovanja posebnijima.

A povrh svega, zahvaljujem Bogu na svakoj milosti.

## 6. Literatura

1. Mardešić D. Pedijatrija. Osmo, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.* 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, i sur. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet Lond Engl.* 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.
4. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):866–74.
5. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccines Immunother.* 2015 Nov 2;11(11):2556–63.
6. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jul;103(4):F391–4.
7. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020 Apr;96 Suppl 1:80–6.
8. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, i sur. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002 Aug;110(2 Pt 1):285–91.
9. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016 Feb;33(3):318–28.
10. Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics.* 2003 Jul;112(Pt 1):193–8.
11. Roth A, Jensen H, Garly ML, Djana Q, Martins CL, Sodemann M, i sur. Low birth weight infants and Calmette-Guérin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jun;23(6):544–50.
12. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, BATTERY J, Reynolds G, i sur. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Apr;34(4):339–45.
13. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr.* 1996 May;128(5 Pt 1):654–9.

14. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):E3.
15. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, i sur. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016 Dec 20;34(52):6681–90.
16. Crawford NW, Yeo V, Hunt RW, Barfield C, Gelbart B, Buttery JP. Immunisation practices in infants born prematurely: Neonatologists' survey and clinical audit. *J Paediatr Child Health*. 2009 Oct;45(10):602–9.
17. Crawford NW, Barfield C, Hunt RW, Pitcher H, Buttery JP. Improving preterm infants' immunisation status: A follow-up audit: Preterm infants' immunisation status. *J Paediatr Child Health*. 2014 Apr;50(4):314–8.
18. Tozzi AE, Piga S, Corchia C, Di Lallo D, Carnielli V, Chiandotto V, i sur. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: results of the ACTION follow-up project. *Vaccine*. 2014 Feb 7;32(7):793–9.
19. Bary-Weisberg D, Stein-Zamir C. Vaccination timeliness and completeness among preterm and low birthweight infants: a national cohort study. *Hum Vaccines Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1666–74.
20. Benjak V, Ninković D, Dasović Buljević A, Petrović A. Imunizacija nedonoščadi. *Paediatr Croat*. 2011;55(1):231–8.
21. Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y, Lengqvist J, Sjövall J, Griffiths W, i sur. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2005 Oct;62(19–20):2390–9.
22. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):307–37.
23. Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RH. Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol*. 1998 Aug;111(2):320–6.
24. Starner TD, Agerberth B, Gudmundsson GH, McCray PB. Expression and activity of beta-defensins and LL-37 in the developing human lung. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005 Feb 1;174(3):1608–15.
25. Nathe KE, Parad R, Van Marter LJ, Lund CA, Suter EE, Hernandez-Diaz S, i sur. Endotoxin-Directed Innate Immunity in Tracheal Aspirates of Mechanically Ventilated Human Neonates. *Pediatr Res*. 2009 Aug;66(2):191–6.
26. Sherman MP, Bennett SH, Hwang FFY, Sherman J, Bevins CL. Paneth cells and antibacterial host defense in neonatal small intestine. *Infect Immun*. 2005 Sep;73(9):6143–6.

27. McElroy SJ, Weitkamp JH. Innate Immunity in the Small Intestine of the Preterm Infant. *NeoReviews*. 2011 Sep 1;12(9):e517–26.
28. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 14;14(14):2142–61.
29. Claud EC, Lu L, Anton PM, Savidge T, Walker WA, Cherayil BJ. Developmentally regulated IkappaB expression in intestinal epithelium and susceptibility to flagellin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 May 11;101(19):7404–8.
30. Collado MC, Cernada M, Neu J, Pérez-Martínez G, Gormaz M, Vento M. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res*. 2015 Jun;77(6):726–31.
31. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol*. 2012 Jun;53(3):158–63.
32. McGreal EP, Hearne K, Spiller OB. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology*. 2012 Feb;217(2):176–86.
33. Dzwonek AB, Neth OW, Thiébaud R, Gulczynska E, Chilton M, Hellwig T, i sur. The role of mannose-binding lectin in susceptibility to infection in preterm neonates. *Pediatr Res*. 2008 Jun;63(6):680–5.
34. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol*. 2000 Jul;110(1):18–28.
35. Pammi M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5; (10):CD003956.
36. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2008 Apr;28(4):275–81.
37. Anderson DC, Abbassi O, Kishimoto TK, Koenig JM, McIntire LV, Smith CW. Diminished lectin-, epidermal growth factor-, complement binding domain-cell adhesion molecule-1 on neonatal neutrophils underlies their impaired CD18-independent adhesion to endothelial cells in vitro. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1991 May 15;146(10):3372–9.
38. Linderkamp O, Ruef P, Brenner B, Gulbins E, Lang F. Passive deformability of mature, immature, and active neutrophils in healthy and septicemic neonates. *Pediatr Res*. 1998 Dec;44(6):946–50.

39. Falconer AE, Carr R, Edwards SW. Impaired neutrophil phagocytosis in preterm neonates: lack of correlation with expression of immunoglobulin or complement receptors. *Biol Neonate*. 1995;68(4):264–9.
40. Tissières P, Ochoda A, Dunn-Siegrist I, Drifte G, Morales M, Pfister R, i sur. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- $\gamma$ . *PloS One*. 2012;7(3):e32863.
41. Källman J, Schollin J, Schalèn C, Erlandsson A, Kihlström E. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 Jan;78(1):F46-50.
42. Maródi L, Goda K, Palicz A, Szabó G. Cytokine receptor signalling in neonatal macrophages: defective STAT-1 phosphorylation in response to stimulation with IFN-gamma. *Clin Exp Immunol*. 2001 Dec;126(3):456–60.
43. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017 Mar 21;46(3):350–63.
44. Strunk T, Temming P, Gembruch U, Reiss I, Bucsky P, Schultz C. Differential maturation of the innate immune response in human fetuses. *Pediatr Res*. 2004 Aug;56(2):219–26.
45. Tatad AMF, Nesin M, Peoples J, Cheung S, Lin H, Sison C, i sur. Cytokine expression in response to bacterial antigens in preterm and term infant cord blood monocytes. *Neonatology*. 2008;94(1):8–15.
46. Li J, Li H, Mao H, Yu M, Yang F, Feng T, i sur. Impaired NK cell antiviral cytokine response against influenza virus in small-for-gestational-age neonates. *Cell Mol Immunol*. 2013 Sep;10(5):437–43.
47. Chen L, Cohen AC, Lewis DB. Impaired allogeneic activation and T-helper 1 differentiation of human cord blood naive CD4 T cells. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2006 Feb;12(2):160–71.
48. Marchant A, Appay V, Van Der Sande M, Dulphy N, Liesnard C, Kidd M, i sur. Mature CD8(+) T lymphocyte response to viral infection during fetal life. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(11):1747–55.
49. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, Muench MO, Beckerman KP, Busch MP, i sur. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008 Dec 5;322(5907):1562–5.
50. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 2;(7):CD001239.

51. Gustafson CE, Higbee D, Yeckes AR, Wilson CC, De Zoeten EF, Jedlicka P, i sur. Limited expression of APRIL and its receptors prior to intestinal IgA plasma cell development during human infancy. *Mucosal Immunol.* 2014 May;7(3):467–77.
52. Saroha M, Faridi MMA, Batra P, Kaur I, Dewan DK. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vaccines Immunother.* 2015;11(12):2864–71.
53. Sioriki AA, Gkentzi D, Papadimitriou E, Dimitriou G, Karatza A. Vaccinations in Infants Born Preterm: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2020 Jul 1;16(2):148–55.
54. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child.* 2006 Nov;91(11):929–35.
55. Rouers EDM, Bruijning-Verhagen PCJ, van Gageldonk PGM, van Dongen JAP, Sanders EAM, Berbers GAM. Association of Routine Infant Vaccinations With Antibody Levels Among Preterm Infants. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1068.
56. Wilck MB, Xu ZJ, Stek JE, Lee AW. Safety and immunogenicity of a fully-liquid DTaP-IPV-Hib-HepB vaccine (Vaxelis™) in premature infants. *Hum Vaccines Immunother.* 2021 Jan 2;17(1):191–6.
57. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr.* 2006 Dec;6(1):20.
58. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr.* 2004 Jul;145(1):58–66.
59. Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, i sur. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics.* 2008 May;121(5):e1085-1090.
60. Esposito S, Serra D, Gualtieri L, Cesati L, Principi N. Vaccines and preterm neonates: why, when, and with what. *Early Hum Dev.* 2009 Oct;85(10 Suppl):S43-45.
61. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccines Immunother.* 2015;11(11):2556–63.
62. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety- review of literature. *Dev Period Med.* 2014 Sep;18(3):360–6.

63. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Provedbeni program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2022. godini. 2022.
64. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993 Dec;22(6):1154–8.
65. Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, Paul VK, Deorari AK. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Jul;81(1):F64-66.
66. Okan F, Karagoz S, Nuhoglu A. Bacillus Calmette-Guerin vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2006 Dec;10(12):1337–41.
67. Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, i sur. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*. 1992 Dec;121(6):962–5.
68. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Sep;77(2):F135-138.
69. Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, DeMaio J, West DJ, Jawad AF, i sur. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics*. 1997 Apr;99(4):534–6.
70. Blondheim O, Bader D, Abend M, Peniakov M, Reich D, Potesman I, i sur. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 Nov;79(3):F206-208.
71. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpper K, i sur. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):E14.
72. Sadeck LSR, Ramos JLA. [Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Apr;80(2):113–8.
73. Fan W, Zhang M, Zhu YM, Zheng YJ. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2020 Aug;59(2):278–87.
74. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Sistiaga-Hernando A, García-Corbeira P. Antibody Persistence and Booster Vaccination During the Second and Fifth Years of Life in a Cohort of Children Who Were Born Prematurely. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep;26(9):824–9.
75. Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, Mesáros N, Hanssens L, Dolhain J, i sur. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-



tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2018 Feb 8;36(7):986–96.

76. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, von Kries R, Bogdan C, Heininger U, i sur. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 13;20(1):136.
77. Janagaraj PD, Gurusamy PSR, Webby R. Current antenatal pertussis vaccination guidelines miss preterm infants: An epidemiological study from the Northern Territory. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Jun;59(3):436–43.
78. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, i sur. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2018 Apr 27;67(2):1–44.
79. López-Sanguos C, Rivero Calle I, Rodriguez Tenreiro C, Raguindin PF, Martínón-Torres F. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in preterm infants. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Apr;18(4):253–9.
80. Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, i sur. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e290-298.
81. Nieminen H, Rinta-Kokko H, Jokinen J, Puumalainen T, Moreira M, Borys D, i sur. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine among girls, boys, preterm and low-birth-weight infants - Results from a randomized, double-blind vaccine trial. *Vaccine*. 2019 Jun 19;37(28):3715–21.
82. Martínón-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanislawski E, Omeñaca F, i sur. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):e876-886.
83. Duan K, Guo J, Lei P. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Indian J Pediatr*. 2017 Feb;84(2):101–10.
84. Groothuis JR, Levin MJ, Lehr MV, Weston JA, Hayward AR. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine*. 1992;10(4):221–5.
85. D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, Holmes LC, O'Shea TM, Wang H, i sur. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):570–4.

86. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, i sur. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Nov 9;3:17083.
87. Stumpf KA, Thompson T, Sánchez PJ. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e662-665.
88. Thrall S, Doll MK, Nhan C, Gonzales M, Perreault T, Lamer P, i sur. Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in neonatal intensive care units. *Vaccine*. 2015 Sep;33(39):5095–102.
89. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):e1555-1560.
90. Peter G, Myers MG, National Vaccine Advisory Committee, National Vaccine Program Office. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics*. 2002 Dec;110(6):e67.
91. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, i sur. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):23–33.
92. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, i sur. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):11–22.
93. Holland C, Sadarangani M. Fifteen-minute consultation: Prevention and treatment of chickenpox in newborns. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Feb;105(1):24–30.
94. Ferreira CSM, Perin MCAA, Moraes-Pinto MI de, Simão-Gurge RM, Goulart AL, Weckx LY, i sur. Humoral immune response to measles and varicella vaccination in former very low birth weight preterm infants. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2018 Feb;22(1):41–6.
95. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva 2022. 2022.
96. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, i sur. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol*. 2022;13:880368.
97. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(Suppl 1):47–60.
98. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca-Cots M, Bosheva M, Madhi SA, i sur. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837–46.

99. Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert TV. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 1;191(1):34–44.
100. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF, i sur. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jul 1;196(1):29–38.

## **7. Životopis**

Rođena sam 11. svibnja 1996. godine u Zagrebu gdje sam pohađala Osnovnu školu Marije Jurić Zagorke i Osnovnu glazbenu školu Pavla Markovca. Nakon završetka osnovne škole sam upisala Žensku opću gimnaziju Sestara milosrdnica s pravom javnosti. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Tijekom studija bila sam aktivna članica Studentske sekcije za kardiologiju.