

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Božidarka B. Rakočević

**EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE
GRIPA I ODREĐIVANJE EPIDEMIJSKIH
PRAGOVA ZA GRIP METODOM
EPIDEMIJSKIH PROMENA
U CRNOJ GORI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Božidarka B. Rakočević

**INFLUENZA SURVEILLANCE IN
MONTENEGRO – DETERMINING THE
EPIDEMIC THRESHOLD FOR
INFLUENZA BY USING
THE MOVING EPIDEMIC METHOD**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

MENTOR:

dr Anita Grgurević, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE:

dr Sandra Šipetić Grujičić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

dr Dragan Delić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

dr Radovan Čekanac, redovni profesor
Univerzitet odbrane u Beogradu-Medicinski fakultet Vojnomedicinske
akademije

Datum odbrane: _____ 2018. god.

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr Aniti Grgurević na ukazanom poverenju, podršci i pomoći u toku izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Goranu Trajkoviću na stručnoj pomoći pri izradi teze.

Zahvaljujem se članovima komisije prof. dr Draganu Deliću i prof. dr Radovanu Čekancu, a posebno prof. dr Sandri Šipetić Grujičić na dragocenim savetima i pomoći.

Prof. u penziji dr Zorani Gledović zahvaljujem se za korisne savete.

Zahvaljujem se direktoru, kolegama i osoblju iz Centra za kontrolu i prevenciju zaraznih bolesti Instituta za javno zdravlje Crne Gore koji su pomogli na izradi ove disertacije.

Ogromnu zahvalnost dugujem mojim kumama Jeleni, Dušici i Dragici koje su mi pružile nesebičnu pomoć i podršku i bez kojih ne bih uspela da ovo završim.

Najveću zahvalnost dugujem-mami Desi, sinu Alekseju i sestri Marini koji su mi stalno davali vetar u ledja i podsećali me da ja to mogu!

Posvećeno tati Bošku!

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE GRIPA I ODREĐIVANJE EPIDEMIJSKIH PRAGOVA ZA GRIP METODOM EPIDEMIJSKIH PROMENA U CRNOJ GORI

SAŽETAK:

Grip je visoko kontagiozna akutna zarazna bolest uzrokovana jednim od virusa influence, a javlja se u vidu većih ili manjih epidemija. U Crnoj Gori je, od 2009. godine, počelo izveštavanje Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organization* – WHO) bolesti koja liči na grip (*Influenza Like Illness* – ILI).

Ciljevi:

Ciljevi istraživanja odnosili su se na određivanje učestalosti prijavljenih akutnih respiratornih infekcija (*Acute Respiratory Infection* – ARI) i bolesti koje liče na grip i obuhvata imunizacijom protiv gripa u Crnoj Gori, za period 2010-2017. godine, u odnosu na uzrast i regione države; analizu povezanosti između meteoroloških faktora i obolevanja od bolesti koja liči na grip; određivanje epidemijskih pragova i nivoa intenziteta aktivnosti gripa primenom metoda epidemijskih promena (*Moving Epidemic Method* – MEM) za sezonu 2016-2017.; analiziranje epidemioloških i kliničkih karakteristika slučajeva teških akutnih respiratornih infekcija (*Severe Acute Respiratory Infection* – SARI) tokom tri sezone (2014-2015., 2015-2016., 2016-2017.) i upoređivanje demografskih i kliničkih karakteristika, kao i ishoda SARI slučajeva pozitivnih na grip u odnosu na SARI slučajeve koji su bili negativni na grip.

Metod:

U okviru deskriptivne studije analizirano je kretanje učestalosti prijavljenih akutnih respiratornih infekcija, bolesti koja liči na grip u odnosu na uzrast i regione Crne Gore, kao i obuhvat imunizacijom u posmatranom periodu. Studijom preseka analizirana je povezanost obolevanja od bolesti koja liči na grip i meteoroloških faktora, kao i epidemiološke i kliničke karakteristike SARI slučajeva tokom tri sezone (2014-2015., 2015-2016., 2016-2017.) i izvršeno je poređenje demografskih, kliničkih karakteristika i

ishoda SARI slučajeva pozitivnih na grip u odnosu na SARI slučajeve koji su bili negativni na grip.

U statističkoj analizi podataka od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije, opšte i uzrasno specifične stope, χ^2 test, Mann-Whitney test, Fisher-ov test, regresioni metod (za identifikovanje regresionog modela vremenske serije broja ILI slučajeva). Variable koje su identifikovane kao značajne korišćenjem univarijantne logističke regresione analize ($p < 0.01$) su ubačene u dva modela multivarijantne logističke regresione analize sa influenza-pozitivnim SARI slučajevima kao zavisnom varijablom, dok su prethodno postojeće karakteristike pacijenata (uzrast, kardiovaskularne bolesti i imunokompromitovana stanja) i kliničke karakteristike pacijenata predstavljene kao nezavisne varijable u prvom i drugom modelu. Metod MEM je razvijen da determiniše osnovnu aktivnost influence i odredi epidemijski prag. Statističke analize su izvedene primenom statističkog paketa SPSS i R statističkog softvera (uključujući paket „MEM“).

Rezultati:

Veća učestalost ILI slučajeva je značajno povezana sa nižom temperaturom ($p < 0,001$) i nižom relativnom vlažnošću vazduha ($p < 0,001$). MEM je korišćen za izračunavanje epidemijskog praga za Crnu Goru za sedam sezona koristeći nedeljne ILI stope incidencije u periodu od 2010-2011. do 2015-2016. Za 2016-2017. pre-epidemijski prag za ILI na 100 000 stanovnika iznosio je 19,23, dok je post-epidemijski prag bio 17,87. Ovom metodom utvrđeno je trajanje epidemije od 7 nedelja. Osetljivost MEM epidemijskog praga u Crnoj Gori je 96%. Specifičnost upozoravajućih signala je 99%. Od 90 identifikovanih SARI slučajeva, 64 (71%) su bile pozitivne na grip. Smrtni ishod je prijavljen u 25 (28%) svih registrovanih SARI slučajeva. Kardiovaskularna oboljenja bila su više zastupljena među SARI pacijentima pozitivnim na influencu (36% prema 12%, $p = 0,021$), kao i prisutnost dve ili više hroničnih bolesti (57% u odnosu na 30%, $p = 0,042$). Ovi pacijenti su takođe, imali veću verovatnoću prisustva imunokompromitovanih stanja (16% u odnosu na 0%, $p = 0,057$) i virusne pneumonije (14,4% u odnosu na 20,3%, $p = 0,017$) u poređenju sa SARI pacijentima negativnim na influencu.

Zaključak:

Definisanje pragova za epidemijski period će omogućiti pravovremeno reagovanje i preduzimanje odgovarajućih mera kojima će se smanjiti obolevanje i umiranje od gripa u Crnoj Gori. Nastavak i proširen nadzor SARI-ja je neophodan kako bi se u potpunosti procenio teret bolesti od gripa i definisale rizične grupe.

Ključne reči: bolest koja liči na grip, epidemijski prag, incidencija, nadzor, Crna Gora

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

INFLUENZA SURVEILLANCE IN MONTENEGRO – DETERMINING THE EPIDEMIC THRESHOLD FOR INFLUENZA BY USING THE MOVING EPIDEMIC METHOD

ABSTRACT:

Influenza is a highly contagious acute infectious disease caused by one of the influenza viruses, and occurs in the form of major or minor epidemics. Weekly reporting to the World Health Organization – WHO on Influenza Like Illness (ILI) in Montenegro began in 2009.

Aims of research:

Determination of the frequency of reported acute respiratory infection (ARI), influenza like illness (ILI), coverage by immunization during 2010-2017. in Montenegro in relation to age groups and regions of the country; to analyze the connection between influenza like illnesses and meteorological parameters; to determine epidemic thresholds and levels of influenza activities intensity using The Moving Epidemic Method (MEM) for season 2016-2017.; to analyze epidemiology and clinical characteristics of severe acute respiratory infection (SARI) cases during three seasons (2014-2015., 2015-2016., 2016-2017.) and to compare demographic and clinical characteristics as well as outcomes of influenza – positive SARI cases to those of influenza-negative SARI cases in Montenegro.

Method:

Within the framework of descriptive study the frequency has been analysed of reported acute respiratory infections, a influenza like illnesses, with reference to age and regions of Montenegro, as well as immunization coverage in the observed period. The cross-sectional study analysed the connection of getting ill from a influenza like illnesses and meteorological factors,as well as epidemiological and clinical characteristics of SARI cases in the course of three seasons (2014-2015, 2015-2016 and 2016-2017) and the comparison was made of demographic, clinical characteristics and outcomes of the SARI cases positive to influenza in comparison with the SARI cases negative to influenza.

In the statistical data processing, among descriptive statistical methods, the measures of central tendency, general and age-specific rates, as well as χ^2 (chi-square), Fisher's exact test and Mann-Whitney, a regression model of the time series of ILI cases were used. Variables that were identified as statistically significant by univariate analysis ($p < 0.01$) were entered in two exact multiple logistic regression models with influenza-positive SARI cases as the dependent variable, while preexisting patient characteristics (age, cardiovascular disease and immunocompromised) and patient's clinical characteristics served as the independent variable in the first and the second model, respectively. The Moving Epidemic Method (MEM) has been developed to determine the baseline influenza activity and an epidemic threshold.

Results:

Higher frequency of ILI cases is statistically significantly associated with lower atmosphere temperature ($p < 0.001$), and lower relative humidity ($p < 0.001$). Based on historical ILI data pertaining to the period from 2010–2011. to 2015–2016. influenza season, MEM was used for calculating the epidemic threshold for Montenegro for seven seasons using weekly ILI incidence rates. For the 2016–2017. season, pre-epidemic ILI threshold per 100 000 citizens was 19,23, while the post-epidemic threshold was 17,87. Using MEM, we identified an epidemic period of 7-week duration. While the sensitivity of the MEM threshold in Montenegro was 96%, the warning signal specificity was 99%. Among the 90 identified SARI cases, 64 (71%) were influenza-positive. Death outcome was reported in 25 (28%) of all registered SARI cases. Cardiovascular disease was more prevalent among the patients in the influenza-positive SARI group (36% vs. 12%, $p = 0,021$), as it was concurrence of two or more chronic medical conditions (57% vs. 30%, $p = 0,042$). These patients were also more likely to be immunocompromised (16% vs. 0%, $p = 0,057$) and have viral pneumonia (14,4% vs. 20,3%, $p = 0,017$) compared to those in the influenza-negative SARI group.

Conclusion:

Defining the thresholds for the epidemic period will enable a timely response and provision of appropriate measures aimed at reducing the morbidity and mortality due to

influenza. Continued and extended monitoring of SARI is necessary in order to fully assess the burden of flu disease and define risk groups.

Key words: Influenza-like illness, threshold, incidence, surveillance, Montenegro

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Grip – odlike i istorijat.....	1
1.2 Etiologija	7
1.3 Patogeneza i imunost.....	11
1.4 Klinička slika.....	12
1.5 Laboratorijska dijagnostika	13
1.6 Terapija	14
1.7 Prevencija.....	16
1.8 Epidemiološke karakteristike gripa	18
1.9 Nadzor nad gripom	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	24
3. MATERIJAL I METODE	25
3.1 Izvori podataka i definicije	25
3.2 MEM metod (Moving epidemic method)	29
3.3 Statistička analiza	30
4. REZULTATI.....	31
4.1 Deskriptivne karakteristike bolesti koja liči na grip (ILI).....	31
4.2 Deskriptivne karakteristike akutnih respiratornih infekcija (ARI)	51
4.3 Primena MEM (Moving Epidemic Method) metoda u analizi	62
4.4 Teške akutne respiratorne infekcije (SARI).....	67
5. DISKUSIJA	73

6. ZAKLJUČCI..... 85

7. LITERATURA..... 87

1. UVOD

1.1 Grip – odlike i istorijat

Grip je visoko kontagiozna akutna zarazna bolest uzrokovana jednim od virusa influence, a javlja se u vidu većih ili manjih epidemija (Cox i Subbarao, 1999). Ova akutna respiratorna virusna infekcija se može javiti kod ljudi, ptica, svinja, konja i drugih životinja (Heymann, 2004). Humani influenza virusi pripadaju porodici Orthomyxoviridae koji se sastoje iz rodova A, B i C, togovirusa (inficiraju krpelje, komarce, sisare uključujući i ljude) i isavirusa (inficiraju losose), kao i nekoliko drugih novoopisanih arbovirusa. Samo influenza A i B izazivaju epidemije kod ljudi (WHO, 2018a). Tipovi B i C influence virusa su izolovani samo kod ljudi, dok influenza A virusi kruže u ili su dobijeni iz ptičjeg rezervoara, ali mogu inficirati širok spektar toplokrvnih životinja uključujući i ljude, svinje, konje, pse i druge životinje. Vodene ptice služe kao prirodni rezervoar za sve podtipove virusa influence A, a verovatno su krajnji izvor sojeva ljudskih pandemija gripa (Taubenberger i Morens, 2010). Glavna odlika gripa je da njegova aktivnost, težina kliničke slike koju izaziva i zaraznost varira svake godine i da se ne može predvideti početak, trajanje, intenzitet i geografska raširenost, te da zavisi od mnogih faktora kao što su karakteristike tipa virusa, osetljivost populacije i klimatski i faktori okoline (Lofgren, E. i sar., 2007; Snacken i sar., 2014).

Sezonski grip je ozbiljan javno-zdravstveni problem koji uzrokuje tešku kliničku sliku i fatalne ishode u visoko rizičnim populacijama (kod dece, starijih osoba ili osoba sa hroničnim bolestima). Po Međunarodnoj zdravstvenoj regulativi (International Health Regulation-IHR) Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization-WHO) grip je svrstan u kategoriju događaja javno-zdravstvenih opasnosti od međunarodnog značaja (WHO, 2005; Rodier i sar., 2007; Hardiman, 2012). Procenjuje se da godišnje u svetu od gripa oboli 5-10% odraslih osoba i 20-30% u dečijoj populaciji (Nicholson, Wood i Zambon, 2003; WHO, 2018b). U prosečnoj godini epidemije gripa u severnoj i južnoj hemisferi registruje se više od 5 miliona slučajeva teže kliničke slike i 500 000

umrlih od ove bolesti (Lozano, 2012). Do sada je najveći broj obolelih i umrlih registrovan tokom pandemije gripa 1918-1919.godine kada je procenjeno da je preko 500 miliona osoba bilo zaraženo, a da je umrlo 50-100 miliona osoba (Taubenberger i Morens, 2006). Prva pandemija ili svetska epidemija koja jasno odgovara opisu gripa registrovana je 1580. godine. Prva pandemija u 21. veku dogodila se 2009-2010. godine (CDC, 2015). U 21. veku registrovani su sporadični slučajevi obolevanja od gripa sa teškom kliničkom slikom, kao i fatalni ishodi uzrokovani brojnim avijarnim influenza A virusima, uključujući H5N1 (koji je prvi put detektovan 1997. godine) i H7N9 i H10N8 (prvi put prijavljen u 2013. godini) (Fineberg, 2014).

Grip je najduže i najviše istraživana zarazna bolest. Opisi bolesti datiraju još iz stare Grčke, dok ime influenza potiče iz 15. veka iz Italije, kada je pojava jedne epidemije gripa u Italiji pripisana uticaju zvezda (ital. influenza=uticaj) (CDC, 2015; Radovanović, 2010; Ropac, 2003). Klasična literatura Grka, Rimljana i drugih starih civilizacija, kao i zapisi iz ranog srednjeg veka obiluju podacima o epidemijama koje su se javljale kod ljudi i životinja (Morens i Taubenberger, 2010). Već od 412. godine pre nove ere Hipokrat i Livy su opisivali obolevanje od gripa, a dosta pouzdani podaci o epidemijama gripa se mogu pratiti od 16 veka (Kuszewski i Brydak, 2000). Prema podacima iz literature u periodu između 1173. i 1875. godine javilo se 299 epidemija, sa prosečnim razmakom od 2,4 godine (Treanor, 2015). Od 1500. godine desilo se 13 ili više pandemija. Prva prepoznata pandemija gripa koja je započela u leto 1510. godine u Africi, a zatim se proširila na čitavu Evropu uključujući i Baltičke zemlje. Obolevanje je bilo veoma visoko, dok je smrtnost bila niska. Pandemija koja je započela u proleće 1557. godine je prva u kojoj je dokumentovano širenje gripa iz Azije u Evropu i za razliku od pandemije iz 1510.godine, ova je imala visoku smrtnost. Registrovana je i visoka smrtnost kod trudnica.

Prva dobro dokumentovana epidemija koja odgovara opisu pandemije se desila 1580. godine, započevši u Aziji a dalje se širila preko Evrope, Afrike i Amerike. Grip se brzo širio, zabeležena je visoka smrtnost i ozbiljne komplikacije kod obolelih. Nakon ove pandemije skoro 150 godina su dokumentovane lokalizovane epidemije koje su se dešavale van Evrope. Pandemija koja se desila 1729. godine je prva koja je registrovana

u Rusiji i širila se po zapadnoj i južnoj Evropi. Tri godine kasnije 1732. godine je ponovo zabeležen početak drugog masovnog obolevanja u Rusiji, sa širenjem na Ameriku. Pandemija koja je započela 1761. godine u Americi tokom 1762. godine proširila se na Evropu i ostatak sveta. Tokom 1780. godine zabeležena je naredna pandemija koja je počela u jugoistočnoj Aziji i raširila se na Rusiju i istočnu Evropu. U literaturi je nadjeno da je imala izrazito visoku stopu obolevanja ali zanemarljivu smrtnost. Pandemija koja je registrovana 1780. godine je inicirala novu pandemijsku eru i karakterisalo je brzo globalno širenje bolesti i izuzetno visoka stopa obolevanja (Taubenberger i Morens, 2009; Tognotti, 2009).

U 19. veku su zabeležene dve pandemije 1830. i 1889. godine. Pandemija koja se pojavila 1830. godine je započela u jugoistočnoj Aziji i bolest se širila preko Rusije na Evropu i ostatak sveta, uzrokujući visoku stopu obolevanja, ali nisku stopu smrtnosti. Ponovna pojava bolesti 1832. i 1833. godine je bila povezana sa većom smrtnošću, dok je pojava bolesti 1837. godine u Evropi dovela do prvih pokušaja da se razjasni plućna patologija gripa. U literaturi postoji nekoliko tumačenja o ovom periodu. Istražujući podatke o obolevanju Leichtenstern je pretpostavio da se radi o "dve ili tri" moguće uzastopne pandemije odvojene kratkim intervalima ili se radi o tri recidiva jednog pandemijskog virusa. Tzv. pandemija iz 1847. godine koja je započela u Evropi u zimskom periodu, trajala je nekoliko godina dok se bolest proširila na Zapadnu hemisferu (1850 i 1851. godine). To je bilo neuobičajeno ponašanje za pandemiju gripa. Grip se pojavio u Velikoj Britaniji uzrokujući visoku stopu obolevanja tokom prve godine, da bi iznenada nestao, pa se ponovo pojavio 1857. godine i trajao do 1858. godine, a zatim je nestao gotovo u potpunosti. Epidemija iz 1847. godine nazvana je 'nalik pandemija' i predstavlja jedan od neobičnijih događaja u istoriji pandemija gripa (Taubenberger i Morens, 2009).

Najveća pandemija iz 19. veka je počela u novembru 1889. godine šireći se sa Istoka na Evropu i nazvana je "Ruski grip" ili "Azijski grip" (Kempinska-Miroslawska i Wozniak-Kosek, 2013). U ovom periodu grip je već postao prepoznatljiva bolest i opšti principi pandemije su bili poznati. To je bila prva pandemija gripa u "bakteriološkoj" eri. Nemački lekar Rihard Fajfer (Richard Pfeiffer) je 1892. godine izolovao bakteriju

za koju se verovalo da izaziva grip i označio je *Bacillus influenza* (sada nazvana *Haemophilus influenzae*) (Shope, 1958; Radovanović, 2010; Morens, Taubenberger i Fauci, 2010). Prvi izveštaj o bolesti je registrovan u maju 1889. godine u Rusiji i u početku se bolest širila polako, da bi se od jeseni grip proširio na čitavu planetu. (Kuszewski i Brydak, 2000; Valleron i dr., 2010). Registrovana je visoka stopa obolevanja i umiranja (Kuszewski i Brydak, 2000). Uzrok većine smrtnih slučajeva su bile respiratorne komplikacije kao što su upale pluća sa bakterijskom invazijom (Morens i Fauci, 2007). Ova pandemija je bila prva pandemija gripa koju su naučnici veoma proučavali (Morens, 2010).

U 20. veku su se desile tri pandemija gripa: 1918. godine, 1957. godine i 1968. godine (Kilbourne, 2006). Procenjuje se da je trećina svetske populacije (≈ 500 miliona ljudi) bila inficirana i obolela tokom pandemije 1918-1919. godine (Taubenberger i Morens, 2006), a da je umrlo između 50 i 100 miliona ljudi u svetu (Johnson i Mueller, 2002). Klinička slika obolelih je bila veoma teška. Stopa smrtnosti je bila $>2,5\%$ u poređenju sa stopom od $<0,1\%$ u drugim pandemijama gripa (Taubenberger i Morens, 2006). Visoka smrtnost tokom ove pandemije je prema literaturi posledica sekundarnih zapaljenja pluća izazvanih bakterijama (Morens, Taubenberger i Fauci, 2008). Virus H1N1 je bio jako virulentan, a klinička slika je bila jako dramatična i dovodila do smrtnih ishoda kod mladih, zdravih ljudi. Manja smrtnost od očekivane, kod osoba preko 65 godina života se objašnjava da su starije generacije bile otporne usled izloženosti tokom ranijih epidemija iz 1850., 1840., pa čak i 1830. godine (Taubenberger i Morens, 2009). Analiza sekvence ukazuje na to da je virus influence izazivač ove pandemije ptičjeg porekla koji se adaptirao na čoveka (Morens i dr., 2010).

Trideset devet godina kasnije, 1957. godine, pojavio se podtip A H2N2 nazvan "azijski grip" koji je izazvao novu pandemiju (Belshe, 2005). Smatra se da je virus koji se pojavio u februaru 1957. godine u Kini, bio je linearni potomak virusa H1N1 iz pandemije 1918. godine, koji je nekako stekao tri nova genska segmenta. Segmenti gena koji kodiraju dva površinska proteina, HA i NA, zamenjeni su ptičjim H2 i N2 podtipovima. Virusološki podaci ukazuju da je pandemijski virus nastao reasortimanom ljudskog i ptičjeg virusa influence, a da se proces možda desio u prelaznom domaćinu

sisara, koji je moguće svinja. Takođe nije poznato koliko je trebalo vremena da prođe od formiranja novog tipa virusa do razvitka efikasno prenosivog, ljudski prilagođenog virusa gripa A koji je uzrokovao pandemiju. Veća stopa smrtnih slučajeva je registrovana kod trudnica, kod veoma starih i veoma mladih osoba, kod kojih je dolazilo do razvika sekundarne bakterijske pneumonije. Stopa smrtnosti je bila manja od 0,5% i u svetu je umrlo oko 1 milion ljudi (Dauer, 1958; Taubenberger i Morens, 2009; Taubenberger i Morens, 2010; Van-Tam i Sellwod, 2010;). Nakon oko dve godine virus je postao endemski, sezonski i sa sporadičnim javljanjem, potpuno je nestao u roku od 11 godina.

Pandemija nastala 1968. godine izazvana je virusom A H3N2, koji je nazvan "Hong Kong grip". Smatra se da je ovaj virus nastao reasortimanom ljudskog i ptičjeg virusa influence, kao linearni potomak virusa iz 1918. godine. U većini zemalja registrovane su male lokalne epidemije, uzrokujući blage simptome. Procenjuje se da je tokom pandemije zabeleženo između 1 i 3 miliona smrtnih slučajeva i da je kao u prethodnoj pandemiji stopa smrtnosti bila manja od 0,5% (Taubenberger i Morens, 2009; Van-Tam i Sellwod, 2010). Kao i u slučaju pandemije iz 1957. godine virus je postao endemski, sezonski i sa sporadičnim javljanjem i u cirkulaciji je preko 40 godina (Taubenberger i Morens, 2010).

U drugoj polovini 20. veka zabeležena su još dva neuobičajena događaja obolevanja od gripa. U januaru 1976. registrovana je epidemija svinjske influence A/H1N1/New Jersey/76 koja se desila u vojnoj bazi Fort Diks u Sjedinjenim Američkim Državama, kada je obolelo najmanje 230 osoba vojnog personala, 13 osoba je bilo hospitalizovano, a jedna osoba je umrla. Ova epizoda predstavlja prvi slučaj neuobičajene transmisije influence virusa A svinjskog porekla na ljudsku vrstu (Zimmer i Burke, 2009; Van-Tam i Sellwod, 2010). Godinu dana kasnije, 1977. godine ponovo se registruje virus tipa A(H1N1), tzv. "ruski grip". Tačno mesto porekla ovog virusa nije sigurno. Od maja do juna 1977. godine došlo je do obolevanja od gripa u Kini. Do novembra 1977. godine, virus izaziva ograničene epidemije u dalekoistočnim predelima Saveza Sovjetskih Socijalističkih Republika (SSSR), zatim po gradovima u Sibiru i Evropskim delovima SSSR-a. Epidemija je bila blaga i infekcija je uglavnom bila ograničena na mlade

odrasle osobe (ispod 25 godina starosti) i decu školskog uzrasta. Tokom sledeće sezone zimskog gripa (1978. do 1979. godine) virusi H1N1 prouzrokovali su ograničene epidemije širom sveta. H1N1 sojevi izolovani 1977. i 1978. godine, koje predstavljaju A/SSSR/90/77, bili su antigenski slični H1N1 virusu koji je bio široko rasprostranjen između 1947. i 1956. godine pre nego što je zamenjen H2N2 varijantom pandemijskog soja iz 1957.godine. Molekularne genetičke tehnike su potvrdile da je SSSR/77 soj vrlo sličan početnim 1950-im H1N1 sojevima u svih osam genskih segmenata (Taubenberger i Morens, 2009; Zimmer i Burke, 2009). Ovaj događaj nije opisan kao prava epidemija, ali novi argumenti ukazuju da je mogla ili trebalo da bude opisana kao pandemija (Van-Tam i Sellwod, 2010).

U 21. veku registrovana je pandemija 2009. godine, nakon 41 godine, što je najduži očekivani interval imajući u vidu iskustvo da se pandemije javljaju svakih 11 do 39 godina (Radovanović, 2010). Početkom 2009. godine zdravstvene vlasti iz Meksika su identifikovali klaster slučajeva obolelih od influence. Sredinom marta je uočen porast prijave sa akutnim respiratornim infekcijama i neuobičajeno veliki broj pacijenata sa teškom kliničkom slikom influence i teškim slučajevima pneumonije, kod veoma mladih osoba i zdravih osoba. Dana 23. aprila Američke zdravstvene vlasti su objavile prijavu obolevanja manjeg broja osoba od gripa u južnim državama, blizu granice sa Meksikom. Narednih dana analizom uzoraka u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti u Atlanti otkriveno je da novi virus gripa A(H1N1) sadrži šest gena od severno američkog svinjskog virusa gripa i dva gena iz euroazijskog svinjskog virusa gripa uzetih iz respiratornih uzoraka dva nepovezana slučaja dečijeg uzrasta obolelih od gripa. Virus je nazvan kao A/California/7/2009/H1N1)-“svinjski grip”, kasnije označen kao tip A(H1N1)pdm09 (Van-Tam i Sellwod, 2010). Do 6. juna novi virus se proširio na 214 zemalja u svetu, da bi 11. juna Svetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju. Ovaj događaj je podstakao prvu aktivaciju odredbi Međunarodnog zdravstvenog pravilnika iz 2005. godine, koji je stupio na snagu 2007. godine. U naredna tri meseca pandemija je krenula da se širi na globalnom nivou. U septembru, Sjedinjene Američke Države su prijavile aktivnost bolesti slične gripu iznad onoga što bi se moglo očekivati za sezonski grip. U Evropi i centralnoj Aziji, aktivnost influence je bila generalno niska u celini, a registrovane su lokalizovane epidemije u nekoliko zemalja. Japan je doživeo

aktivnosti gripa iznad sezonskog epidemijskog praga. U tropskim delovima Amerike i Azije, prenos virusa gripa je ostao aktivan. Kroz kontinuirani laboratorijski nadzor, pokazalo se da je pandemijski virus influence A (H1N1) 2009 postao dominantan.

U početku virus je nazvan "svinjski grip" jer je pokazano da sadrži gene od virusa gripa svinjskoga porekla, a ne humanog virusa influence. Međutim, ime je brzo dovedeno u pitanje, jer je ispitivanjem utvrđeno da virus nije široko cirkulirao kod životinja, uključujući i svinje, dok je bio široko rasprostranjen kod ljudi. Dana 15. juna 2009. godine, SZO je organizovala telekonferenciju sa Organizacijom za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (Food and Agriculture Organization - FAO) i Svetskom organizacijom za zdravlje životinja (World Organisation for Animal Health - OIE), uključujući mnoge eminentne virusologe koji proučavaju influenza viruse kod životinja i kod ljudi, dogovoreno je ime "pandemijski virus influence A(H1N1) 2009" (WHO, 2011). U toku pandemije smrtnost dece, mladih i trudnica je bila mnogo veća nego u tipičnoj sezoni gripa, a postojale su značajne varijacije u ozbiljnosti među različitim regionima sveta. Pandemija je zvanično završena u avgustu 2010. godine sa oko milion obolelih, a 214 zemalja je prijavilo laboratorijsku potvrdu ovog virusa gripa. Procenjen ukupan broj smrtnih slučajeva povezanih sa gripom širom svijeta se kreće od 123 000 do 203 000 po jednom istraživanju, odnosno 105 700 do 395 600 po drugom istraživanju (Fineberg, 2014; Van Kerkhove i sar., 2013). Najveća stopa smrtnosti bila je kod osoba sa hroničnom neurološkom bolešću, respiratornim bolestima i imunosupresijom (Pebody, 2010). Utvrđeno je da osobe sa povišenim indeksom telesne mase (BMI > 40) imaju veći rizik od komplikacija i smrtnih ishoda, u odnosu na osobe sa normalnim telesnim težinama (Morgan i sar. 2010; Fezeu i sar. 2011; Van Kerkhove i sar., 2011). Trudnice su takođe imale povećani rizik od komplikacija (Mosby, Rasmussen i Jamieson, 2017).

1.2 Etiologija

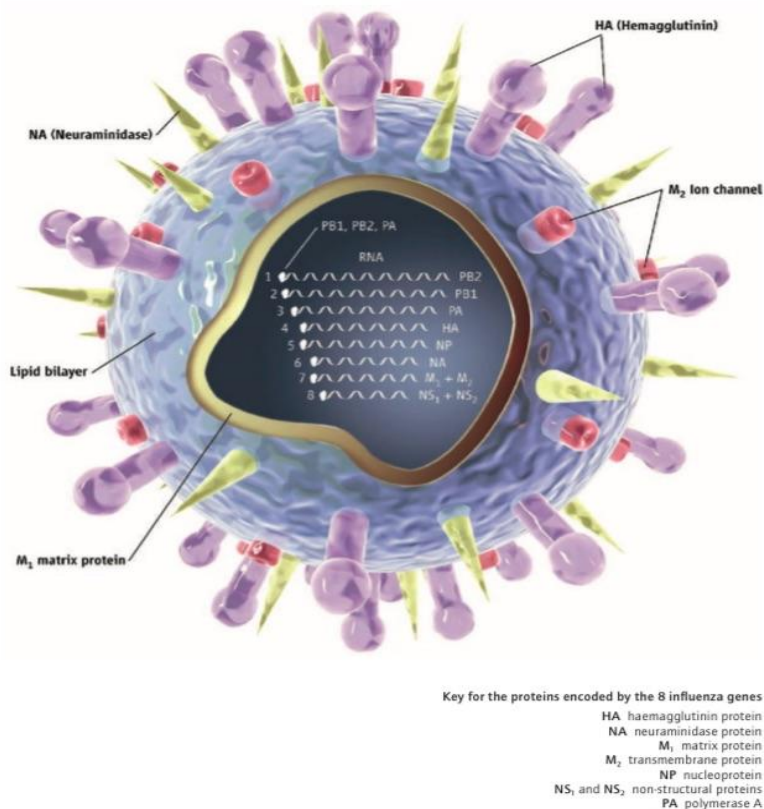
Virusi gripa pripadaju porodici ortomixovirida (Orthomyxoviridae) i podeljeni su na pet rodova: A, B, C, Isavirus i Thogovirus. Za ljudski rod su najznačajniji: A, B i C (Treanor, 2015). Naučnici Smith, Andrewes i Laidlaw su izolovali virus gripa tip A

1933. godine, virus tipa B izolovao je Francis 1936. godine, dok je virus tip C izolovao Taylor 1950. godine (CDC, 2015).

Virusi gripa tip A i B mogu izazvati sezonske epidemije, dok tip C uzrokuje obolevanje sa blagom kliničkom slikom. Tip A može izrokovati velike pandemije sa velikom smrtnošću kod mlađih osoba. Tip B uzrokuje težu kliničku sliku kod starijih osoba ili osoba sa velikim rizikom i nisu do sada registrovane pandemije uzrokovane ovim tipom virusa gripa. Virus tipa A se dalje klasifikuju u subtipove na osnovu antigenskih osobina njegova dva površinska glikoproteina hemaglutinina (H ili HA) i neuraminidaze (N ili NA), koje predstavljaju glavne antigene virusa gripa. Na osnovu antigenskih karakteristika tih površinskih glikoproteina, opisano je 16 hemaglutininskih i 9 neuraminidaznih suptipova od virusa gripa tip A koji su izolovani iz ptica (od H1 do H16 i od N1 do N9), dok su dodatna dva suptipa hemaglutinina i neuraminidaze izolovana kod šišmiša (H17 i H18, kao i N10 i N11). U februaru 1980. godine, Svetska zdravstvena organizacija je organizovala sastanak sa ciljem razmatranja nomenklature za viruse influence i reviziju sistema koji je u upotrebi od 1971. godine. Revidirani sistem nomenklature obuhvata tip virusa, mesto inicijalne izolacije, broj soja, godinu izolacije i podtip virusa. Primeri: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus; B/Victoria/2/87-lineage. Za animalne sojeve između tipa virusa i mesta gde je prvo izolovan umeće se naziv životinjske vrste (primer: A/Chicken/Hong Kong/220/97 (H5 N1) (Radovanović, 2010; Treanor, 2015; WHO, 1980; Paules i Subbarao, 2017).

Virus influence ima kuglasti oblik, a čestice su veličine 80-120 nm, a ako je filamentoznog oblika prečnik može biti 20 nm i dužine preko 2000 nm. Filamentozni oblici se mogu videti samo kod sveže izolovanih sojeva. Virion je građen od omotača, matriksnih proteina, nukleokapsida i polimeraza kompleksa (slika 1). Virusni genom tipa A i B je građen od jednolančane RNK, koja je podeljena u 8 segmenata, dok influenza C ima samo 7 segmenata. Osam segmenata zajedno čine ribonukleoprotein (RNP) i svaki segment kodira protein koji je neophodan za funkcionisanje virusa (polimeraza B2-protein (PB2), polimeraza B1-protein (PB1), polimeraza A-protein (PA), hemaglutinin (HA), nukleokapsidni protein (NP), neuraminidaza (NA), matriksni protein M1, matriksni protein M2 i nestrukturalni proteini (NS1 i NS2)). Omotač virusa je po sastavu lipoprotein. Sa unutrašnje strane omotača nalazi se proteinski ovojni sloj

koji čine nukleoprotein i matriksni protein. Unutrašnjost omotača obavija matriksni protein (M) i daje joj oblik i čvrstinu. Na spoljašnjoj strani lipoproteinskog omotača se nalaze dve vrste izdanaka koje se nalaze naizmenično u grupama: hemaglutinin (u obliku štapića) i neuraminidaza (u obliku gljive). Hemaglutinin (HA) služi kao receptor za vezivanje na sijaličnu kiselinu (N-acetyl-neuramičnu kiselinu) i kasniji ulazak virusa u ćeliju mehanizmom ćelijske fuzije. On je glavni antigen virusa influence i antigenska područja se nalaze na vrhu molekula. Neuraminidaza (NA) je svojim većim delom vidljiva na spoljašnjoj strani virusa. Ona svojom enzimskom aktivnošću omogućava prodiranje virusa kroz sloj sluzi na epitelnim ćelijama respiratornog trakta i tako stvara mogućnost vezivanja virusa za odgovarajuće antireceptore na istim ćelijama. Glikoproteinskih izdanaka ima oko 500, a odnos između HA i NA je 4-5:1. Razlikuje se 16 HA i 9 NA što daje teoretsku mogućnost za 144 različite kombinacije.



Slika 1. Struktura virusa gripa

Izvor: a Chris Bickel/Science. Reprinted with permission from Science (21 April 2006) 312: 380. © AAAS, 2006. Readers may view, browse, and/or download material for temporary copying purposes only, provided these uses are for noncommercial personal purposes.

Except as provided by law, this material may not be further reproduced, distributed, transmitted, modified, adapted, performed, displayed, published, or sold in whole or in part, without written prior permission from the publisher

Genom virusa influence A i B se sastoji od 8 segmenata negativne RNK za koju se vezuje nukleoprotein. Za svaki segment je vezana polimeraza koja se sastoji od polimerazna polipeptida: PA, PB1 i PB2. PB1 i PB2 su uključeni u inicijaciju i elongaciju pritranskripciji mRNK, dok PA najverovatnije učestvuje u replikaciji virusne RNK. Replikacijski kompleks čine tri najveća segmenta virusne RNK koji kodiraju polimerazne polipeptide, nukleoprotein i virusna RNK. Segment 4 kodira HA. Hemaglutinin se stvara kao polipeptid koji sadrži oko 550 aminokiselina, od koga se cepanjem u ćelijama dobijaju dva polipeptidna lanca HA1 i HA2. Virus kod koga nije doslo do cepanja HA može se vezati za ćeliju ali nije infektivan. U imunosti na infekciju influence glavnu ulogu imaju anti-HA antitela. Segment 5 kodira nukleoprotein, a segment 6 nosi genetsku šifru za sintezu NA. Anti-NA antitela ne mogu u potpunosti neutralisati infektivnost virusa, ali mogu smanjiti njegovu replikaciju. Segment 7 kodira matriksne proteine M1 i M2 virusa gripa tip A. M1-protein daje oblik i čvrstinu virionu, dok M2-protein gradi protonski kanal koji ima osnovnu ulogu u dekapidaciji i sazrevanju viriona. Izmena samo jedne aminokiseline u transmembranskom delu M2 dovodi do rezistencije na amantadin i rimantadin, lekove koji se koriste u lečenju gripa. NB-protein virusa influence B i CM2-protein virusa influence C koji funkcionalno odgovaraju M2-proteinu virusa influence, a kodirani su segmentom 6 virusne RNK. Segment 8 kodira dva nestrukturna proteina NS1 i NS2. NS1 se sintetise u velikoj količini rano u toku infekcije, dok se kasnije u infekciji pojavljuje NS2 (Krstić, 1995; Mlinarić – Galinović, 2002; Kamps, Hoffmann i Preiser, 2006; Mijović i Bujko, 2009; Draženović i Barišin, 2011).

Povremene antigenske promene podtipova virusa se dešavaju na hemaglutininu i neuraminidazi, nezavisno jedni od drugih. Promene mogu biti veće ili manje. Manje promene tzv. antigensko skretanje (antigenic drift) dolazi do menjanja nekoliko aminokiselina u polipeptidnim lancima HA i NA i usled toga iako postoji imunološka zaštita u populaciji, virus svake godine inficira manji broj ljudi i izaziva epidemiju gripa. Kod većih antigenskih promena (antigenic shift), virusnih varijacija, gde se odigra 20-50% promena sastava i redosleda aminokiselina u polipeptidnom lancu, populacija nije imuna i dolazi do obolevanja u obliku pandemija. Obično nastane promena celog proteina virusa (NA, HA, PB1) i to kada je ćelija domaćina istovremeno

inficirana sa dva različita virusa (Mlinarić – Galinović, 2002; Kamps, Hoffmann i Preiser, 2006).

Kod ptica su nađeni svi do sada poznati HA i NA i one se smatraju rezervoarom mogućih novih humanih i životinjskih podtipova. “Specifična barijera” sprečava prelazak virusa sa jedne životinjske vrste na drugu. Da bi nastala pandemija mora doći do rekombinacije humanog soja virusa sa životinjskim sojem. Kao najveći izvor novih podtipova virusa među životinjama su identifikovane patke (u njihovom digestivnom sistemu je istovremeno prisutno više podtipova virusa, a kako su infekcije neprimetne preko njihovog izmeta se šire visoke koncentracije rekombinantnih virusa) (Mlinarić – Galinović, 2002).

Virus je infektivan sedam dana na temperaturi od 4°C (na temperaturi od -70°C se infektivnost može najduže sačuvati), na 56°C nestaje za 60 sekundi, dok temperatura od 70°C uništava virion za nekoliko sekundi. Ovaj virus je osetljiv na delovanje na alkoholne dezinficijense, kiseline, hlor, jod, formalin (Mlinarić – Galinović, 2002; Kamps, Hoffmann i Preiser, 2006).

1.3 Patogeneza i imunost

Virusi influence su veoma infektivni. Jedna oboljela osoba može zaraziti 3-9 drugih osoba tokom epidemije. Infekcija se prenosi sa jedne na drugu osobu aerosolom ili u direktnom kontaktu sa kontaminiranim rukama ili površinama. Glavni cilj virusa influence su ćelije cilindričnog epitela respiratornog trakta, a novonastale virusne čestice oslobođene iz ćelija napadaju nove susedne ćelije. Prvi korak u infekciji obavlja neuraminidaza koja svojom enzimskom aktivnošću smanjuje viskoznost sluzi na ćelijama respiratornog trakta, čime se ogole receptori na površini epitelnih ćelija i omogućuje se vezivanje hemaglutinina na njih. Usled infekcije ćelija disajnih puteva, dolazi do propadanja zaraženih ćelija i njihove deskvamacije. Suvi kašalj, sekrecija iz nosa, bol u grlu su posledica edema i mononuklearne infiltracije područja koje je zahvaćeno infekcijom. U inficiranim ćelijama replikacija virusa traje 4-6 sati, nakon čega dolazi do oslobađanja virusa i infekcije okolnih ćelija. Tako se infekcija širi iz

nekoliko primarnih žarišta na veliki broj ćelija u toku samo nekoliko časova. Težina bolesti je u direktnoj povezanosti sa količinom virusa koja se izlučuje respiratornim sekretima, što pokazuje da je stepen virusne replikacije veoma važan faktor u patogenezi bolesti. Kako virusi influence generalno smanjuju otpornost organizma i direktno oštećuju respiratornu sluznicu, veoma pogoduju nastanku i širenju bakterijskih infekcija. Najčešći uzročnici bakterijskih infekcija su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dok se ređe javljaju *Staphylococcus aureus* i gram negativne enterobakterije (Džavec, 1998; Mlinarić – Galinović, 2002; Nikolić, 2004; Kuzman, 2011).

U odbrani organizma na infekciju razvija se lokalna i humoralna imunost. Sekrecijska antitela u nosnom sekretu dostižu najveći nivo nakon 2 do 3 nedelje od infekcije i traju kraće od humoralnih antitela. Humoralna antitela su tipski specifična i štite od ponovne infekcije istim ili sličnim tipom virusa. U toku infekcije nastaju antitela na oba glavna glikoproteina HA i NA, ali i na ostalim proteinima virusa M i NP. HA antitela nastaju nakon 7 dana od infekcije i njihov titar raste u naredne 2-3 nedelje, dok se u serumu ova antitela mogu naći nekoliko godina bez izlaganja virusu. Ova antitela deluju kao neutralizirajuća. NA antitela nemaju sposobnost da neutrališu virus, ali je njihova uloga u blokiranju NA aktivnosti i smanjuju razmnožavanje virusa i težinu simptoma. U sekretu gornjih partija disajnog trakta osoba otpornih na infekciju su prisutna neutralizirajuća antitela klase IgA i manje IgG, dok se u plućima više nalaze IgG u odnosu na IgA antitela. Po izlečenju ili nakon uspešno izvršene vakcinacije, razvija se tip specifičan imunitet kratkog trajanja. Ovaj imunitet se razvija prema onoj varijanti virusa koja je dovela do razvoja antitela i traje par meseci (Mlinarić – Galinović, 2002; Nikolić, 2004; Kamps, Hoffmann i Preiser, 2006; Mijović i Bujko, 2009; Kuzman, 2011).

1.4 Klinička slika

Bolest se razvija naglo sa povišenom temperaturom, bolovima u mišićima, bolovima u grlu, kašljem, curenjem nosa i opštom malaksalošću. Inkubacija traje od nekoliko sati do 1-3 dana. Od drugih simptoma mogu se javiti mučnina, povraćanje, proliv, pospanost

ili dezorijentacija. Klinička slika može biti blaga, od respiratornih oboljenja sličnih prehladi bez povišene temperature, do veoma teških slučajeva bolesti sa teškom prostracijom, sa malo respiratornih simptoma. Osobe starije životne dobi mogu imati povišenu temperaturu, malaksalost i konfuzno stanje bez ikakvih respiratornih simptoma. Kod dece se uz povišenu temperaturu mogu javiti febrilne konvulzije i upala srednjeg uva, dok kod novorođenčadi može uzrokovati iznenadnu febrilnu bolest sa fatalnim ishodom. Do poboljšanja opšteg stanja obično dolazi nakon tri-četiri dana, ali respiratorni simptomi se mogu održavati još nedelju dana, pa i duže. Kod pacijenata sa nekomplikovanom infekcijom oporavak nastupa u roku do 10 dana.

Teži oblik bolesti javlja se kod osoba (obično dece i omladine) koje nisu ranije prebolovale influencu, odnosno nisu imale nikakvu otpornost na cirkulišuće viruse gripa. Kod starijih osoba i osoba sa hroničnim bolestima i oslabljenim imunitetom, težak oblik influence je posledica komplikacija.

Komplikacije gripa mogu biti pulmonarne i nepulmonarne. Pulmonarne komplikacije obuhvataju pneumonije ("primarna" virusna pneumonija, sekundarna "bakterijska" pneumonija i udružene virusne i bakterijske pneumonije), pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća, egzarcerbacija hroničnog bronhitisa i astme. Ekstrapulmonarne komplikacije mogu biti miozitis, mioglobinurija, miokarditis, perikarditis, toksički šok sindrom, Guillian-Barreov sindrom, Reye-ov sindrom, encefalitis (Nikolić, 2004; Treanor, 2015).

1.5 Laboratorijska dijagnostika

Za dijagnostiku su dostupni:

-Brzi testovi za dijagnostiku influence (Rapid influenza diagnostic tests): Bazirani su na imunološkoj detekciji virusnih antigena u respiratornim sekretima. Jednostavni su za upotrebu i obezbeđuju rezultate u roku od 30 minuta. Senzitivnost im se kreće od 40-80%.

-Molekularni dijagnostički testovi. Ovi testovi se koriste za detekciju virusnih nukleinskih kiselina uključujući nukleinsku acidnu hibridizaciju i PCR amplifikaciju.

RT-PCR (reverznom transkriptazom potpomognuta lančana reakcija polimeraze) koristi za detekciju virusne nukleinske kiseline. Ova dijagnostička metoda ima prednost u odnosu nad ostalim metodama jer ima veoma veliku osetljivost, omogućava diferencijaciju između podtipova i izvođenje filogenetskih analiza. U cilju dobijanja adekvatnih rezultata, neophodno je da se uzorkovan materijal što pre ispita i da se čuva u propisanim uslovima. PCR i drugi testovi nuklearnih kiselina su postali primarni dijagnostički testovi za testiranje u bolnicama. Senzitivnost testova zavisi od prisutnog nivoa virusa u uzorku i nazofaringealni uzorci imaju malo veću senzitivnost. Kod nekih pacijenata sa simptomima u donjim partijama respiratornog trakta, uzorci sputuma ili trahealnog aspirata mogu biti pozitivni kada uzorak brisa nosa nije.

-Serološki testovi: Serološki testovi kao što su fiksacija komplementa i hemaglutininska inhibicija mogu se koristiti za retrospektivnu dijagnozu infekcije influencom. Iz razloga što su brojni pojedinci već ranije bili inficirani virusom influence, jedan uzorak nije adekvatan, dok parni uzorci seruma uzeti 10 i 20 dana bolesti mogu se testirati. Ova dijagnostika ima manji značaj u odnosu na direktnu virusološku dijagnostiku.

-Virusna izolacija: Najadekvatniji uzorci za izolaciju virusa su nazofaringealni aspirat, bris ždrela, kombinovani bris nosa i ždrela ili ispirak nosa. Virus se može izolovati u pilećem embrionu i ćelijskim kulturama. Od ćelijskih kultura su najpogodnije primarne ćelijske kulture majmunskih bubrega, a mogu se koristiti i kontinuirane ćelijske kulture (ćelije bubrega psa, Madin-Darby Canin Kidney). Preko 90% pozitivnih kultura može biti otkriveno u roku od 3 dana od inokulacije, a ostatak u roku od 5-7 dana (Mijović i Bujko, 2009; Treanor, 2015).

1.6 Terapija

Kod nekomplikovane kliničke slike terapija je samo simptomatska (lekovi za snižavanje temperature, analgetici, vitamini, topli napici) uz obavezno mirovanje. Za teže oblike bolesti primenjuje se antivirusna terapija. Danas dostupni antivirusni lekovi za influencu su:

-amantadin i rimantadin pripadaju grupi adamantanskih derivata koji inhibiraju M protein i efikasni su samo protiv virusa tipa A. Svi sada cirkulišući virusi gripa su

rezistentni na adamantanske derivate i upotreba ovih preparata za lečenje ili profilaksu se ne preporučuje (CDC, 2018a).

-zanamivir, oseltamivir i peramivir koji pripadaju grupi inhibitora neuraminidaze. Oni deluju na tip A i B virusa influence.

Zanamivir se koristi inhalatorno kod starijih od 7 godina života. Preporučena doza za lečenje je 10 mg dva puta dnevno tokom 5 dana. Profilaktički se može primenjivati kod osoba starijih od 5 godina života i doza je jedan put dnevno 10 mg, 7 do 10 dana. Kontraindikovano je kod pacijenata sa plućnim bolestima i kod intubiranih pacijenata.

Oseltamivir se primenjuje oralno. Preporučena doza za lečenje je 75 mg dva puta dnevno tokom 5 dana. Lek se može primenjivati kod dece svih uzrasta, po sledećoj šemi:

-ako je dete mlađe od 1 godine daje se 3 mg/kg telesne težine/doza dva puta dnevno;

-ako je dete starije od 1 godina ili više, doza se razlikuje po dečijoj težini:

-15 kg ili manje, doza je 30 mg dva puta dnevno;

- >15kg, doza je 45 mg dva puta dnevno;

-težina od 23-40 kg, doza je 60 mg dva puta dnevno;

-težina > 40 kg, doza je 75 mg dvaput dnevno.

Profilaktički se može primenjivati 7 dana, doza kod odraslih je 75 mg jedan put dnevno.

Kod dece se primenjuje po sledećoj šemi:

-ako je dete mlađe od 3 meseca, upotreba oseltamivira za hemoprofilaksiju se ne preporučuje zbog ograničenih podataka u ovoj starosnoj grupi, osim ako se ne proceni da je situacija kritična;

-ako je dete 3 meseca ili više i mlađe od 1 godine života primenjuje se doza od 3 mg / kg / doza jednom dnevno;

-ako je 1 godina ili više, doza se razlikuje po dečijoj težini:

➤ 15 kg ili manje, doza je 30 mg jedan put dnevno

➤ 15 do 23 kg, doza je 45 mg jedan put dnevno

➤ 23 do 40 kg, doza je 60 mg jedan put dnevno

➤ 40 kg, doza je 75 mg jedan put dnevno.

Peramivir se daje intravenozno kod osoba starijih od 2 godine života. Lečenje traje 1 dan. Deca iznad 13 godina života i odrasli primenjuje se jedna doza od 600 mg intravenozno u infuziji minimalno 15 minuta aplikacije. Kod dece uzrasta od 2-12

godina života primenjuje se jedna doza 12mg/kg telesne težine, maksimalno 600 mg intravenoznim putem u infuziji minimalno 15 minuta aplikacije. Profilaktički se ne primenjuje (CDC, 2018a).

1.7 Prevencija

Najučinkovitija mera za prevenciju i kontrolu infekcijom influence je vakcinacija (Houser i Subbarao, 2015). Vakcinacija može redukovati bolest i ublažiti težinu kliničke slike, posebno kod visokorizičnih grupa. Dostupne su tri tipa vakcina protiv gripa:

- 1) Inaktivisana (mrtva) vakcina (IIV) koja se aplikuje intramuskularno ili intradermalno;
- 2) Živa, oslabljena (atenuirana) vakcina (LAIIV) koja se aplikuje intranazalno;
- 3) Rekombinantne hemaglutinske vakcine (CDC, 2015; Paules i Subbarao, 2017; Grohskopf i sar., 2017).

Inaktivisana vakcina (IIV) je dostupna od 1940.-e godine. Trivalentna vakcina sadrži tri inaktivisana virusa: tip A(N1N1), tip A(H3N2) i dominantna cirkulišuća linija tipa B. Od sezone 2013-2014. dostupna je i kvadrivalentna vakcina koja sadrži iste antigene A kao trivalentna i sadrži 2 tipa B. Ova vakcina se proizvodi na jajima. Vakcina je dostupna u dozama za odrasle (0,5mL) i za decu (0,25mL). Inaktivisana vakcina indukuje stvaranje tip-specifičnih IgG antitela i može se aplicirati kod osoba starijih od 6 meseci života (CDC, 2015; Houser i Subbarao, 2015; WHO, 2018b).

Osobe kojima se preporučuje vakcinacija protiv influence su:

- 1) Osobe starije od 6 meseci sa hroničnim bolestima i to: hroničnim poremećajima disajnih puteva, plućnog parenhima (posebno kod astme) i kardiovaskularnog sistema, sa hroničnim metaboličkim poremećajima (šećerna bolest), hroničnom bubrežnom disfunkcijom i različitim tipovima imunosupresije, uključujući lica sa HIV/AIDS-om i primaoce transplantata; hronično obolelih lica smeštenim u stacionarima;
- 2) Lica starijih od 65 godina života;
- 3) Lica smeštenih u kolektivnom smeštaju;

- 4) Zdravstvenih radnika, zdravstvenih saradnika i pomoćnih radnika zaposlenih u zdravstvenim ustanovama, a naročito u odeljenjima intenzivne nege, neonatalne nege i stacionarima za hronično obolela lica (Ministarstvo zdravlja Crne Gore, 2017);
- 5) Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije vakcinacija se preporučuje i kod trudnica u bilo kojem trimestru trudnoće kao i kod dece uzrasta od 6 meseci do 5 godina života (WHO, 2018b).

Živa atenuirana vakcina (LAIV) je u upotrebi od 2003. godine. Sadrži iste tipove virusa influence kao i inaktivisana i aplicira se intranazalno u vidu spreja. Ova vakcina sadrži žive viruse osetljive na temperaturu i sa atenuisanim mutacijama (Coelingh i sar., 2014). Kao rezultat ovih mutacija vakcinalni virus je ograničen u replikaciji na temperaturama u donjim partijama respiratornog trakta, ali se može replikovati na nižim temperaturama u nosnoj šupljini (Houser i Subbarao, 2015). Nakon vakcinacije razvijaju se IgG antitela, IgA antitela, kao i T ćelijski odgovor. Ova vakcina se može aplicirati kod zdravih osoba uzrasta od 2-49 godina života. Američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) nije preporučio upotrebu ove vakcine tokom sezone 2017-2018. usled zabrinutosti zbog njegove efikasnosti protiv (H1N1) pdm09 virusa tokom sezona 2013-2014. i 2015-2016. (Grohskopf i sar., 2017).

Rekombinantne vakcine su počele da se proizvode kao alternativni sistemi za proizvodnju vakcina. Tehnologija proizvodnje bazirana na ćelijama baculovirusa. Ove vakcine su dostupne kao trivalentne i četirivalentne vakcine. Rekombinantna trivalentna hemaglutinin vakcina (RIV3 - Flublok) proizvedena pomoću ovog sistema dostupna je i licencirana u SAD od 2013. godine za upotrebu kod odraslih od 18 do 49 godina i može se koristiti kod osoba koje su alergične na jaja. Ovo je prva vakcina koja sadrži rekombinantne proteine virusa influence, sa koncentracijom hemaglutinina koja je tri puta veća od inaktivirane vakcine protiv gripa. Različite studije pokazale su da se RIV3 dobro toleriše, imunogeno i efikasno, što dokazuje da je to dodatna opcija za imunizaciju protiv gripa kod odraslih. Proces proizvodnje ove vakcine ima kraći vremenski okvir, što bi bilo korisno tokom pandemijskog odgovora (Houser i Subbarao,

2015; Gutierrez i Sahly, 2015). Sve tri vrste vakcine su dostupne kao trovalentne i četvorovalentne vakcine.

Kontraidikacije za primanje vakcina su ozbiljna reakcija na bilo koju komponentu vakcine protiv gripa ili prethodno primljenu dozu vakcine gripa i deca mlađa od 6 meseci života. Osobe sa akutnom bolešću ne trebaju da primaju vakcinu. Pojava Guillain-Barré sindroma (GBS) u roku od 6 nedelja od prijema vakcine protiv gripa zahteva oprez za korišćenje vakcine protiv gripa. Takvi pojedinci imaju rizik od ponovne pojave GBS ukoliko se ponovo vakcinišu, a ako nisu u visokom riziku za razvoj teških komplikacija gripa, ne treba ih vakcinisati. Međutim, ovi podaci su ograničeni, utvrđene koristi od vakcinacije protiv gripa mogu nadmašiti rizik za mnoge ljude koji imaju istoriju GBS-a a koji su takođe pod velikim rizikom za razvoj teške komplikacije od gripa (CDC, 2018b).

Ostale preventivne mere gripa su izbegavanje bliskog kontakta sa bolesnim osobama, izbegavanje boravka u zatvorenim prostorima gde boravi veći broj ljudi, pranje ruku, adekvatna ishrana, spavanje, fizička aktivnost. Takođe, treba primenjivati mere prevencije poput eliminisanja izvora infekcije i prekidanja puta prenosa uzročnika. Važna je izolacija bolesnika. Nekomplikovani slučajevi gripa se leče u kućnim uslovima, dok se bolnički tretiraju samo slučajevi s težim komplikacijama i to zbog mogućnosti smrtnog ishoda.

1.8 Epidemiološke karakteristike gripa

Rezervoar

Za tip B virusa čovek je jedini rezervoar. Za tip C virusa, pored čoveka kao rezervoari se pominju svinje i psi. Različitim podtipovima virusa A, kao rezervoar služe divlje ptice, svinje, neke ribe, čovek. Obično postoji jedan primarni domaćin i govori se o ptičjem, svinjskom ili čovečjem gripu. Za grip je značajno da može preći barijeru vrste. Zbog svog pandemijskog potencijala najvažniji rezervoar virusa A predstavljaju divlje barske i obalske ptice. Za ovaj virus je značajno da se osim mutacija, vrši i preraspoređivanje genetskog materijala tokom susreta dva soja virusa u istom

domaćinu. Lako dolazi do razmene virusa između čoveka i svinje, kao i između svinja i ptica. Dešava se da se svinja u isto vreme zarazi ptičjim i ljudskim sojem virusa gripa, gde tada dolazi do kombinovanja osobina od oba virusa i tada se ispoljava sposobnost zaražavanja čoveka (nasleđeno od virusa svinjskog gripa) i izazivanja burne kliničke slike (nasleđeno od virusa ptičjeg gripa). Takav novostvoreni virus ima pandemijski potencijal (Radovanović, 2010).

Inkubacija

Inkubacija traje 1- 4 dana, prosečno 2 dana.

Period zaraznosti

Ovaj period počinje dan pre početka simptoma i traje od 5 do 7 dana nakon početka bolesti. Mala deca i ljudi sa oslabljenim imunološkim sistemom, mogli bi da zaraze druge osobe još duže vreme (CDC, 2018c).

Putevi prenošenja

Postoji nekoliko načina prenošenja: 1) putem direktnog kontakta (putem poljupca, rukovanjem); 2) kapljičnim putem; 3) indirektnim kontaktom preko sveže kontaminiranih predmeta (novac, igračke, kvake, drugi predmeti opšte upotrebe) i 4) putem vazduha.

Izlazna i ulazna mesta infekcije

Virus je prisutan u respiratornom sistemu zaražene osobe, tako da sa sluznice nosa, usta, ždrela, grla i donjih disajnih puteva dospeva u spoljašnju sredinu. Oni predstavljaju izlazna mesta infekcije. Ulazno mesto predstavlja sluznica respiratornih organa. Takođe virus može da dospe u organizam i preko konjunktive (Radovanović, 2010).

Osetljivost čoveka

Ne postoji prirodna osetljivost na grip, a stepen ispoljenosti bolesti, osim opšteg zdravstvenog stanja, zavisi od ranijih kontakata sa virusima gripa. Kod zdravih odraslih osoba, svaka druga infekcija gripa protiče bez klasičnih simptoma, usled otpornosti koja je nastala prilikom infekcija sa brojnim virusima gripa. Teža klinička slika se obično javlja među malom decom, jer nisu imali prethodne infekcije sa virusima gripa ili kod starije populacije, zbog oslabljene otpornosti organizma. Ne postoje razlike u obolevanju po polu. Posle infekcije se razvija dug imunitet i postoji otpornost prema srodnim sojevima virusa (Radovanović, 2010).

1.9 Nadzor nad gripom

Svetska zdravstvena organizacija je 1952. godine uspostavila Globalnu mrežu za nadzor nad gripom (Global Influenza Surveillance Network-GISN) Kroz mrežu se prati prisustvo i ponašanje virusa gripa u populaciji ljudi i životinja u svetu i svake godine obezbeđuju se virusološke informacije, koristeći procese selekcionisanja sojeva cirkulišućih virusa Severne i Južne hemisfere za sastav vakcine za influencu. Mreža se sastoji od:

- 141 Nacionalnih influenza centara (NIC) u 111 zemalja;
- 6 referentnih laboratorija WHO H5;
- 5 SZO kolaborativnih centara za istraživanje o gripu (WHO CCs). Centri se nalaze u Melburnu (Australija), Tokiju (Japan), Londonu (Ujedinjeno Kraljevstvo) i Atlanti (Sjedinjene Američke Države), dok se peti centar specijalizovan za ispitivanje gripa među životinjama nalazi u Memfisu (Sjedinjene Američke Države);
- Centra za saradnju WHO za studije o ekologiji gripa kod životinja;
- 4 SZO esencijalne regulatorne laboratorije (WHO ERLs).

Nacionalni influenza centri sprovode nadzor nad gripom tokom godine, prikupljaju i testiraju kliničke uzorke u svojim zemljama i prosleđuju ih SZO Kolaborativnim Centrima, omogućavajući SZO da analizira podatke iz nadzora gripa i preporuči sastav

vakcine protiv gripa za narednu sezonu gripa (jednom godišnje na severnoj i jednom godišnje na južnoj hemisferi). Osim toga, saradnički centri određuju karakteristike antivirusne osetljivosti cirkulirajućih tipova i obezbeđuju laboratorijske protokole i ažurirane reagense. GISRS takođe deluje kao globalni mehanizam upozorenja za pojavu virusa gripa sa pandemijskim potencijalom, a deljenje ovih informacija je regulisano uslovima Okvira za pripremu pandemijskog gripa (PIP) koji je usvojen na Šezdeset četvrtom zasedanju Svetske zdravstvene skupštine u maju 2011. godine. Osnovni cilj Okvira PIP-a je poboljšanje spremnosti i odgovora na pandemijski grip, jačanjem GISRS-a naročito u onim zemljama članicama sa najvećom potrebom (Radovanović, 2010; WHO, 2018).

Svetska zdravstvena organizacija kancelarija za Evropu (WHO Europe) i Evropski Centar za prevenciju i kontrolu bolesti (European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC) koordiniraju sakupljanje i analizu podataka o nadzoru gripa koje obezbeđuju države članice putem određenih laboratorija (Nacionalni centri za grip - NIC) i Nacionalnog Centra za epidemiološki nadzor za grip za svaku zemlju. Podaci o nadzoru predstavljeni su u Flu News Europe, zajedničkom biltenu za kontrolu gripa ECDC-WHO Europe, koji opisuje karakteristike i aktivnost za grip u 53 države članice Evropskog regiona, pružajući nedeljno ažurirane informacije za stručnjake za javno zdravlje, kliničare i javnost o sezoni gripa, širenju gripa i karakteristikama cirkulišućih virusa (vrsta, podtip i loza, otpornost na antivirusne lekove). Izveštaji se nedeljno publikuju za vreme trajanja sezone gripa od 40-e kalendarske nedelje jedne godine, do 20-e kalendarske nedelje naredne godine.

Na severnoj hemisferi, uključujući i Evropu, sezonski grip se generalno javlja u epidemijama između novembra i aprila svake godine, a na južnoj hemisferi između juna i oktobra (ECDC, 2018). U većini zemalja grip se javlja u trajanju od jednog do dva meseca i u Evropi traje oko četiri meseca u celini (Paget i sar., 2007). Sporadične infekcije se javljaju van sezone gripa, i incidencija je vrlo niska u Evropi tokom leta kada se mogu registrovati sporadični slučajevi, importovani iz južne hemisfere, gde se obolevanje od gripa odvija u periodu od juna do oktobra.

U Crnoj Gori, prema podacima Instituta za javno zdravlje, nadzor nad gripom datira od 1977. godine (Medicinski zavod Titograd, 1977). U skladu sa zahtevima i preporukama Svetske zdravstvene organizacije i pripremama za adekvatno reagovanje na pojavu sezonskog i pandemijskog gripa, od 01.01.2009. godine uvedeno je prijavljivanje akutnih respiratornih infekcija (ARI) i bolesti koja liči na grip (Influenza like illness - ILI). Od 2009. godine je i započelo izveštavanje epidemioloških i virusoloških podataka, nadzornoj mreži za influencu za Evropski region Svetske zdravstvene organizacije - Euroflu, na nedjeljnom nivou. Od sezone 2014-2015. izveštavanje je nastavljeno kroz bazu podataka Evropskog nadzornog sistema (The European Surveillance System – TESSy).

U Crnoj Gori funkcioniše populacioni nadzor nad gripom. Opšti cilj populacionog nadzora je registracija ukupnog broja slučajeva bolesti koja liči na grip i akutnih respiratornih infekcija u populaciji. Od sezone 2014-2015. započelo se sa nadzorom nad teškim akutnim respiratornim infekcijama (Severe Acute Respiratory Infection – SARI).

Specifični cilj nadzora nad gripom je obezbeđivanje pravovremenih i kvalitetnih epidemioloških podataka, a u svrhu smanjenja uticaja bolesti i pružanja informacija javno-zdravstvenim vlastima za bolji odgovor na ovu bolest. Dve važne koristi od podataka prikupljenih putem sistema nadzora influence su poređenje trenutne aktivnosti u odnosu na prethodne godine kao i otkrivanje razdoblja povećane aktivnosti, kao što je početak epidemije gripa. Jedan od specifičnih ciljeva nadzora nad gripom je i određivanje epidemijskih pragova koji će detektovati početak i kraj epidemije (WHO, 2013).

U cilju pomoći javno zdravstvenim timovima da predvide i obezbede sto bolji odgovor na obolevanje od gripa, koncept epidemijskih pragova je primenjen u velikom broju nacionalnih programa nadzora (WHO, 2013). Blagovremeno otkrivanje početka epidemije omogućava zdravstvenim službama da na vreme reaguju odgovarajućim preventivnim i protivepidemijskim merama i time smanje obolevanje i umiranje od gripa, kao i ekonomske troškove koji prate ovo oboljenje. Postoje različiti statistički metodi za određivanje bazne aktivnosti gripa i vrednosti praga za epidemijski period

(epidemic threshold). U Španiji se od 2003. primenjuje model za detekciju sezonskih epidemija, a modifikovana verzija ovog modela nazvana MEM (Moving Epidemic Method) je implementirana od strane Svetske zdravstvene organizacije i Evropskog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC). Visoka senzitivnost i specifičnost praga u otkrivanju početka epidemije MEM-om je nađena u većini zemalja uprkos njihovim različitim sistemima nadzora i kvalitetu podataka što podržava njegovu primenu (Vega i sar., 2013). Važna posledica upotrebe epidemijskih pragova uz ostale pokazatelje nadzora gripa je i prepisivanje antivirusnih lekova (Green i sar., 2015).

Prema dostupnoj literaturi u Crnoj Gori do sada nije urađeno nijedno istraživanje u kome je korišćen neki od modela za određivanje vrednosti pragova za epidemijski period. MEM metod nije nikada do sada korišćen u analizi u Crnoj Gori. Primena je bila moguća kad su se stekli uslovi sa postojanjem istorijskih podataka za ILI za 7 sezona (isključena je sezona 2009-2010 kada je registrovana pandemija A(H1N1)), tako da je istraživanje mogućnosti primene ovog metoda bio jedan veoma značajan cilj ovog rada. Definisanje pragova za epidemijski period će omogućiti pravovremeno reagovanje i preduzimanje odgovarajućih mera kojima će se smanjiti obolevanje i umiranje od gripa u Crnoj Gori.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Određivanje učestalosti prijavljenih akutnih respiratornih infekcija, bolesti koje liče na grip, kao i obuhvata imunizacijom protiv gripa u periodu 2010-2017. godine u Crnoj Gori u odnosu na uzrasne grupe i regione države.
2. Analiziranje povezanosti između meteoroloških faktora i obolevanja od bolesti koja liči na grip.
3. Određivanje epidemijskih pragova i nivoa intenziteta aktivnosti gripa primenom metode epidemijskih promena (MEM-a) za sezonu 2016-2017.
4. Analiziranje epidemioloških i kliničkih karakteristika SARI slučajeva tokom tri sezone (2014-2015., 2015-2016., 2016-2017.) i upoređivanje demografskih, kliničkih karakteristika i ishoda SARI slučajeva pozitivnih na grip u odnosu na SARI slučajeve koji su bili negativni na grip.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Izvori podataka i definicije

Tip studije

Istraživanje je dizajnirano po tipu deskriptivne studije i studije preseka. U okviru deskriptivne studije analizirano je kretanje učestalosti prijavljenih akutnih respiratornih infekcija, bolesti koja liči na grip u odnosu na uzrast i regione Crne Gore, kao i obuhvat imunizacijom u posmatranom periodu. Studijom preseka analizirana je povezanost obolevanja od bolesti koja liči na grip i meteoroloških faktora, kao i epidemiološke i kliničke karakteristike SARI slučajeva tokom tri sezone (2014-2015., 2015-2016., 2016-2017.) i izvršeno je poređenje demografskih, kliničkih karakteristika i ishoda SARI slučajeva pozitivnih na grip u odnosu na SARI slučajeve koji su bili negativni na grip.

Mesto i period istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u Crnoj Gori za period 2010-2017. godine.

Selekcija ispitanika i instrumenti merenja

Podaci o broju obolelih i umrlih od bolesti koja liči na grip, akutnih respiratornih infekcija i teških akutnih respiratornih infekcija u posmatranom periodu dobijeni su iz Instituta za javno zdravlje Crne Gore na osnovu populacionog i bolničkog nadzora nad gripom. Podaci o stanovništvu u posmatranom periodu su preuzeti iz Zavoda za statistiku Crne Gore.

Sprovođenje nadzora nad gripom

Populacioni nadzor nad bolesti koji liči na grip (ILI) i akutnim respiratornim infekcijama (ARI) traje tokom čitave kalendarske godine, a izveštavanje relevantnim

institucijama (Svetska zdravstvena organizacija, Evropski Centar za kontrolu i prevenciju bolesti) započinje 40.-e izveštajne nedelje jedne godine sa nedeljnim praćenjem i izveštavanjem i završava se sa 20.-om izveštajnom nedeljom naredne godine. Svi domovi zdravlja su elektronski povezani sa republičkim Fondom za zdravstveno osiguranje i sa Institutom za javno zdravlje. Izabrani doktori za odrasle i decu u domovima zdravlja registruju slučajeve bolesti koja liči na grip i akutnih respiratornih infekcija u skladu sa definicijom slučaja putem elektronske registracije. Informacije se agregiraju u centralnu bazu podataka u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti Instituta za javno zdravlje, tako da se dobijaju potpuni i pravovremeni podaci u roku od 24 časa. Institut za javno zdravlje, nacionalni koordinator za grip, nedeljno dostavlja podatke za prethodnu nedelju za celu zemlju u bazu podataka Evropskom nadzornom sistemu (The European Surveillance System – TESSy). Povratno izveštavanje – Institut za javno zdravlje nedeljno, elektronskom poštom, dostavlja nedeljni izveštaj o populacionom nadzoru nad ILI i ARI u Crnoj Gori svim domovima zdravlja i drugim relevantnim institucijama.

Definicija slučaja ILI: Bolest koja liči na grip je akutna respiratorna bolest sa početkom u prethodnih 7 dana sa izmerenom temperaturom od 38°C ili iznad 38°C i kašljem (EC, 2012).

Definicija slučaja ARI: Akutni početak najmanje jednog od sledeća četiri respiratorna simptoma: kašlja, gušobolje, plitkog daha, korize i potvrda kliničara da je bolest uzrokovana infekcijom. ARI može biti sa ili bez temperature (EC, 2012). ARI predstavljaju najčešće prijavljivane dijagnoze kod bolesnika sa infekcijom gornjih i/ili donjih disajnih puteva koje se šifriraju u skladu sa MKB 10.

ILI dijagnoza (MKB 10): J 10- Grip, identifikovani virus; J 11- Grip, neidentifikovani virus.

ARI dijagnoza (MKB 10): *ARI blaže infekcije:* J00-Akutni nazofaringitis; J02-Akutni faringitis; J03-Akutni tonzilitis; J04-Akutni laringitis i traheitis; J05-Akutni opstruktivni laringitis i epiglottitis; J06-Akutna infekcija gornjih disajnih puteva neodređena; J20-Akutni bronhitis; J21-Akutni bronhiolitis; *ARI teže infekcije donjih respiratornih puteva:* J12-Neodređena virusna pneumonija; J13-Pneumonija izazvana streptokokom

pneumonije; J14-Pneumonija izazvana hemofilusom influence; J15-Neodređena bakterijska pneumonija; J16-Pneumonija izazvana drugim uzročnicima; J18-Neodređena pneumonija; J22-Neodređena infekcija donjih disajnih puteva; J84-Druga zapaljenja potpornog tkiva pluća.

Definicija slučaja SARI: SARI je akutna respiratorna bolest sa početkom u prethodnih 7 dana koja zahteva hitnu hospitalizaciju i uključuje: podatak o temperaturi ili izmerenu temperaturu od 38°C ili iznad 38°C, kašalj i plitko ili otežano disanje (WHO, 2011).

Nadzor nad teškom akutnom respiratornom infekcijom (SARI) – bolnički nadzor

U cilju unapređenja nadzora nad gripom uspostavljen je nadzor nad teškom akutnom respiratornom infekcijom (SARI) u izabranim stacionarnim zdravstvenim ustanovama sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite – bolnicama i Kliničkom Centru Crne Gore (KCCG). Bolnice/KCCG odmah prijavljuju svaki slučaj teške akutne respiratorne infekcije (SARI) ili smrtni ishod teritorijalno nadležnoj epidemiološkoj službi, koji obaveštavaju Institut za javno zdravlje. U svakoj izabranoj bolnici/KCCG na teritoriji nadležnosti je određen koordinator za bolnički nadzor nad SARI i zamenik koji su odgovorni za tačnost podataka i pravovremenost izveštavanja. Koordinator je dužan da svakog ponedeljka dostavlja tabelu sa zbirnim podacima o bolničkom SARI nadzoru za prethodnu kalendarsku nedelju nadležnoj higijensko-epidemiološkoj službi i Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (nadležnom koordinatoru za grip), a jedan primerak zadržava u bolnici/klinici. Bolnički SARI nadzor traje tokom čitave kalendarske godine.

Zdravstvene ustanove za bolnički nadzor nad SARI su sledeće: Klinički centar Crne Gore u Podgorici, Opšta bolnica u Nikšiću, Specijalna bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu „Dr Jovan Bulajić“ Brezovik, Nikšić; Opšte bolnice u Kotoru, Baru, Cetinju, Bijelom Polju, Beranama i Pljevljima.

Respiratorni uzorci prikupljeni od SARI slučajeva dostavljaju se Centru za medicinsku mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje, gde se vrši dijagnostika. Za svaki laboratorijski potvrđen slučaj gripa se popunjava upitnik od strane nadležnog epidemiologa. Za laboratorijsku dijagnostiku sakupljani su kombinovani brisevi grla i

nosa u odgovarajućem transportnom medijumu. Rađen je real time-PCR (real time polymerase chain reaction) za laboratorijsku potvrdu gripa gde se identifikuje tip i subtip virusa gripa koristeći CDC reagense za dijagnostiku gripa. Laboratorijski rezultati za influencu se izdaju kao influenza A(H1N1pdm09), influenza A(H3N2), influenza B/Yamagata, influenza B/Victoria i influenza-negativni.

Studijom su uključeni svi prijavljeni SARI slučajevi. Za sve pacijente su sakupljeni demografski podaci (pol, uzrast, mesto boravka, regija), podaci o bolesti (početak simptoma, simptomi, hronične bolesti (hronična opstruktivna bolest pluća, astma, hronične bolesti srca, hronične bolesti bubrega, dijabetes, hronične bolesti jetre, hronične neurološke bolesti, imunodeficijentna stanja, gojaznost), trudnoća, datum prve posete doktoru, datum uzorkovanja, datum dobijanja rezultata, tip virusa koji je potvrđen, vakcinacija protiv gripa, datum hospitalizacije, dužina hospitalizacije, da li je bio smešten u jedinicu za intenzivnu negu, potreba za mehaničkom ventilacijom, da li je primana antivirusna terapija, broj dana antivirusne terapije, da li je dijagnostikovao ARDS, ishod bolesti.

Geoprostorni podaci

Meteorološki podaci za prosečne mesečne dnevne temperature, prosečne mesečne količine padavina, prosečno mesečno globalno sunčevo zračenje i srednju mesečnu relativnu vlažnost vazduha u %, na mernim mestima po gradovima i mesecima, u toku godina praćenja za severni (planinski), centralni i južni (primorski) deo Crne Gore preuzeti su iz Zavoda za hidrometeorologiju i seizmologiju Crne Gore.

U Tabeli 1 prikazane su opštine u Crnoj Gori po regionima (Planinski/severni region, Centralni region i Primorski /južni region).

Tabela 1. Opštine u Crnoj Gori po regionima

CRNA GORA	
Planinski/Severni region	Andrijevića, Bijelo Polje, Berane, Kolašin, Pljevlja, Žabljak, Mojkovac, Plav, Plužine, Rožaje, Šavnik
Centralni region	Podgorica, Cetinje, Danilovgrad, Nikšić
Primorski/Južni region	Ulcinj, Bar, Budva, Tivat, Kotor, Herceg Novi

3.2 MEM metod (*Moving epidemic method*)

Pragovi za epidemijsko javljanje bolesti su određeni korišćenjem preepidemijske i postepidemijske vrednosti stopa incidencije prethodnih sezona. Potom su izračunati pragovi za različite nivoe intenziteta aktivnosti gripa na osnovu odgovarajućeg algoritma MEM modela. U cilju procene kvaliteta podataka populacionog nadzora upoređeni su dobijeni epidemijski pragovi i njihova validnost. Tačnost MEM metode se ocenjuje unakrsnom validacionom procedurom. Svaka sezona se izdvaja iz svih podataka da bi se koristila kao ciljna sezona. Putem MEM-a izračunava se početak i kraj epidemijskog perioda ciljne sezone. Na osnovu ostalih sezona, isključujući ciljnu sezonu, pomoću MEM-a se izračuna, pre i postepidemijski prag. Ova procedura se ponavlja toliko puta koliko je sezona dostupnih za zemlju.

U cilju ocenjivanja kvaliteta metode, stope ciljne sezone, unutra i van epidemijskog perioda određene MEM metodom se porede sa pragovima izračunatim koristeći sve prethodne podatke, izuzev ciljne sezone.

Da bi se odredila validnost epidemijskog praga, koristi se:

1. Senzitivnost je broj epidemijskih nedelja iznad preepidemijskog praga, pre vrha i iznad postepidemijskog praga, posle vrha, podeljen sa brojem nedelja, dužina epidemije.
2. Specifičnost je broj neepidemijskih nedelja ispod preepidemijskog praga, pre vrha, i ispod postepidemijskog praga, posle vrha podeljen sa brojem neepidemijskih nedelja.

Pored toga određene su pozitivna i negativna prediktivna vrednost. Pozitivna prediktivna vrednost je broj epidemijskih nedelja iznad praga podeljen sa brojem nedelja iznad praga. Negativna prediktivna vrednost je broj neepidemijskih nedelja ispod praga podeljenih sa brojem nedelja ispod praga.

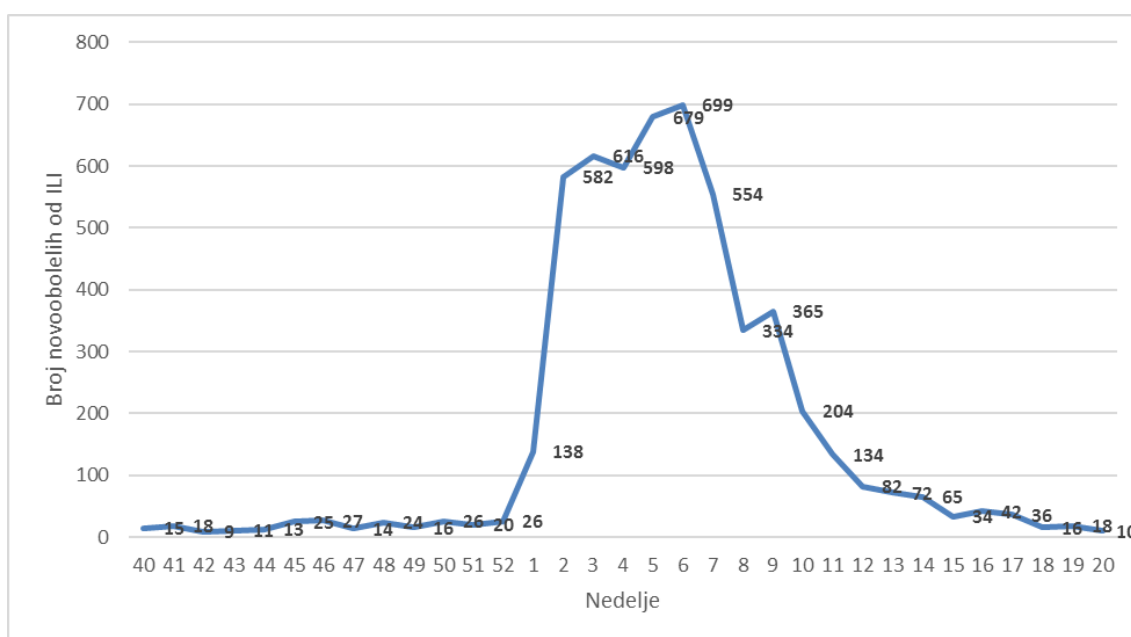
3.3 Statistička analiza

U statističkoj analizi podataka od deskriptivnih statističkih metoda koristile su se mere centralne tendencije (medijana, aritmetička sredina) i distribucija frekvencija, opšte i uzrasno specifične stope, χ^2 test, Mann-Whitney test, Fisher-ov test, regresioni model vremenske serije broja ILI slučajeva. Variable koje su identifikovane kao statistički značajne korišćenjem univarijantne analize ($p < 0.1$) su ubačene u dva multipla logistička regresiona modela sa influenza-pozitivnim SARI slučajevima kao zavisnom varijablom, dok su prethodno postojeće karakteristike pacijenata (uzrast, kardiovaskularne bolesti i imunokompromitovana stanja) i kliničke karakteristike pacijenata predstavljene kao nezavisne varijable u prvom i drugom modelu. Statističke analize su izvedene primenom statističkog paketa SPSS i R statističkog softvera (uključujući paket „MEM“).

4. REZULTATI

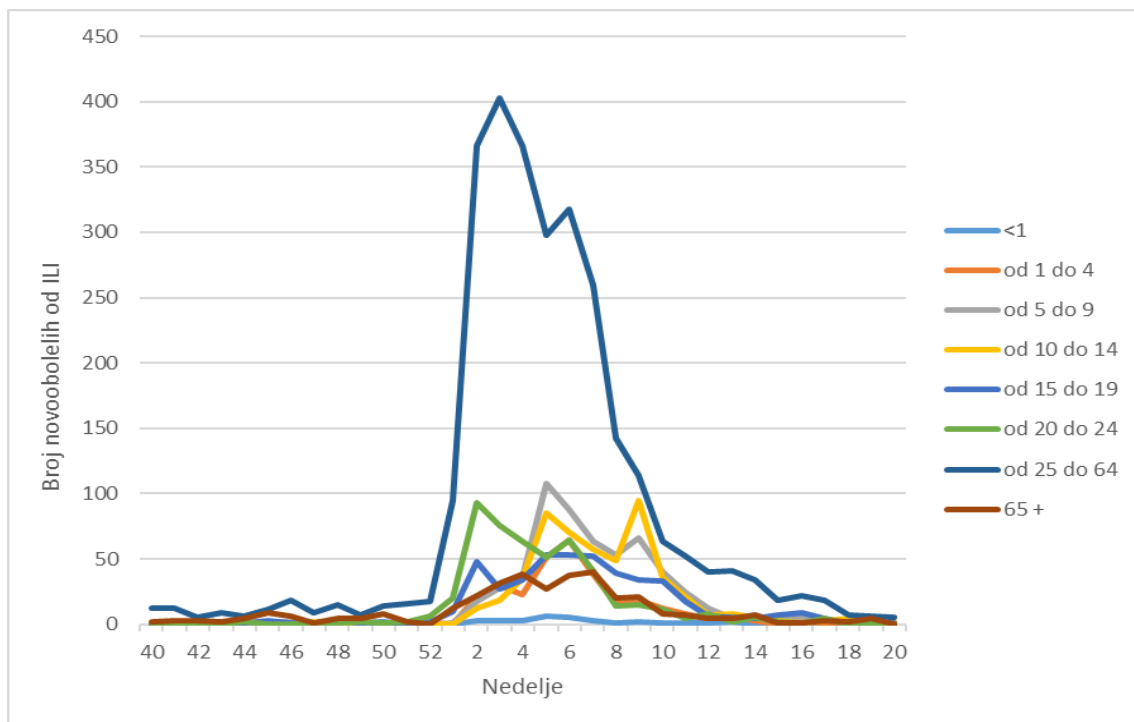
4.1 Deskriptivne karakteristike bolesti koja liči na grip (ILI)

Na Grafiku 1 prikazana je distribucija obolelih od bolesti koja liči na grip po nedeljama za sezonu 2010-2011. Najveći broj novoobolelih je bio izmedju 1-e i 11-e kalendarske nedelje, a pik obolevanja je registrovan u 6-oj kalendarskoj nedelji.



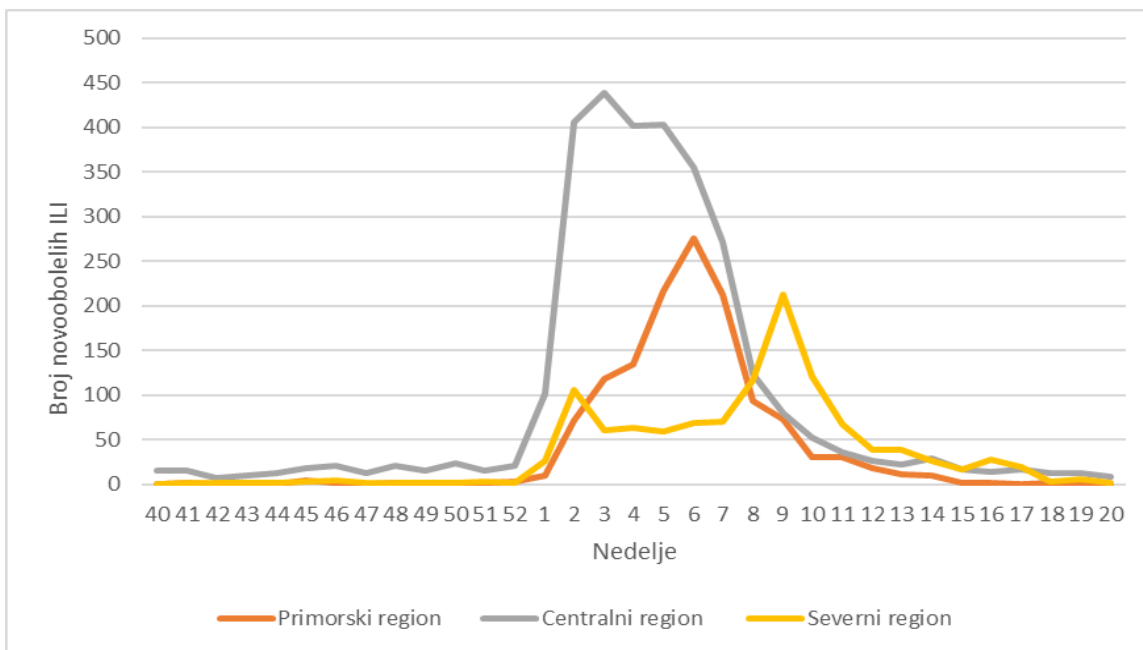
Grafik 1. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2010-2011.

Na Grafiku 2 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip po dobnim grupama za sezonu 2010-2011. Najveći broj novoobolelih pripadao je uzrasnoj grupi radno aktivnog stanovništva (25-64 godine).



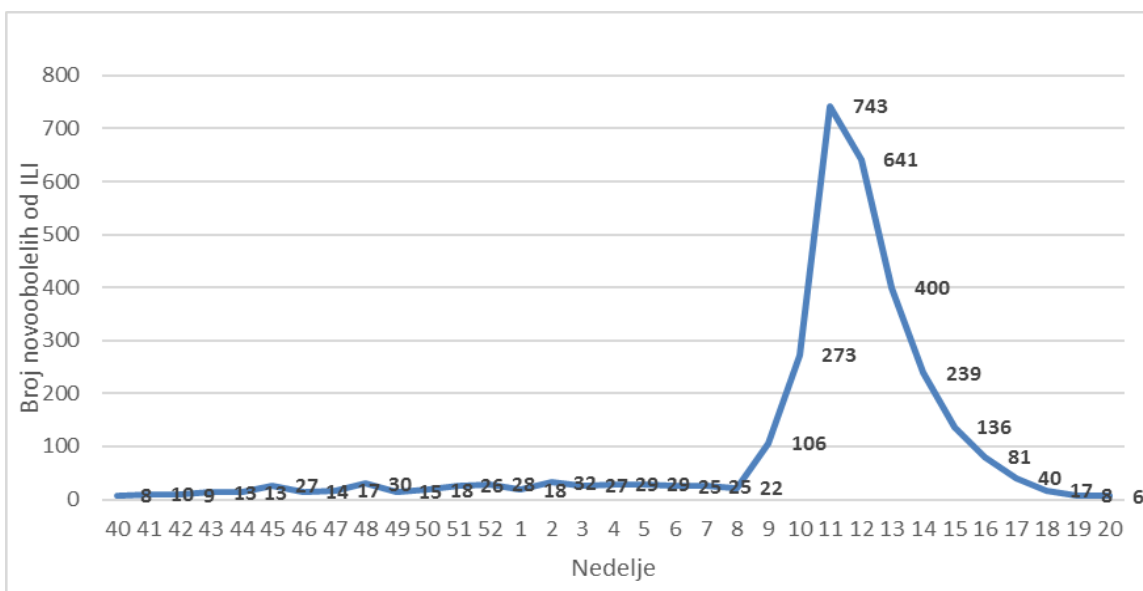
Grafik 2. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2010-2011. u odnosu na uzrast

Na Grafiku 3 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip po regionima za sezonu 2010-2011. Najveći broj novoobolelih pripadao je Centralnom regionu, a najmanji broj registrovan je u Severnom regionu.



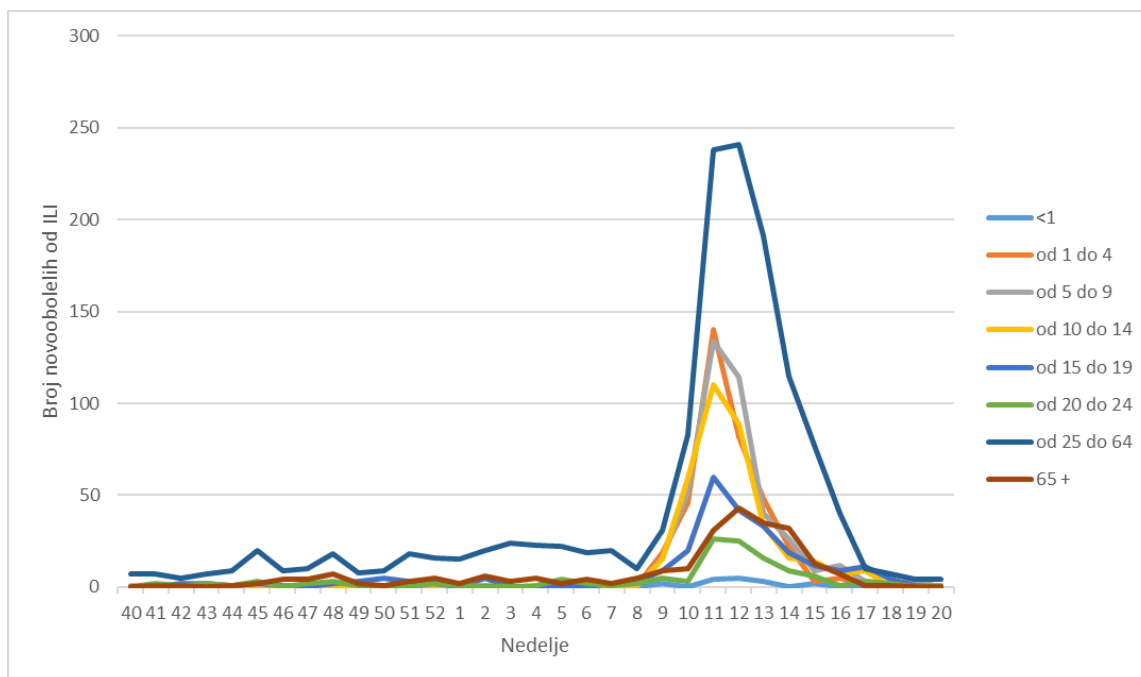
Grafik 3. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2010-2011.

Na Grafiku 4 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2011-2012., sa najvećim brojem novoobolelih između 9-e i 15-e kalendarske nedelje, dok je pik obolevanja registrovan u 11-oj kalendarskoj nedelji.



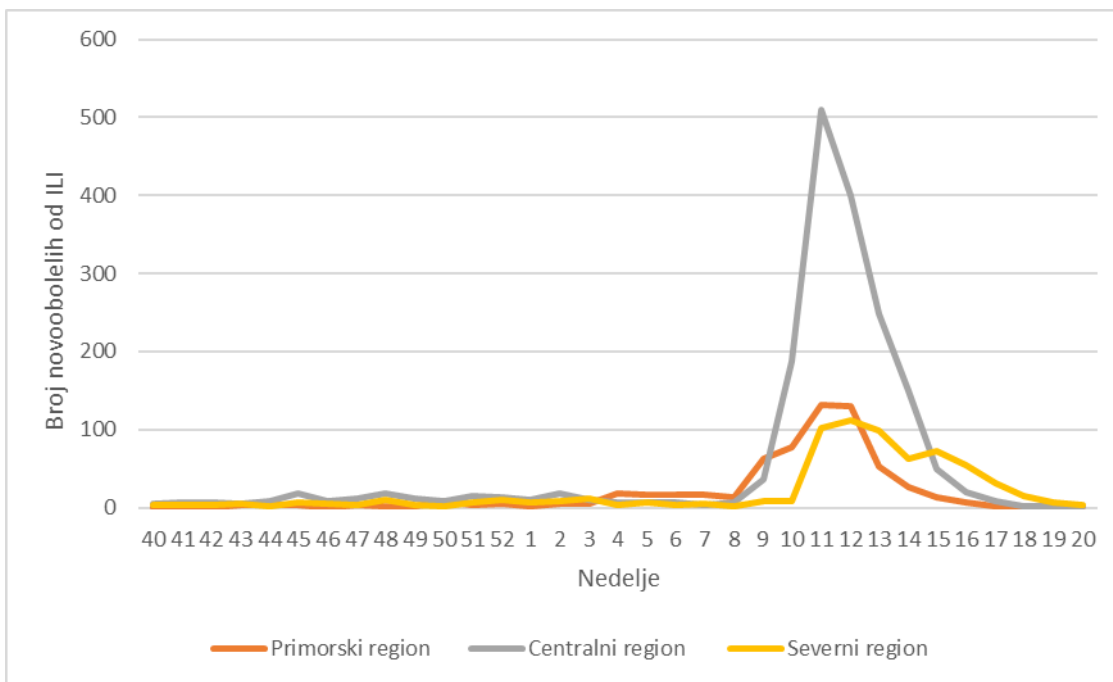
Grafik 4. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2011-2012.

Obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2011-2012. prikazano je na Grafiku 5 i on pokazuje da je najveći broj novoobolelih pripadao uzrasnoj grupi 25-64 godine.



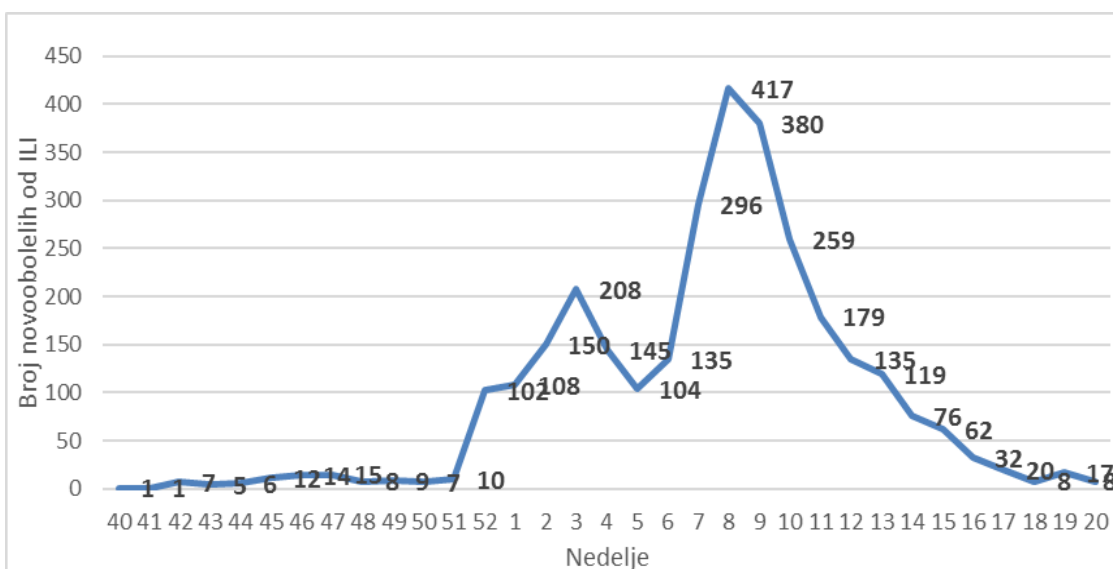
Grafik 5. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po dobnim grupama za sezonu 2011-2012.

Na Grafiku 6 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2011-2012. Najveći broj obolelih je prijavljen u Centralnom regionu a najmanji u Severnom regionu.



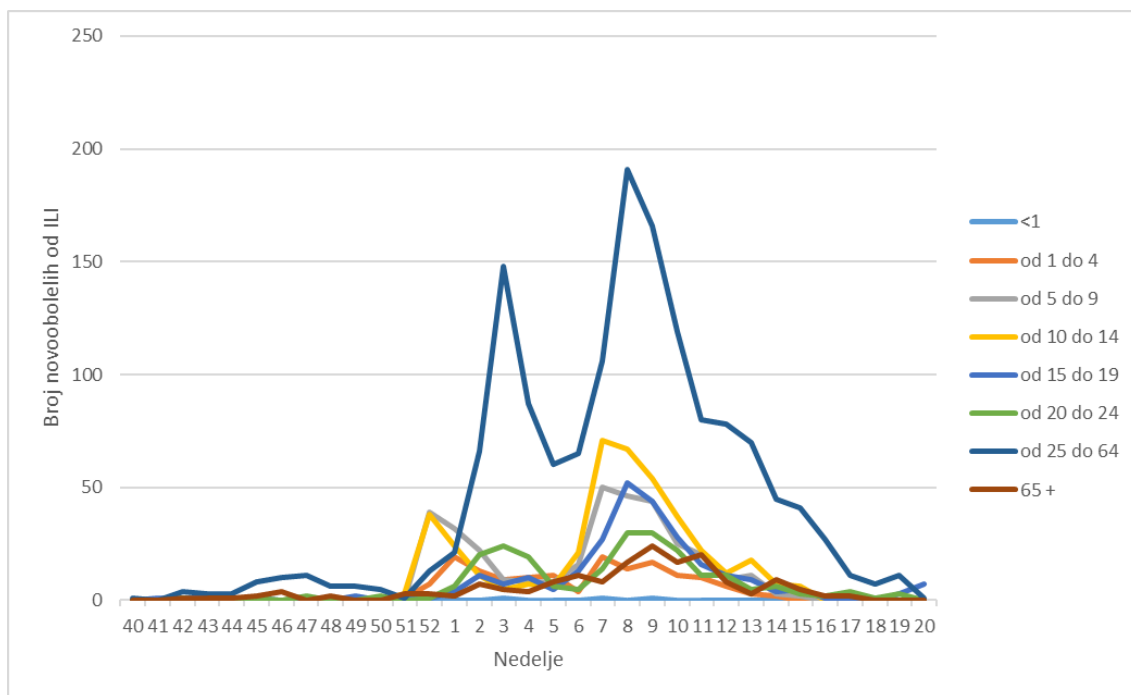
Grafik 6. Obolevanje od bolesi koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2011-2012.

Obolevanje od bolesi koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2012-2013. prikazano je na Grafiku 7. Na grafiku se uočavaju dva pika i to: 3-e i 8-e kalendarske nedelje. Najveći broj novoobolelih je prijavljen između 52-e i 13-e kalendarske nedelje.



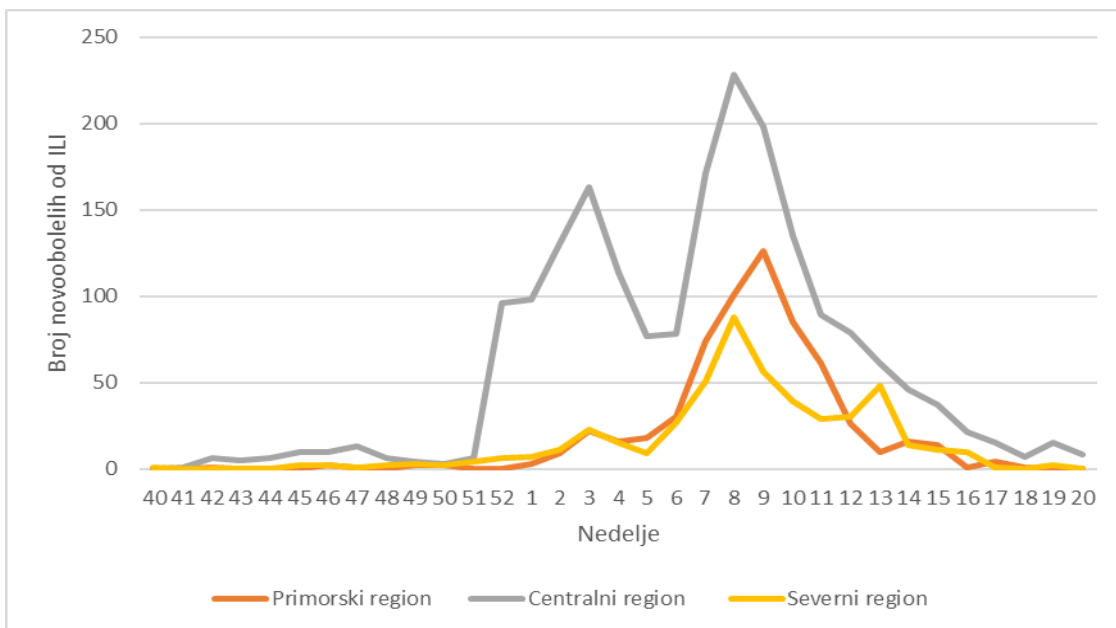
Grafik 7. Obolevanje od bolesi koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2012-2013.

Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po dobnim grupama za sezonu 2012-2013. predstavljeno je na Grafiku 8. Najveći broj novoobolelih registrovan je u dobnj grupi od 25-64 godine.



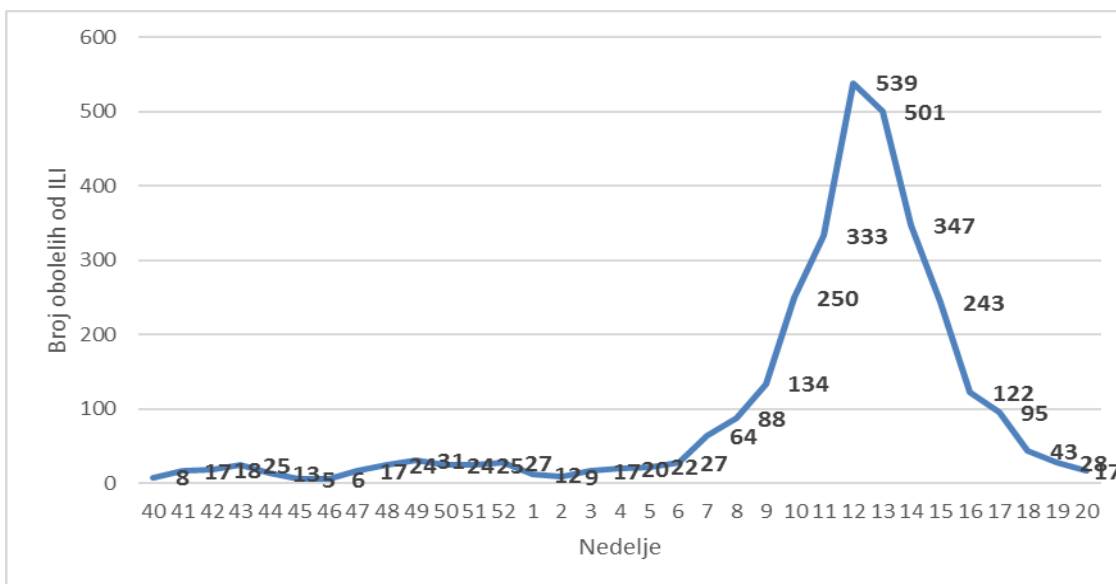
Grafik 8. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po dobnim grupama za sezonu 2012-2013.

Na Grafiku 9 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2012-2013. U Centralnom regionu je prijavljen najveći broj novoobolelih, a najmanji broj prijavljen je u Severnom regionu.



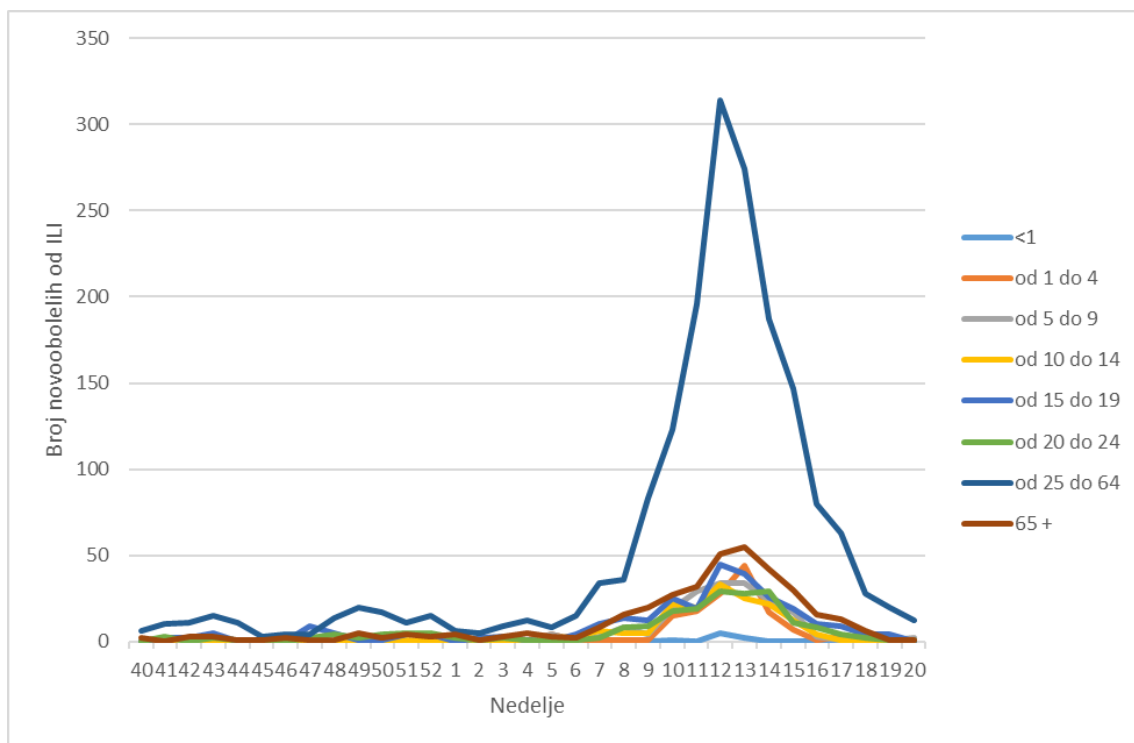
Grafik 9. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2012-2013.

Na Grafiku 10 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2013-2014. Najveći broj novoobolelih je registrovan između 9-e i 16-e kalendarske nedelje. Pik obolevanja je bio u 12-oj nedelji.



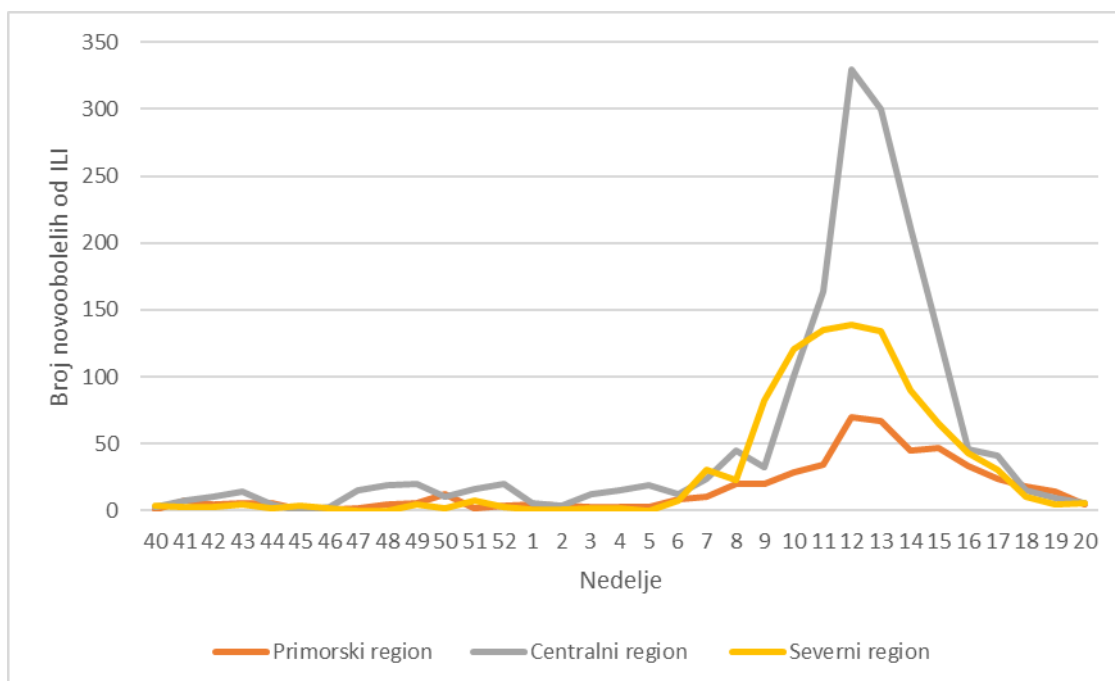
Grafik 10. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2013-2014.

U sezoni 2013-2014. obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po dobnim grupama prikazano je na Grafiku 11. Najveći broj novoobolelih je pripadao uzrasnoj grupi od 25-64 godine.



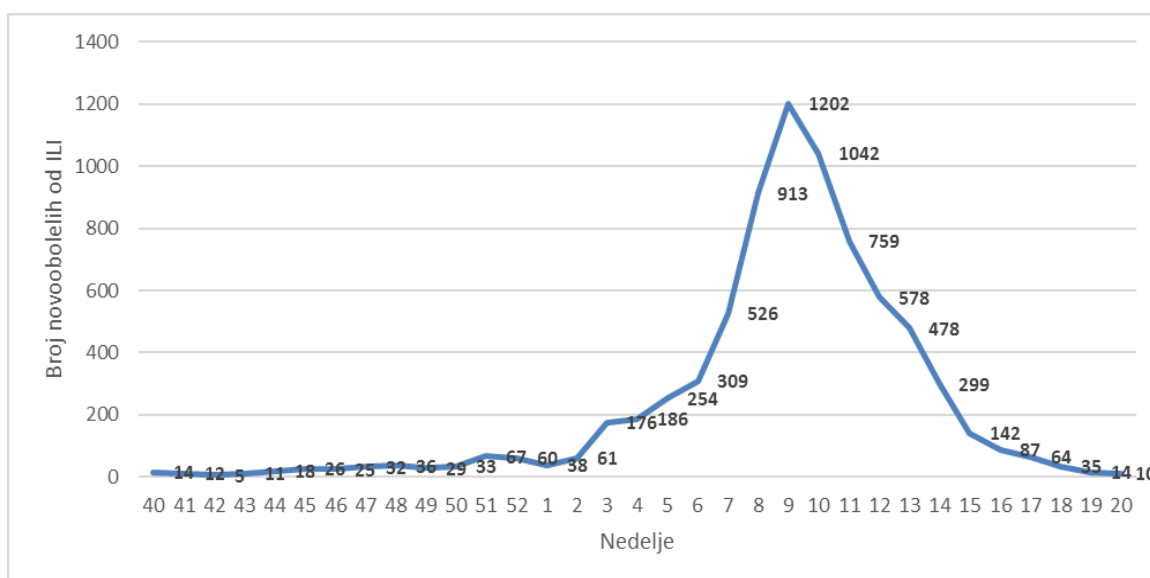
Grafik 11. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po dobnim grupama za sezonu 2013-2014.

Na Grafiku 12 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2013-2014. Najveći broj novoobolelih registrovan je u Centralnom regionu, a najmanji broj u Severnom regionu.



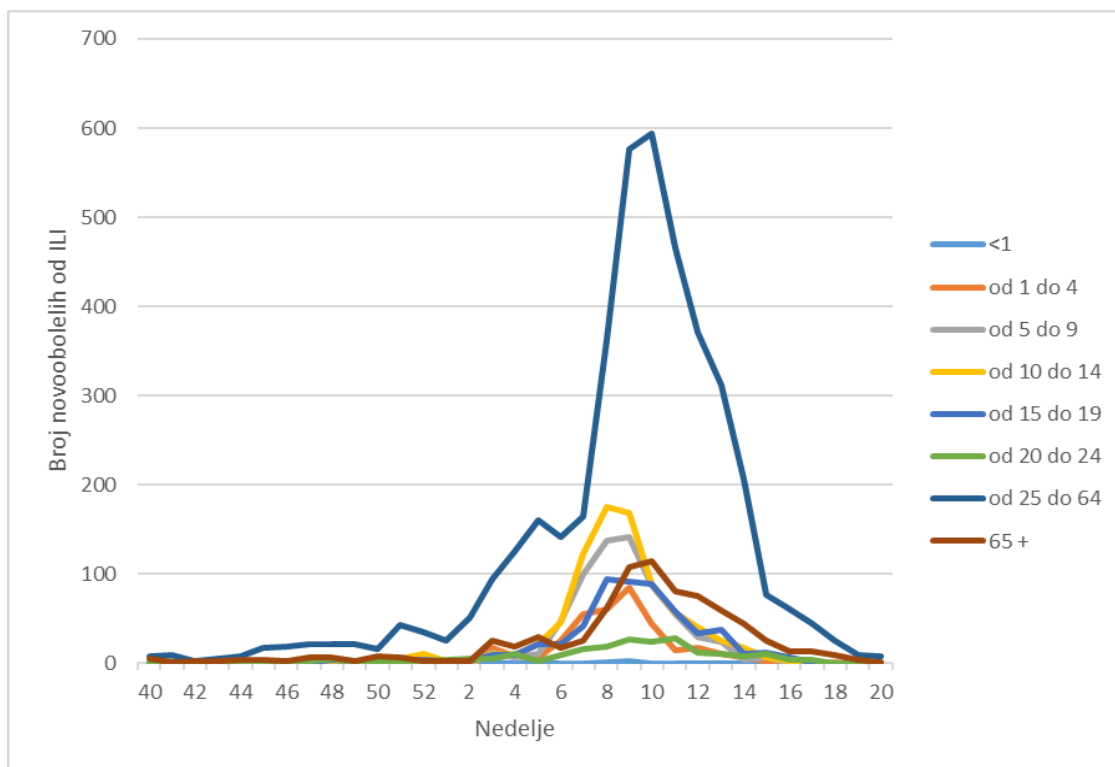
Grafik 12. Obolevanje od bolesi koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2013-2014.

Na Grafiku 13 prikazano je obolevanje od bolesi koja liči na grip (ILI) u sezoni 2014-2015. po nedeljama. Uočava se da je najveći broj novoobolelih prijavljen između 3-e i 15-e nedelje, sa pikom obolevanja u 9-oj kalendarskoj nedelji.



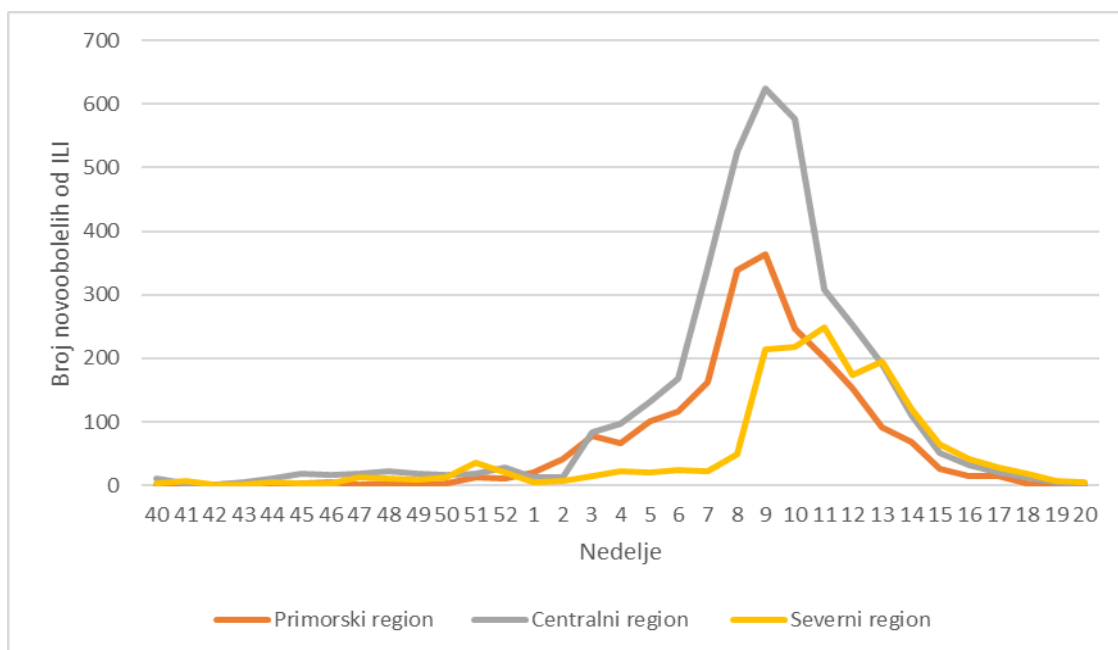
Grafik 13. Obolevanje od bolesi koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2014-2015.

Na Grafiku 14 predstavljeno je obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2014-2015. Najveći broj novoobolelih je pripadao uzrasnoj grupi od 25-64 godine.



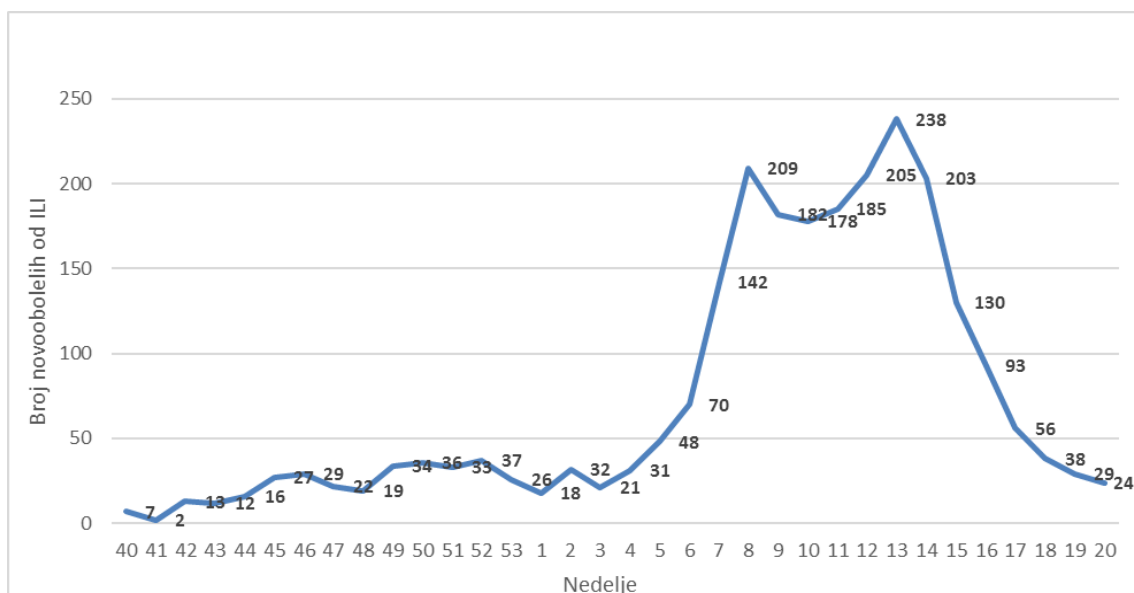
Grafik 14. Obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2014-2015.

Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2014-2015. prikazano je na Grafiku 15. U Centralnom regionu je registrovan najveći broj novoobolelih a u Severnom regionu najmanji.



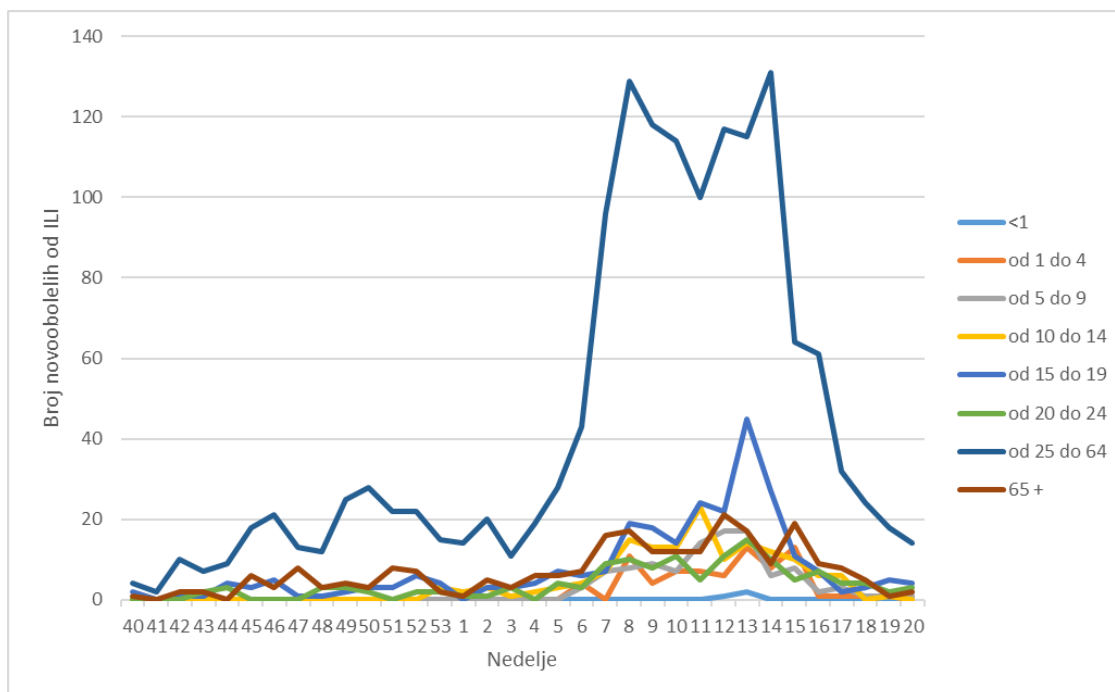
Grafik 15. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2014-2015.

Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2015-2016. prikazano je na Grafiku 16. U posmatranoj sezoni registrovana su dva pika: u 8-oj i 13-oj nedelji. Najveći broj registrovanih novoobolelih je između 6-e i 16-e nedelje.



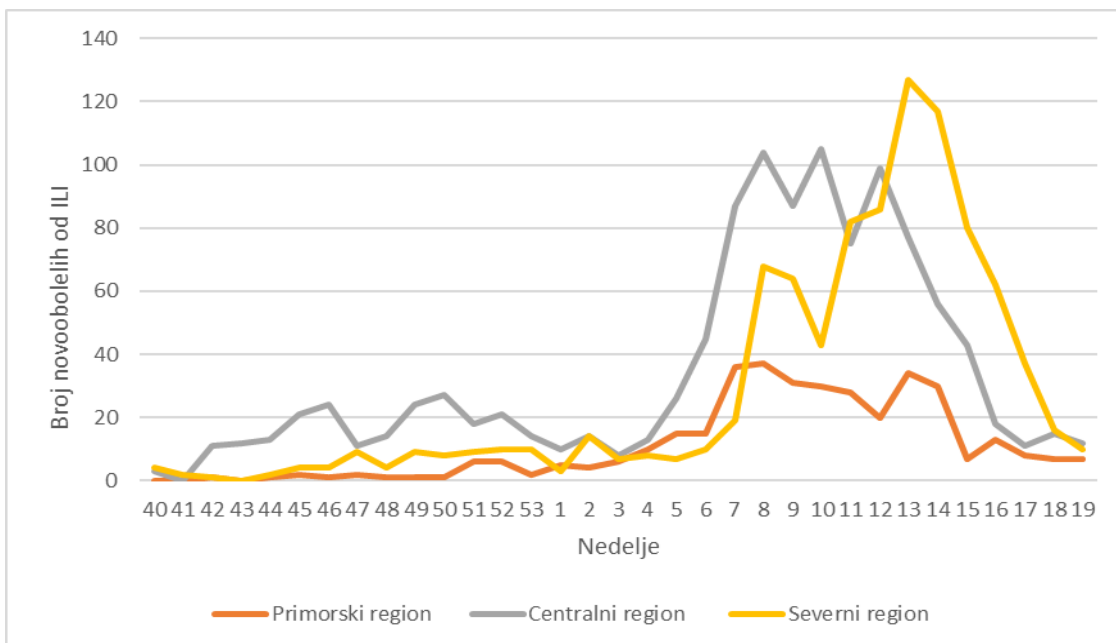
Grafik 16. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2015-2016.

Na Grafiku 17 prikazano je obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2015-2016. U uzrasnoj grupi od 24-64 godine je prijavljen najveći broj novoobolelih.



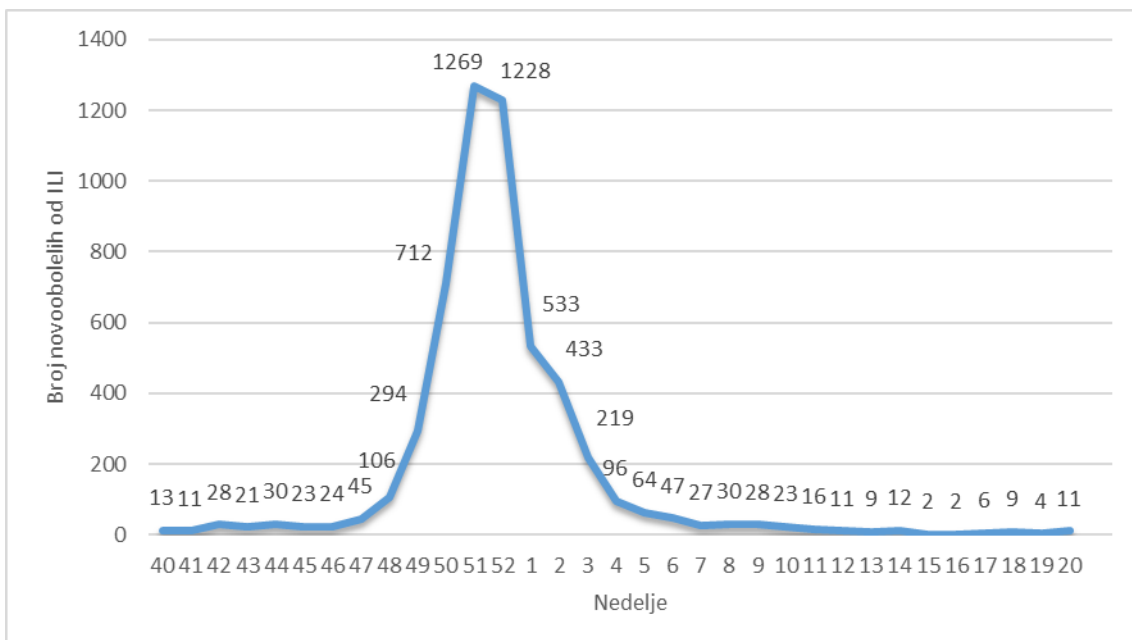
Grafik 17. Obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2015-2016.

U Severnom regionu je prijavljen najveći broj novoobolelih od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2015-2016., a u Primorskom regionu najmanji, što je prikazano na Grafiku 18.



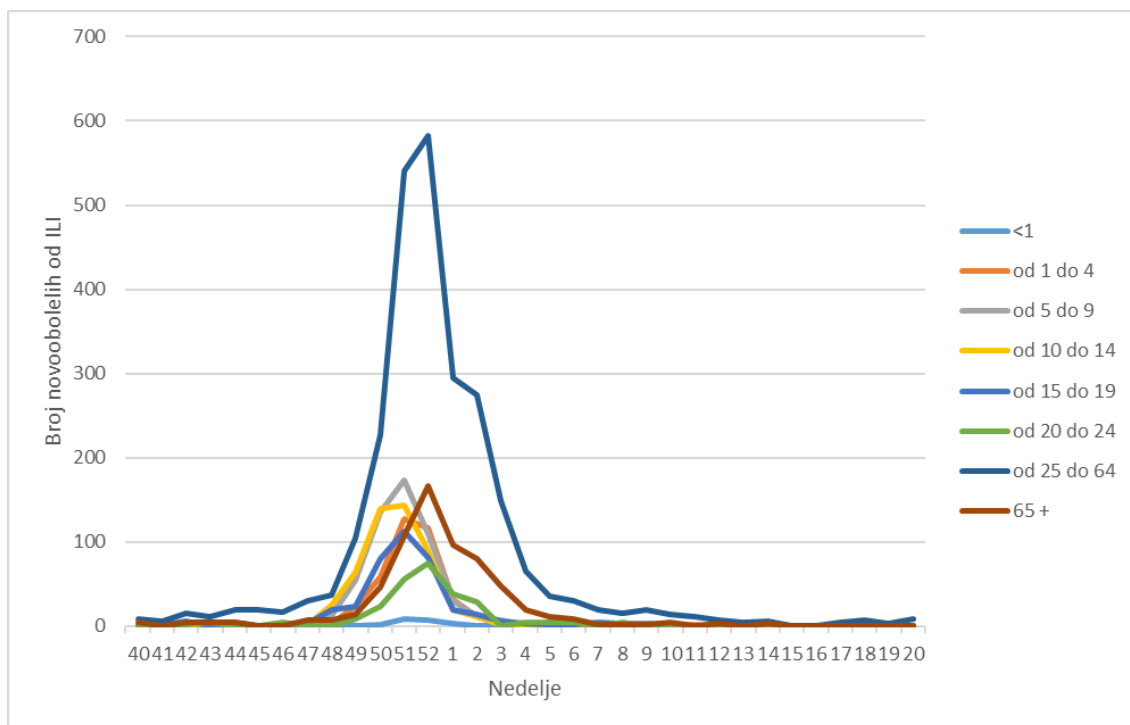
Grafik 18. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2015-2016.

Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po nedeljama za sezonu 2016-2017. predstavljeno ja na Grafiku 19. Tokom posmatranog perioda najveći broj novoobolelih je registrovan između 48-e i 4-e nedelje, sa pikom obolevanja u 51-oj nedelji.



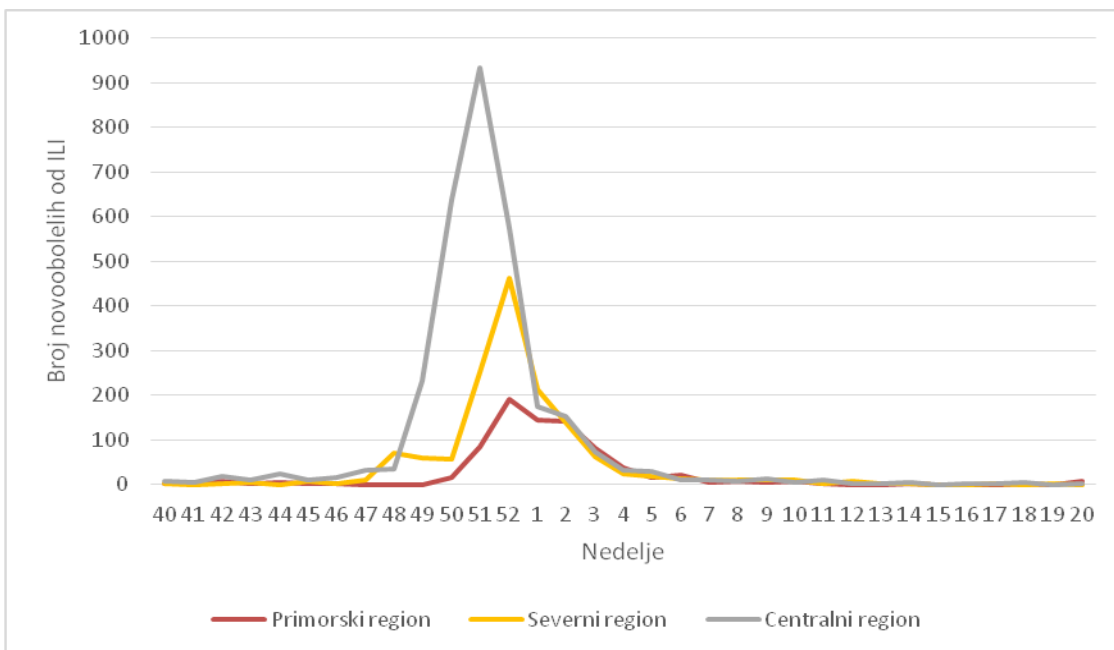
Grafik 19. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po sedmicama za sezonu 2016-2017.

Na Grafiku 20 prikazano je obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2016-2017. Najveći broj novoobolelih je pripadao uzrasnoj grupi od 25 do 64 godine.



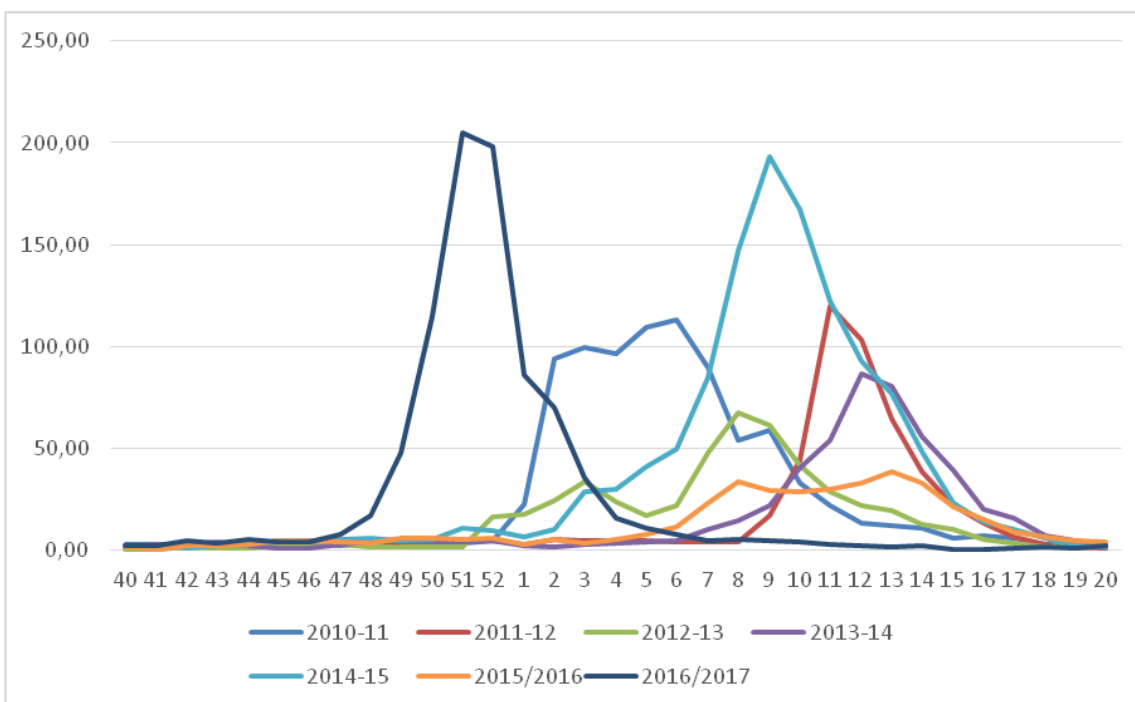
Grafik 20. Obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za sezonu 2016-2017.

Na Grafiku 21 prikazano je obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2016-2017. U Centralnom regionu je prijavljen najveći broj novoobolelih a u Primorskom regionu najmanji.



Grafik 21. Obolevanje od bolesti koja liči na grip (ILI) po regionima za sezonu 2016-2017.

Na Grafiku 22 prikazane su incidencije od bolesti koja liči na grip po sezonama. Najviša incidencija je registrovana tokom sezone 2016-2017., najniža tokom sezone 2015-2016.



Grafik 22. Incidencije bolesti koja liči na grip (ILI) po sezonama u periodu od 2010-2017.

U Tabeli 2 i Tabeli 3 prikazani su rezultati za obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) za period od 2010-2017. godine. U sezoni 2010-2011. najviše uzrasno specifične stope su registrovane u dobnim grupama 5-9 godina i 10-14 godina. U sezoni 2011-2012. najviše uzrasno specifične stope su registrovane u uzrasnim grupama 1-4 godina i 5-9 godina. Tokom sezone 2012-2013. najviše uzrasno specifične stope su registrovane u dobnim grupama 10-14 godina i 5-9 godina. U sezoni 2013-2014. najviše uzrasno specifične stope su registrovane u dobnim grupama 15-19 godina i 25-64 godine. Najviše uzrasno specifične stope koje su registrovane tokom sezone 2014-2015. su pripadale dobnim grupama 10-14 godina i 5-9 godina. Dobne grupe od 15-19 godina i 10-14 godina su imale najveće uzrasno specifične stope u sezoni 2015-2016. Tokom sezone 2016-2017. najviše uzrasno specifične stope su registrovane u uzrasnim grupama 5-9 godina i 1-4 godine.

Tabela 2. Obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) – uzrasno specifične stope, za period 2010-2014.

Uzrasne grupe	Sezona 2010-2011 N (%)	Uzrasno specifične stope 2010-2011	Sezona 2011-2012 N (%)	Uzrasno specifične stope 2011-2012	Sezona 2012-2013 N (%)	Uzrasno specifične stope 2012-2013	Sezona 2013-2014 N (%)	Uzrasno specifične stope 2013-2014
<1	32 (0,58)	402,01	17 (0,54)	222,56	3 (0,1)	40,32	11 (0,35)	143,59
od 1 do 4	302 (5,47)	976,48	374 (11,97)	1198,79	157 (5,14)	503,16	146 (4,63)	477,14
od 5 do 9	571 (10,34)	1458,01	414 (13,25)	1082,81	345 (11,29)	922,23	187 (5,93)	503,65
od 10 do 14	519 (9,4)	1234,76	361 (11,55)	873,39	411 (13,45)	1001,50	166 (5,27)	408,16
od 15 do 19	452 (8,19)	1023,59	254 (8,13)	577,19	269 (8,81)	616,03	280 (8,89)	649,74
od 20 do 24	490 (8,87)	1134,27	126 (4,03)	296,69	230 (7,53)	552,77	204 (6,47)	498,48
od 25 do 64	2819 (51,05)	848,12	1337 (42,78)	398,62	1471 (48,15)	435,88	1793 (56,9)	528,83
65 +	337 (6,1)	423,35	242 (7,74)	303,29	169 (5,53)	209,29	364 (11,55)	443,48
Ukupno	5522 (100)	891,47	3125 (100)	503,97	3055 (100)	492,27	3151 (100)	507,24

Tabela 3. Obolevanje po dobnim grupama od bolesti koja liči na grip (ILI) – uzrasno specifične stope, za period 2014-2017.

Uzrasne grupe	Sezona 2014-2015 N (%)	Uzrasno specifične stope 2014-2015	Sezona 2015-2016 N (%)	Uzrasno specifične stope 2015-2016	Sezona 2016-2017 N (%)	Uzrasno specifične stope 2016-2017
<1	6 (0,08)	78,45	3 (0,12)	37,64	24 (0,45)	301,13
od 1 do 4	358 (4,75)	1192,26	77 (3,15)	264,81	392 (7,28)	1350,89
od 5 do 9	681 (9,03)	1816,24	104 (4,25)	272,83	549 (10,19)	1435,67
od 10 do 14	817 (10,83)	2037,15	148 (6,05)	375,72	503 (9,34)	1307,24
od 15 do 19	568 (7,53)	1333,33	267 (10,92)	637,47	398 (7,39)	964,15
od 20 do 24	222 (2,94)	547,11	133 (5,44)	326,65	273 (5,07)	667,40
od 25 do 64	4102 (54,4)	1208,52	1476 (60,37)	435,77	2592 (48,12)	767,41
65 +	787 (10,44)	937,64	237 (9,69)	274,67	655 (12,16)	738,84
Ukupno	7541 (100)	1212,75	2445 (100)	392,99	5386 (100)	865,49

U Tabeli 4 prikazani su podaci o broju vakcinisanih osoba u Crnoj Gori u periodu 2010-2016. godine. U posmatranom periodu od 2010-2016. godine najveći broj vakcinisanih je registrovan 2010.godine, kada je činio 2,8% celokupnog stanovništva. Najveći procenat vakcinisanih zdravstvenih radnika u Crnoj Gori je zabeležen 2011. godine, kada je vakcinisano 8,3% svih zdravstvenih radnika.

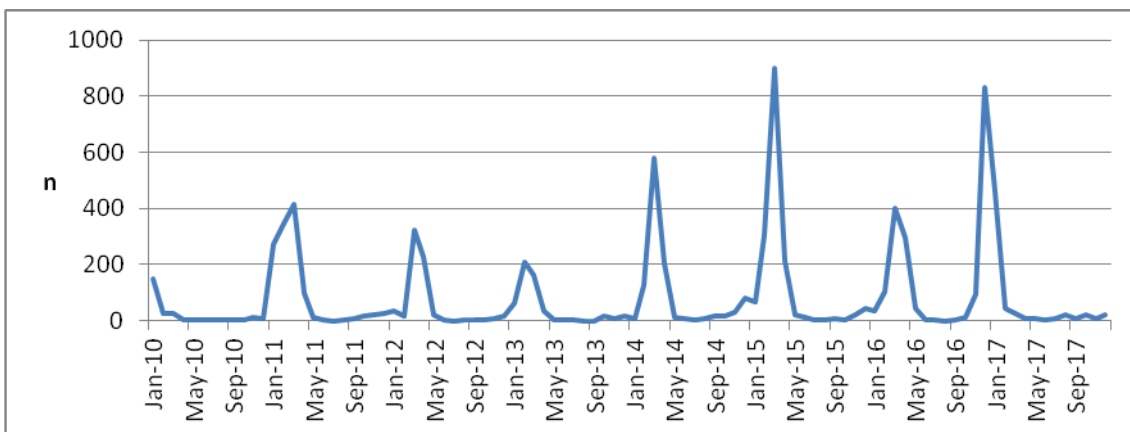
Tabela 4. Broj vakcinisanih osoba u Crnoj Gori u periodu od 2010-2016.

Godina	OBUHVAT IMUNIZACIJOM PROTIV GRIPA			
	Broj lica starijih od 65 godina	Broj zdravstvenih radnika	Ostali	Broj ukupno imunizovanih
2010	12 079	352	4 060	17 669
2011	6 885	6 636	114	135
2012	12 276	334	4 227	16 837
2013	11 773	286	3 947	16 006
2014	11 456	272	4 065	15 793
2015	11 398	346	4 008	15 652
2016	11 663	329	4 227	16 219

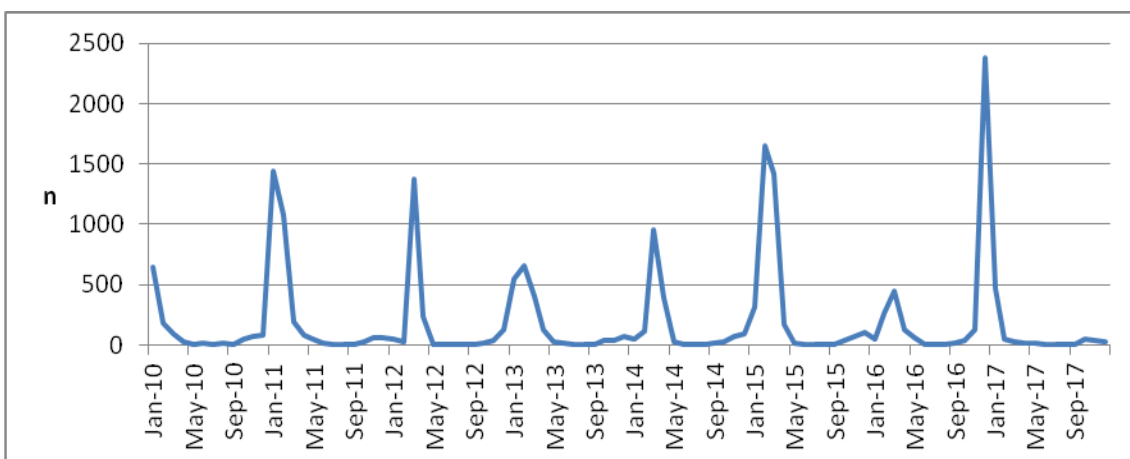
Izvor: Institut za javno zdravlje, Izveštaj o sprovedenoj imunizaciji u Crnoj Gori

Na Grafiku 23, Grafiku 24 i Grafiku 25 prikazane su učestalosti obolevanja od ILI po regionima Crne Gore (Severni, Centralni, Južni region) u periodu od 2010-2017. godine.

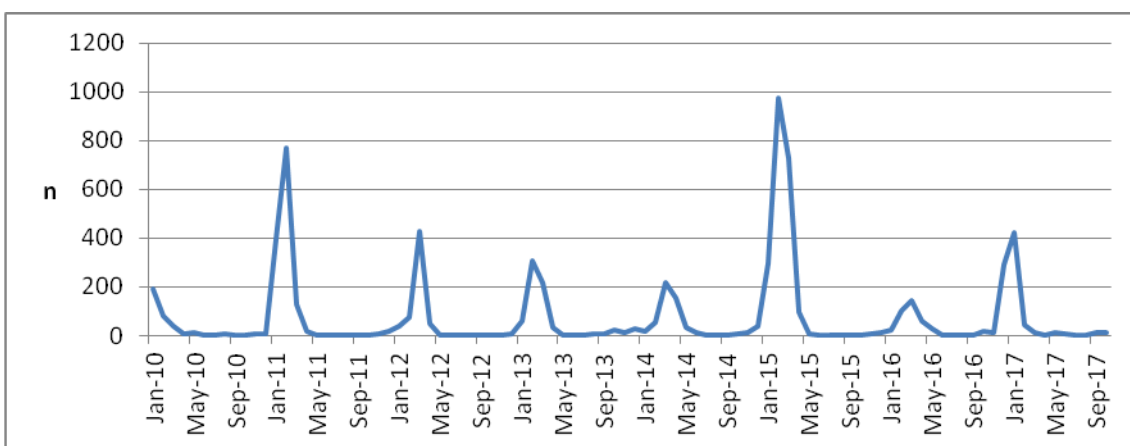
Učestalost obolevanja od ILI za period od 2010-2017. za Severni region prikazana je na Grafiku 23 i pokazuje da je najveća aktivnost zabeležena u periodu februar-mart 2015. godine, a najniža u periodu februar-mart 2013. godine. Na Grafiku 24 prikazana je učestalost obolevanja od ILI za period od 2010-2017. za Centralni region i najveća aktivnost zabeležena u periodu od novembra 2016. godine, do februara 2017. godine, a najniža u periodu od februara do aprila 2016.godine. Učestalost obolevanja od ILI za period od 2010-2017. za Južni region prikazana je na Grafiku 25 i najveća aktivnost zabeležena u periodu od februara do aprila 2015. godine, a najniža u periodu od februara do aprila 2016. godine.



Grafik 23. Dijagram vremenske serije učestalosti ILI u Severnom regionu Crne Gore za vremenski period 2010-2017.



Grafik 24. Dijagram vremenske serije učestalosti ILI u Centralnom regionu Crne Gore za vremenski period 2010-2017.



Grafik 25. Dijagram vremenske serije učestalosti ILI u Južnom regionu Crne Gore za vremenski period 2010-2017.

U Tabeli 5 prikazan je prosečan broj ILI slučajeva po mesecima i regionima Crne Gore u periodu od 2010-2017. godine. Najveći prosečan broj ILI slučajeva je registrovan u martu u Centralnom regionu, dok je najmanji prosečni broj registrovan u julu u Južnom regionu. Posmatrano po regionima i po mesecima najveći prosečan broj ILI slučajeva je zabeležen u Centralnom regionu.

Tabela 5. Prosečan broj ILI slučajeva po mesecima i po regionima Crne Gore.

Mesec	Region		
	Severni region	Centralni region	Južni region
1	135,4	445,0	180,4
2	147,0	499,1	301,3
3	354,4	611,1	238,5
4	136,0	145,5	52,4
5	15,4	24,0	11,9
6	4,9	7,4	3,6
7	2,0	4,1	1,9
8	4,1	5,2	2,9
9	5,5	10,6	4,5
10	11,9	36,0	8,6
11	25,4	63,8	9,0
12	130,0	366,0	57,7

U Tabeli 6 prikazan je regresioni model vremenske serije broja ILI slučajeva za Crnu Goru u periodu 2010-2017. Veća učestalost ILI slučajeva je statistički značajno povezana sa nižom temperaturom ($p < 0,001$) i nižom relativnom vlažnošću vazduha ($p < 0,001$). Posmatrajući mesece najveći je broj obolelih u martu u odnosu na ostale mesece u godini. Nije nađena statistička značajnost između obolevanja od ILI i prosečne mesečne količine padavina. Prosečno mesečno globalno sunčevo zračenje nije povezano sa obolevanjem od ILI.

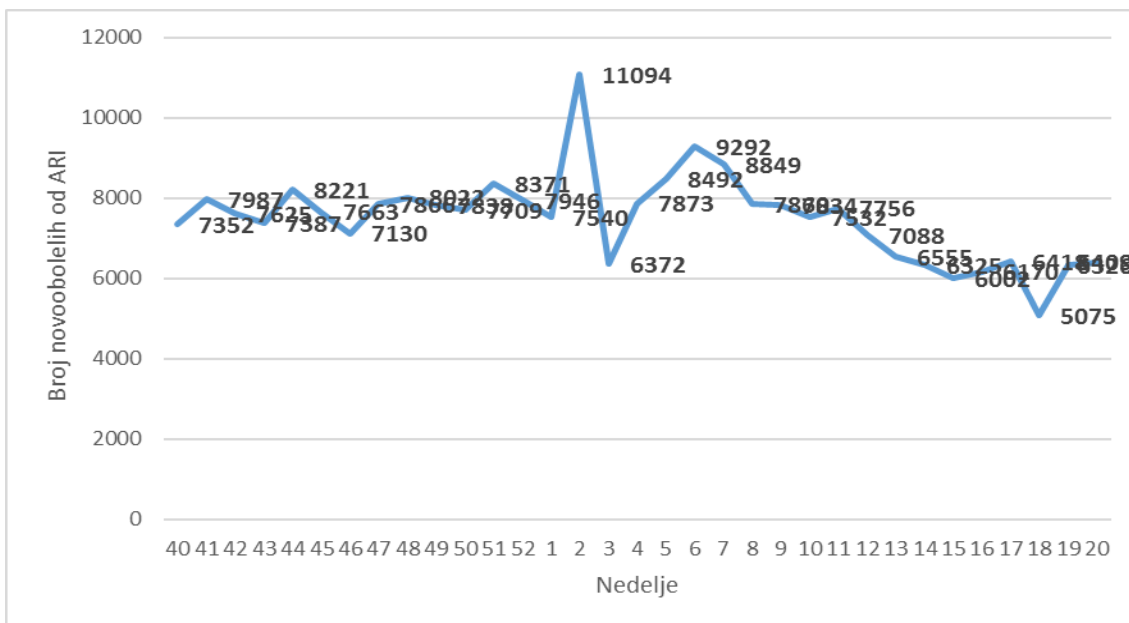
Tabela 6. Regresioni model vremenske serije broja ILI slučajeva kao zavisne varijable za Crnu Goru za period 2010-2017.

Model	B	SE	p
Konstanta	1236,6	280,3	<,000
Trend	1,4	,7	,038
Januar	121,3	110,8	,275
Februar	220,2	104,2	,035
Mart	258,6	95,2	,007
April	15,7	83,2	,850
Maj	6,1	73,7	,934
Jun	18,4	67,9	,787
Avgust	-11,4	67,1	,865
Septembar	35,1	71,3	,623
Oktobar	42,4	81,5	,604
Novembar	40,3	93,1	,666
Decembar	66,2	106,9	,537
Prosečna mesečna dnevna temperatura	-18,1	4,8	<,001
Prosečna mesečna količina padavina	6,2	4,3	,147
Prosečno mesečno globalno sunčevo zračenje	,4	,2	,052
Srednja mesečna relativna vlažnost vazduha u %	-15,1	3,1	<,000

Dependent Variable: Broj ILI slučajeva

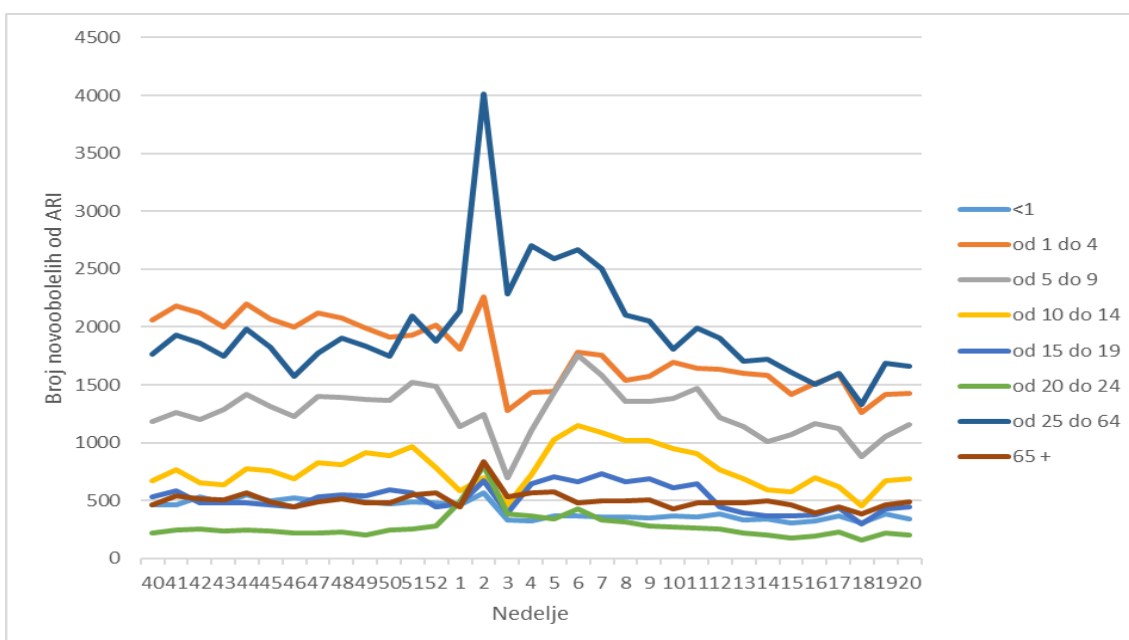
4.2 Deskriptivne karakteristike akutnih respiratornih infekcija (ARI)

Na Grafiku 26 predstavljeno je obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2010-2011. Pik obolevanja je registrovan u 2-oj nedelji. Pad obolevanja je počeo da se registruje od 12-e nedelje i trend je nastavljen do kraja sezone.



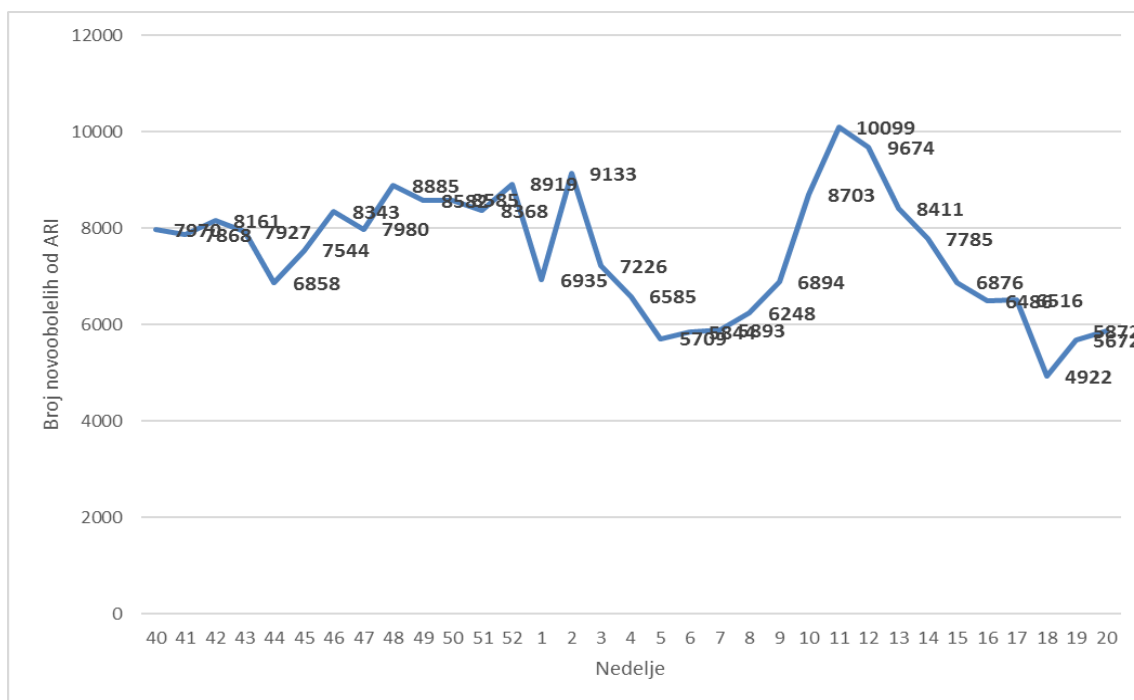
Grafik 26. Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2010-2011.

Obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2010-2011. prikazano je na Grafiku 27. Najveći broj novoobolelih je prijavljen u dobnj grupi 25 do 64 godine.



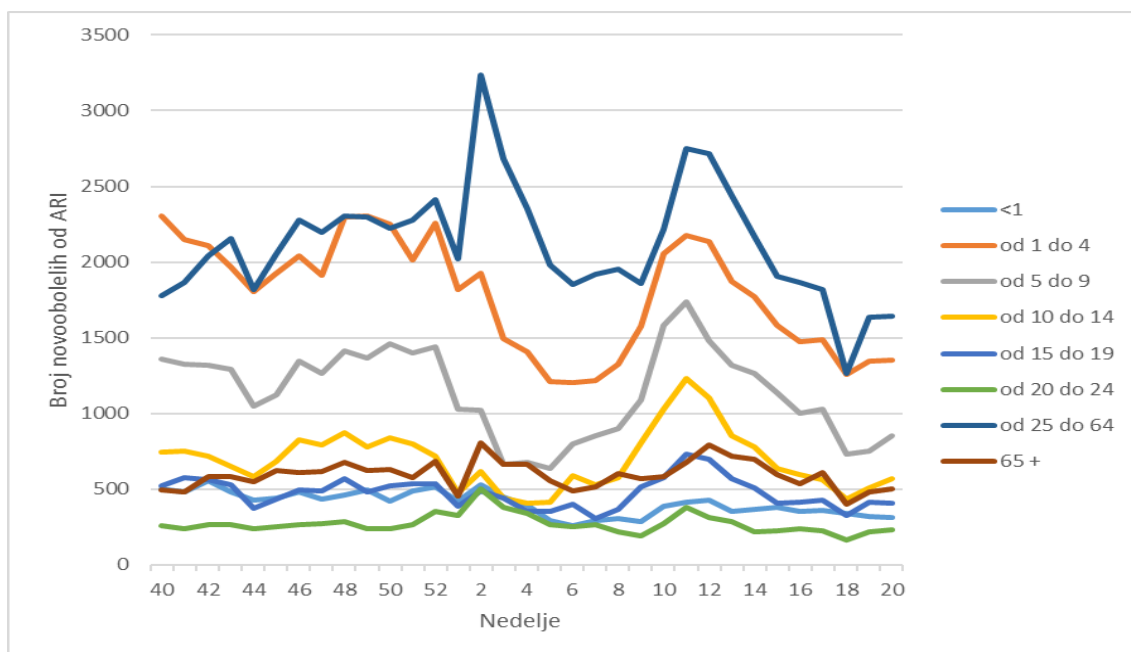
Grafik 27. Obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2010-2011.

Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2011-2012. prikazano je na Grafiku 28. U periodu od 3-e do 9-e nedelje registrovan je u obolevanju od ARI. Najveći broj novoobolelih od akutnih respiratornih infekcija (ARI) je prijavljen u 11-oj sedmici.



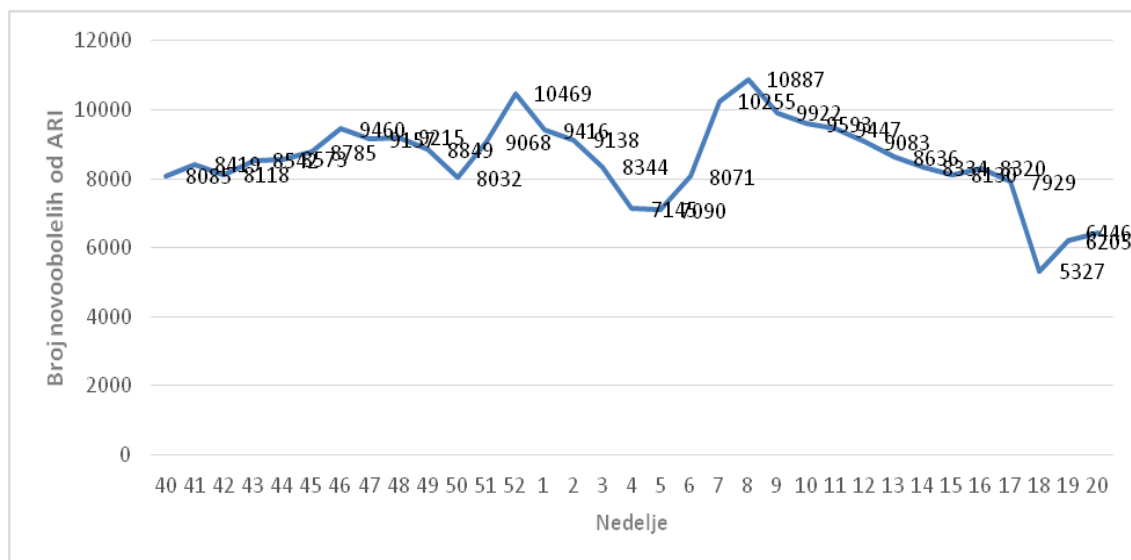
Grafik 28. Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2011-2012.

Na Grafiku 29 prikazano je obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2011-2012. Najveći broj registrovanih novoobolelih od akutnih respiratornih infekcija (ARI) pripadao je uzrasnoj grupi od 25-64 godine.



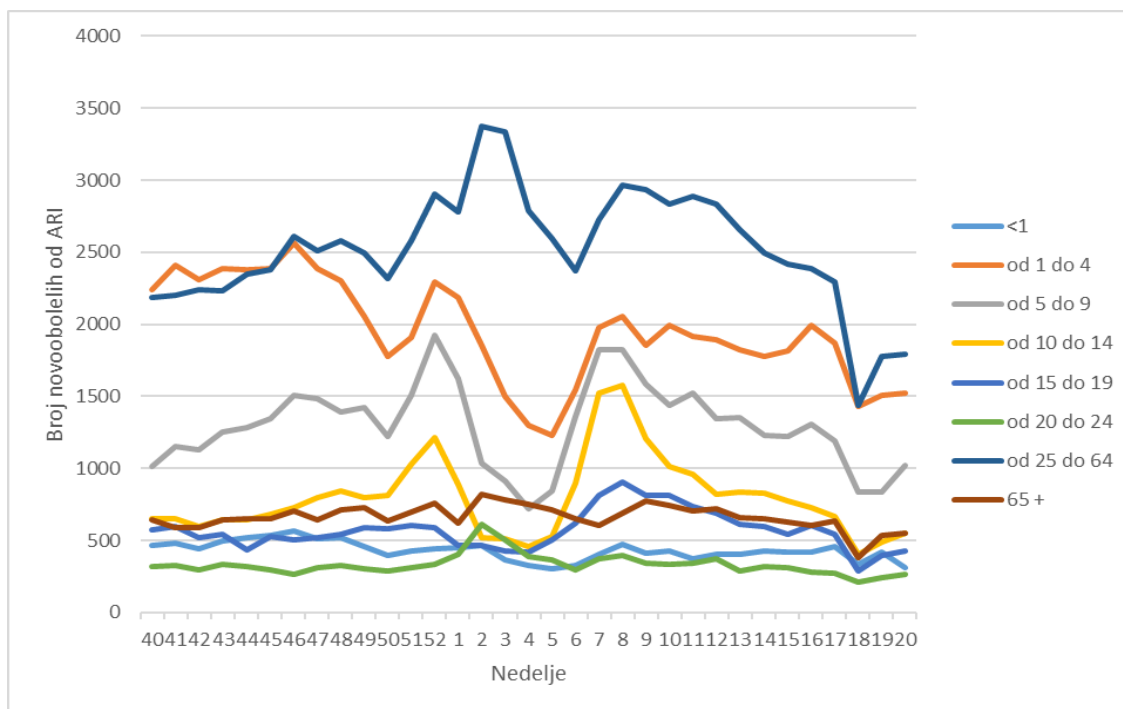
Grafik 29. Obolevanje po dobnim grupama akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2011-2012.

Na Grafiku 30 prikazano je obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po sedmicama za sezonu 2012-2013. U posmatranom periodu tokom pet nedelja (od 4-e do 5-e nedelje i od 18-e do 20-e nedelje) je registrovano ispod 8000 novoobolelih od ARI, dok je tokom ostatka sezone broj prijavljenih bio iznad te vrednosti. Dva pika u obolevanju su registrovana u 52-oj i 8-oj sedmici.



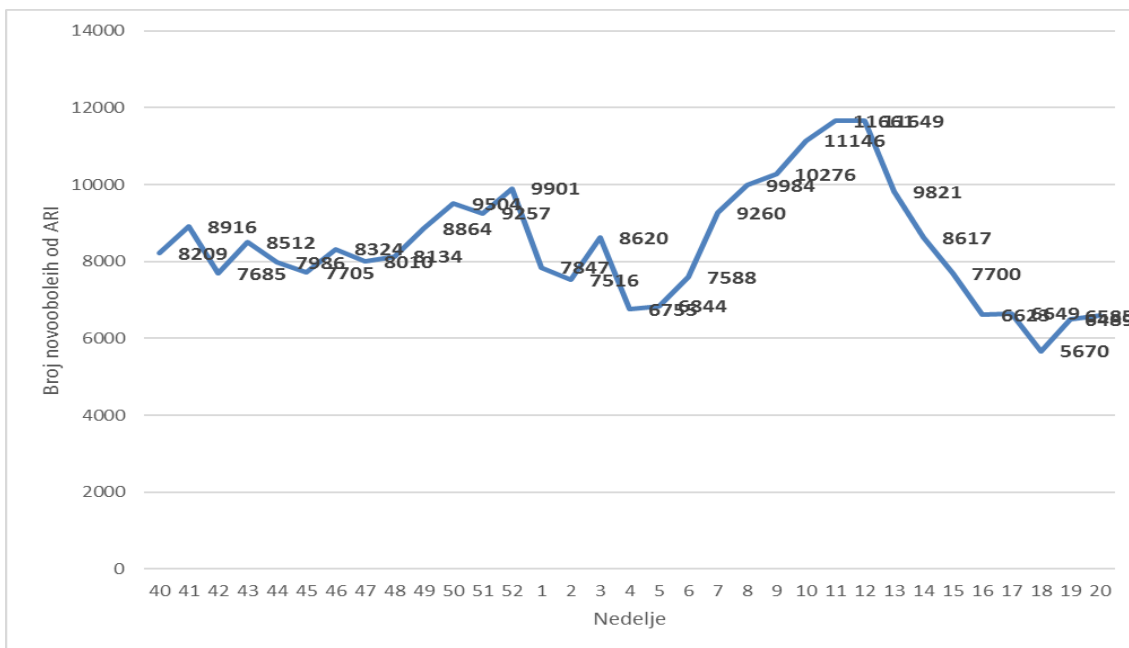
Grafik 30. Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2012-2013.

Obolevanje po dobnim grupama akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2012-2013. prikazano je na Grafiku 31. Najveći broj novoobolelih prijavljen je u dobnjoj grupi 25-64 godine.



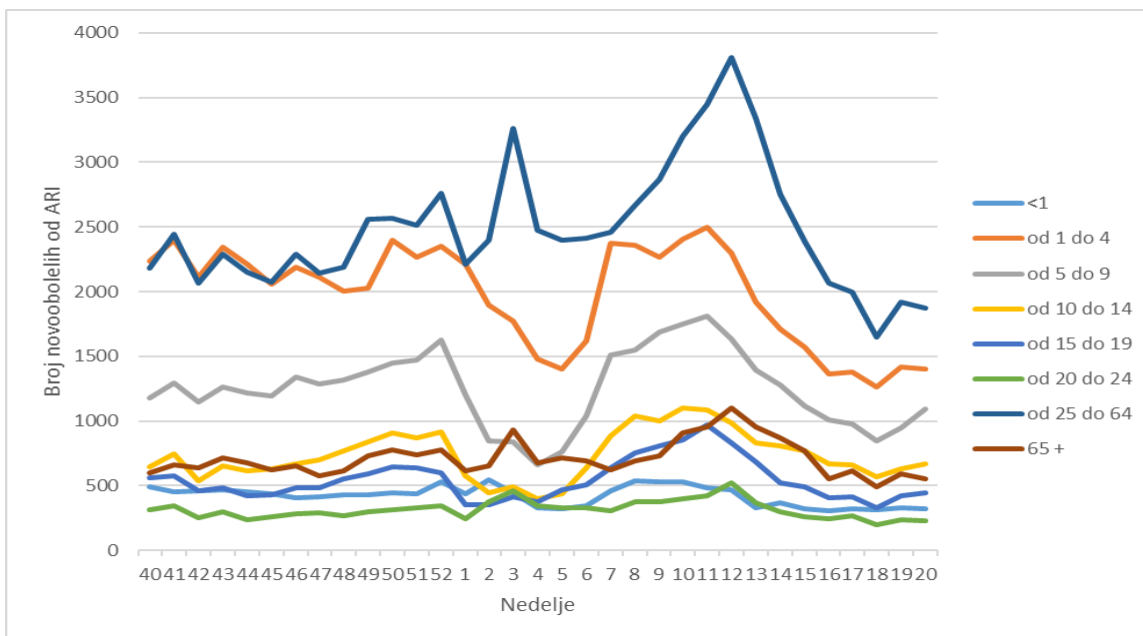
Grafik 31. Obolevanje po dobnim grupama akutnih od respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2012-2013.

Na Grafiku 32 prikazano je obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2013-2014. U 12-oj sedmici je registrovan pik obolevanja. Najveći broj novoobolelih je registrovan od 7-e do 14-e nedelje.



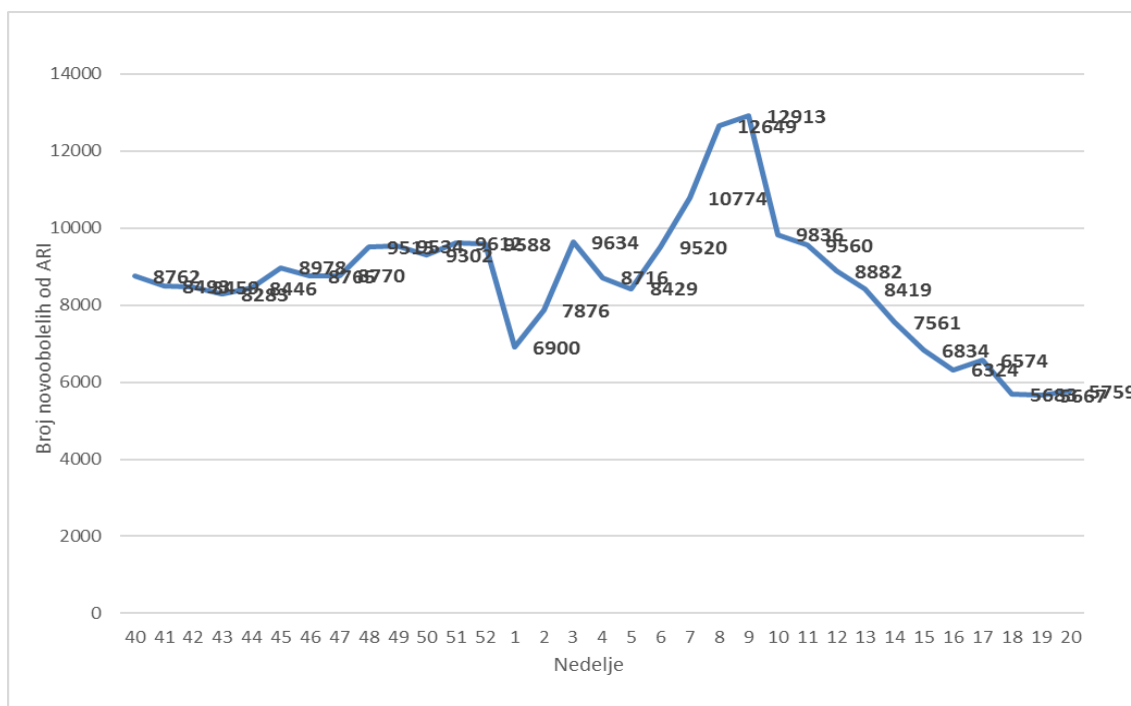
Grafik 32. Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2013-2014.

Na Grafiku 33 prikazano je obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2013-2014. Najveći broj novoobolelih pripadao je dobnjoj grupi od 25-64 godine.



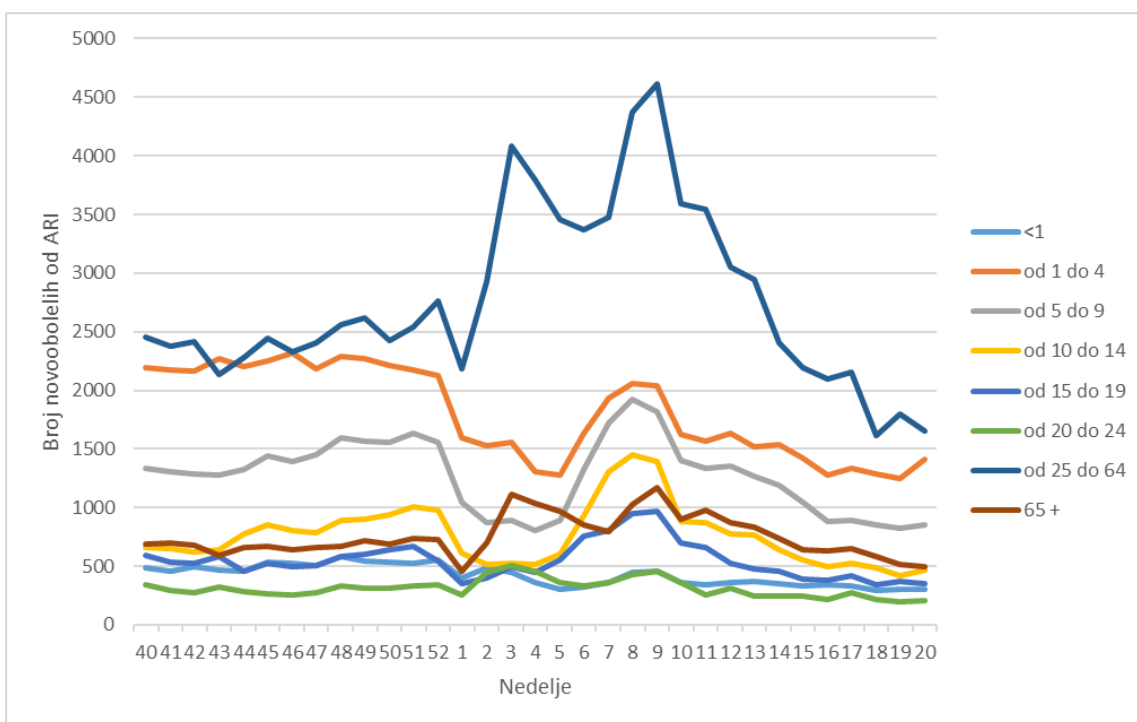
Grafik 33. Obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2013-2014.

Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2014-2015. prikazano je na Grafiku 34. Na grafiku se uočava pad obolevanja u 1-oj sedmici, dok je najveći broj novoobolelih prijavljen u 9-oj nedelji. Pad obolevanja se registruje od 10-e nedelje.



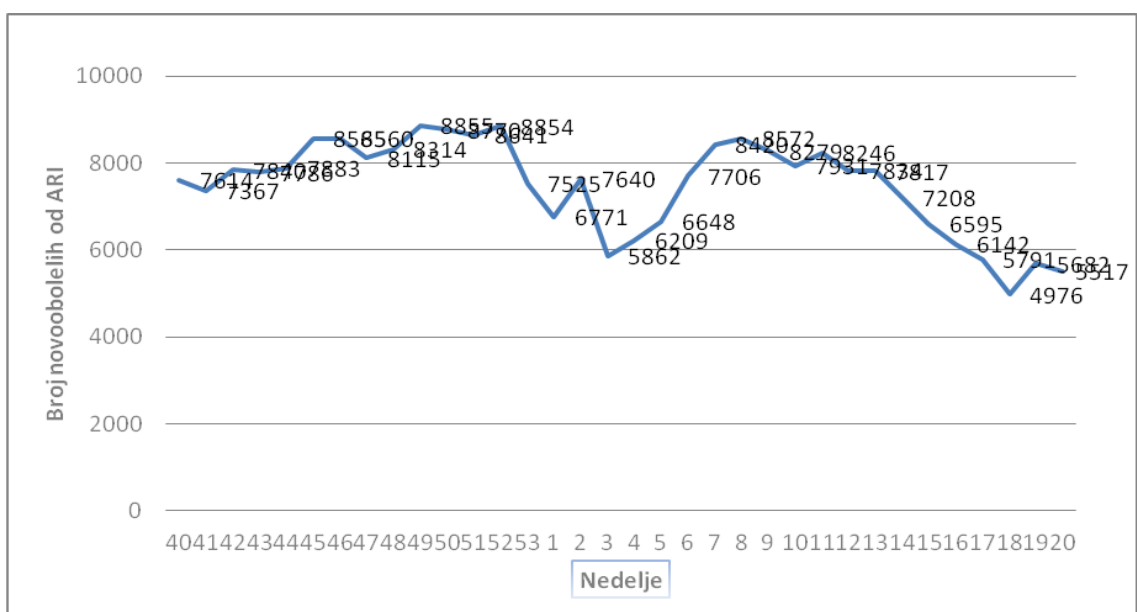
Grafik 34. Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po sedmicama za sezonu 2014-2015.

Na Grafiku 35 prikazano je obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2014-2015. Najveći broj novoobolelih pripadao je uzrasnoj grupi od 25-64 godine.



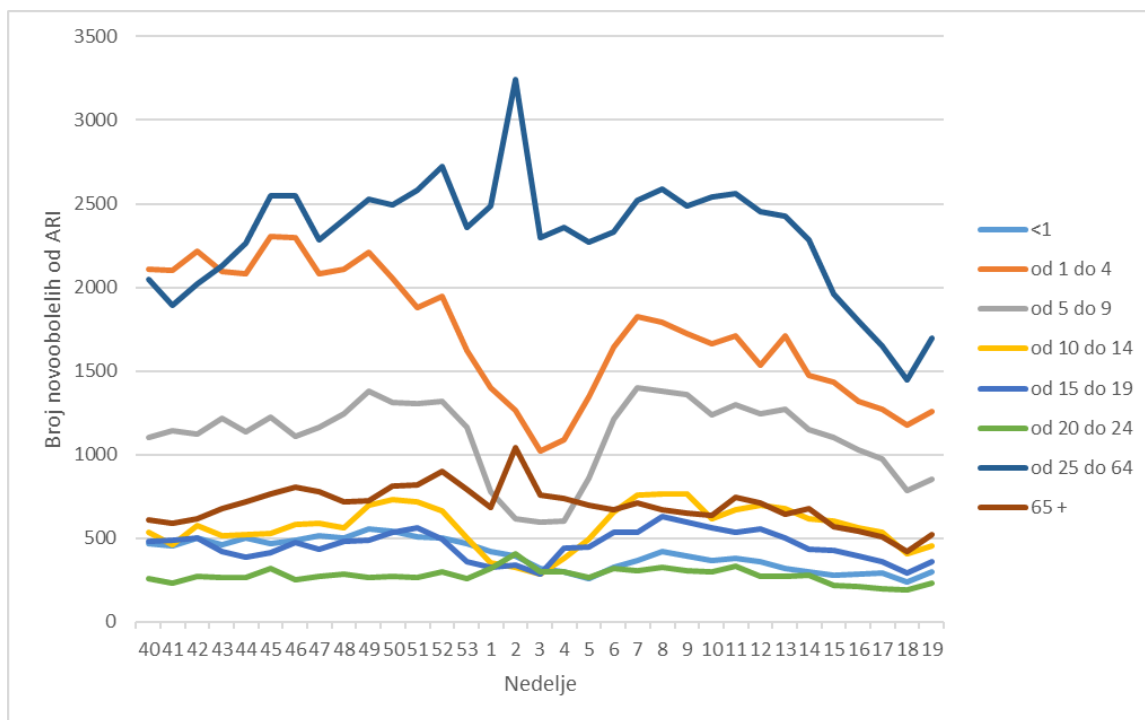
Grafik 35. Obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2014-2015.

Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2015-2016. prikazano je na Grafiku 36. Pad u obolevanju od ARI registrovan je u periodu od 53-e do 7-e nedelje.



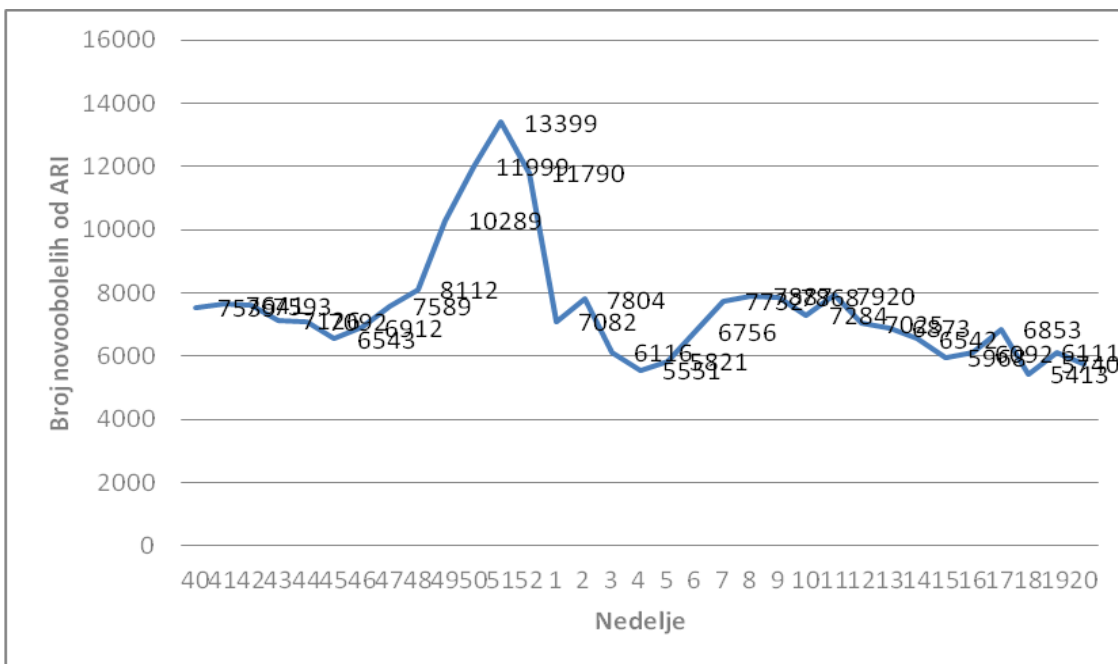
Grafik 36. Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2015-2016.

Na Grafiku 37 prikazano je obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2015-2016. Najveći broj obolelih je registrovan u dobnoj grupi od 25 do 64 godine.



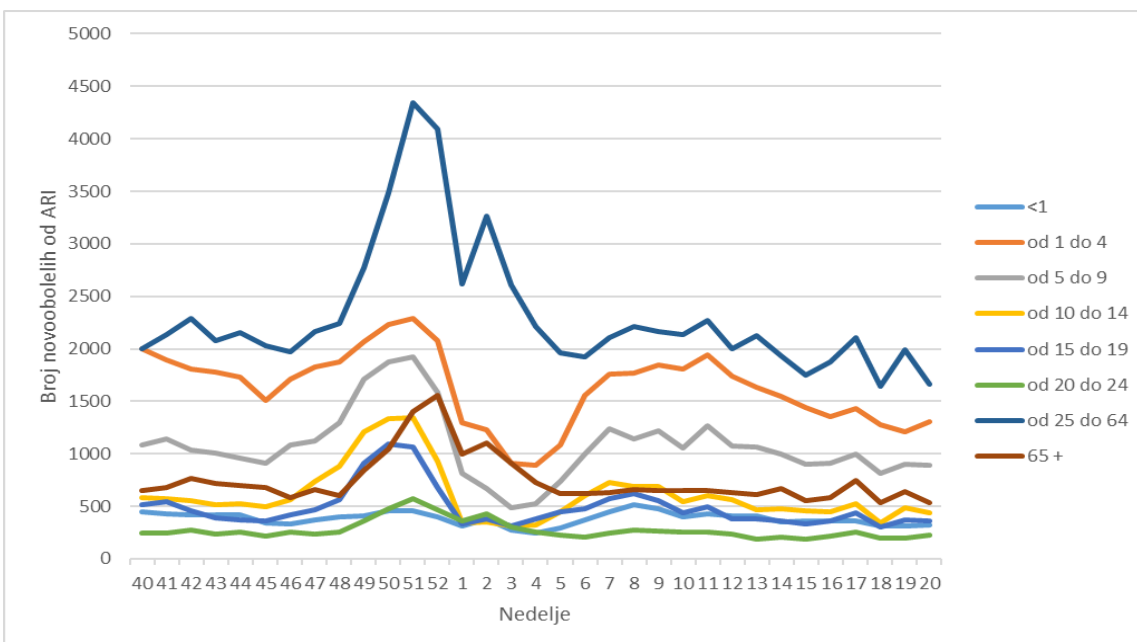
Grafik 37. Obolevanje po dobnim grupama akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2015-2016.

Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2016-2017. prikazano je na Grafiku 38. U periodu od 47-e do 52-e nedelje registrovan je najveći broj obolelih od ARI, nakon čega dolazi do smanjenja broja obolelih. Pik je zabeležen u 51-oj nedelji.



Grafik 38. Obolevanje od akutnih respiratornih infekcija (ARI) po nedeljama za sezonu 2016-2017.

Na Grafiku 39 prikazano je obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2016-2017. U dobnjoj grupi od 25-64 godine je registrovan najveći broj obolelih.



Grafik 39. Obolevanje po dobnim grupama akutnih respiratornih infekcija (ARI) za sezonu 2016-2017.

U Tabeli 7 i Tabeli 8 prikazani su rezultati obolevanja po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) za period od 2010-2017. godine. U posmatranom periodu najviše uzrasno specifične stope su registrovane u dobnjoj grupi od 1-4 godine, a slede takođe mlađe uzrasne grupe od 0-1 godine života i 5-9 godina.

Tabela 7. Obolevanje po dobnim grupama od akutnih respiratornih infekcija (ARI) – uzrasno specifične stope, za period 2010-2014.

Uzrasne grupe	Sezona 2010/2011 N (%)	Uzrasno specifične stope 2010/2011	Sezona 2011/2012 N (%)	Uzrasno specifične stope 2011/2012	Sezona 2012/2013 N (%)	Uzrasno specifične stope 2012/2013	Sezona 2013/2014 N (%)	Uzrasno specifične stope 2013/2014
<1	13780 (5,56)	173115, 58	13457 (5,44)	176173, 33	14194 (5,02)	190766, 75	13959 (5,02)	182220, 48
od 1 do 4	58368 (23,54)	188725, 24	59037 (23,8)	189233, 28	64447 (22,81)	206541, 04	65317 (23,47)	213461, 22
od 5 do 9	41790 (16,85)	106707, 86	37732 (15,2)	98687, 03	42668 (15,1)	114056, 59	41106 (14,77)	110711, 30
od 10 do 14	25532 (10,3)	60743, 47	22930 (9,27)	55476, 25	26277 (9,3)	64030, 12	24205 (8,7)	59514, 88
od 15 do 19	17157 (6,92)	38853, 22	15721 (6,35)	35724, 67	18816 (6,66)	43089, 75	17994 (6,47)	41755, 23
od 20 do 24	9260 (3,73)	21435, 43	8967 (3,62)	21114, 22	10959 (3,88)	26338, 05	10466 (3,76)	25573, 92
od 25 do 64	65507 (26,42)	19708, 35	69987 (28,28)	20866, 23	83273 (29,48)	24674, 80	81775 (29,38)	24118, 72
65 +	16585 (6,69)	20834, 77	19642 (7,94)	24616, 35	21856 (7,74)	27065, 92	23485 (8,44)	28613, 20
Ukupno	247979 (100)	40033, 71	24747 3 (100)	39909, 91	282490 (100)	45518, 82	278307 (100)	44801, 01

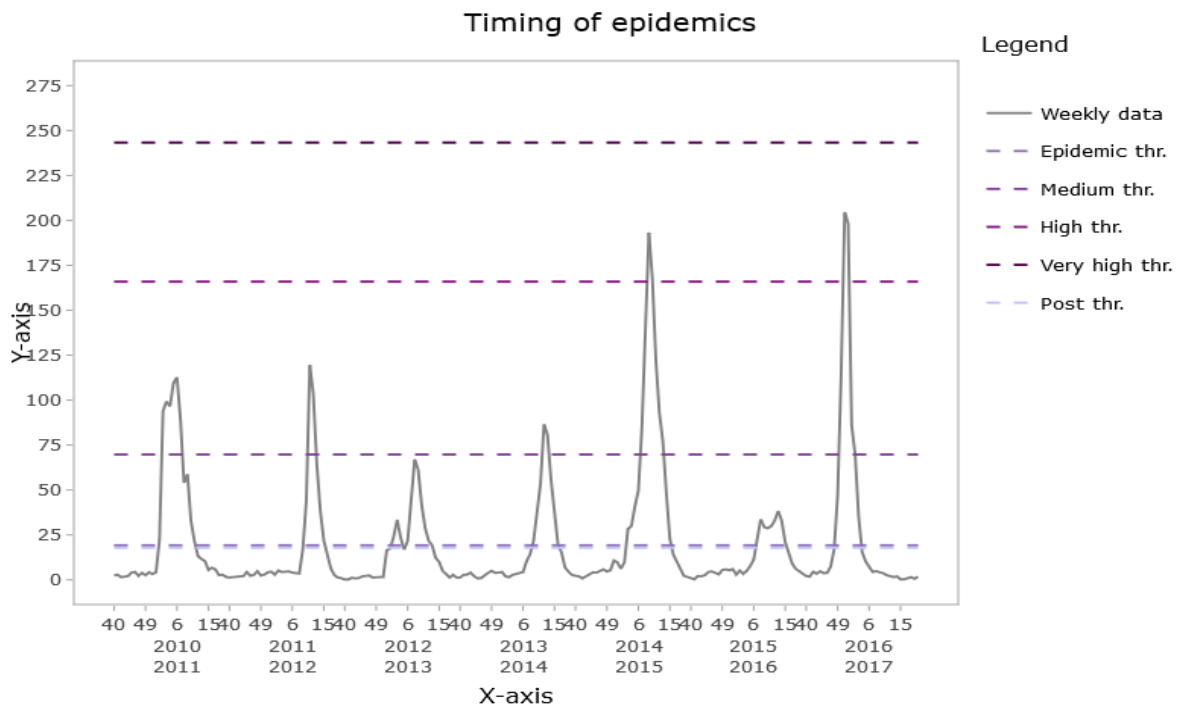
Tabela 8. Obolevanje po dobnim grupama akutnih respiratornih infekcija (ARI) – uzrasno specifične stope, za period 2014-2017.

Uzrasne grupe	Sezona 2014/2015 N (%)	Uzrasno specifične stope 2014/2015	Sezona 2015/2016 N (%)	Uzrasno specifične stope 2015/2016	Sezona 2016/2017 N (%)	Uzrasno specifične stope 2016/2017
<1	13945 (4,89)	182335, 25	13574 (5,33)	170313, 68	12625 (5,09)	158406, 52
od 1 do 4	59629 (20,92)	198584, 61	58028 (22,8)	199566, 67	53853 (21,71)	185584, 81
od 5 do 9	41922 (14,71)	111806, 91	37565 (14,76)	98546, 66	35433 (14,28)	92659, 52
od 10 do 14	25240 (8,86)	62934 ,80	19256 (7,57)	48884, 26	20066 (8,09)	52149, 28
od 15 do 19	18054 (6,33)	42380, 28	15491 (6,09)	36985, 48	16140 (6,51)	39098, 84
od 20 do 24	10344 (3,63)	25492, 27	9358 (3,68)	22983, 59	9047 (3,65)	22117, 10
od 25 do 64	91078 (31,96)	26833, 11	77870 (30,59)	22989, 90	76316 (30,76)	22594, 67
65 +	24805 (8,7)	29552, 98	23393 (9,19)	27111, 00	24582 (9,91)	27728, 65
Ukupno	285017 (100)	45836, 67	254535 (100)	40911, 70	248062 (100)	39861, 87

4.3 Primena MEM (Moving Epidemic Method) metoda u analizi

Istorijska ILI vremenska serija korišćena u ovom istraživanju prikazana je na Grafiku 40 i pokazuje da je najveća aktivnost zabeležena u sezoni 2016-2017., a najniža u sezoni 2015-2016. Epidemijski periodi modelirani od strane MEM-a za svaku sezonu prikazani su na Grafiku 41. Epidemijski pragovi, pikovi i nivoi intenziteta u periodu od 2010-2011. do 2016-2017. su prikazani u Tabeli 9. U sezoni 2014-2015. epidemijski prag je bio najniži (10,83), dok su se u drugim sezonama kretali u rasponu od 18,01 do 18,87. Nivoi intenziteta su bili niski u sezonama 2012-2013. i 2015-2016., veoma visoki u sezonama 2014-2015. i 2016-2017., a umereni u sezonama 2010-2011., 2011-2012. i 2013-2014. Pre-epidemijski prag na 100 000 stanovnika za ILI izračunat za ciljnu sezonu 2016-2017. iznosio je 19,23, dok je postepidemijski prag na 100 000 stanovnika bio 17,87. U posmatranoj sezoni 2016-2017., primenom MEM-a, identifikovan je

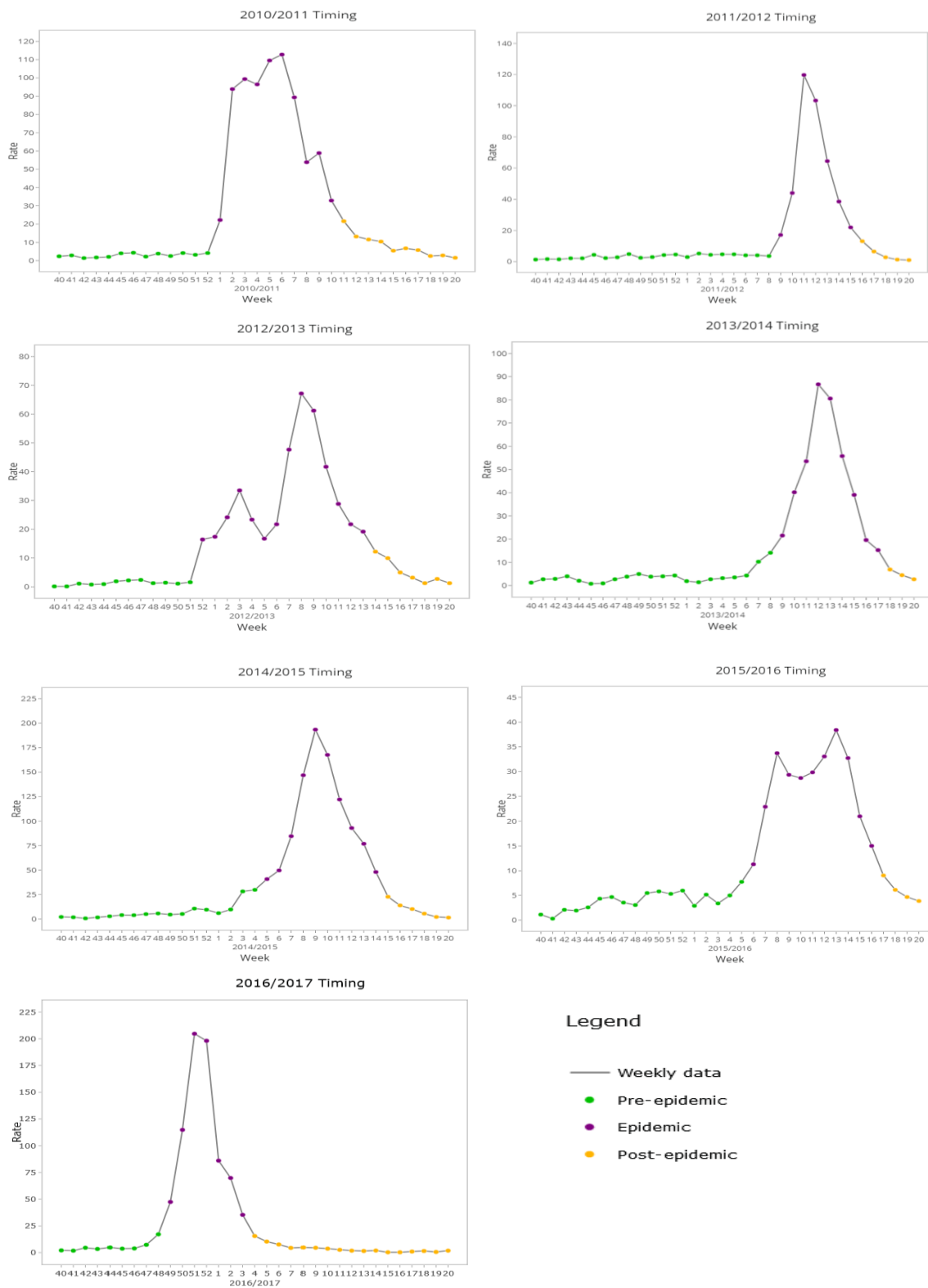
epidemijski period od 7 nedelja. Upotrebom MEM-a, kao upozoravajuća tj. alert nedelja (prva nedelja u sezoni 2016-2017. sa stopom incidencije iznad pre-epidemijskog praga) je označena 49-a kalendarska nedelja. Nisu nađena lažna upozorenja.



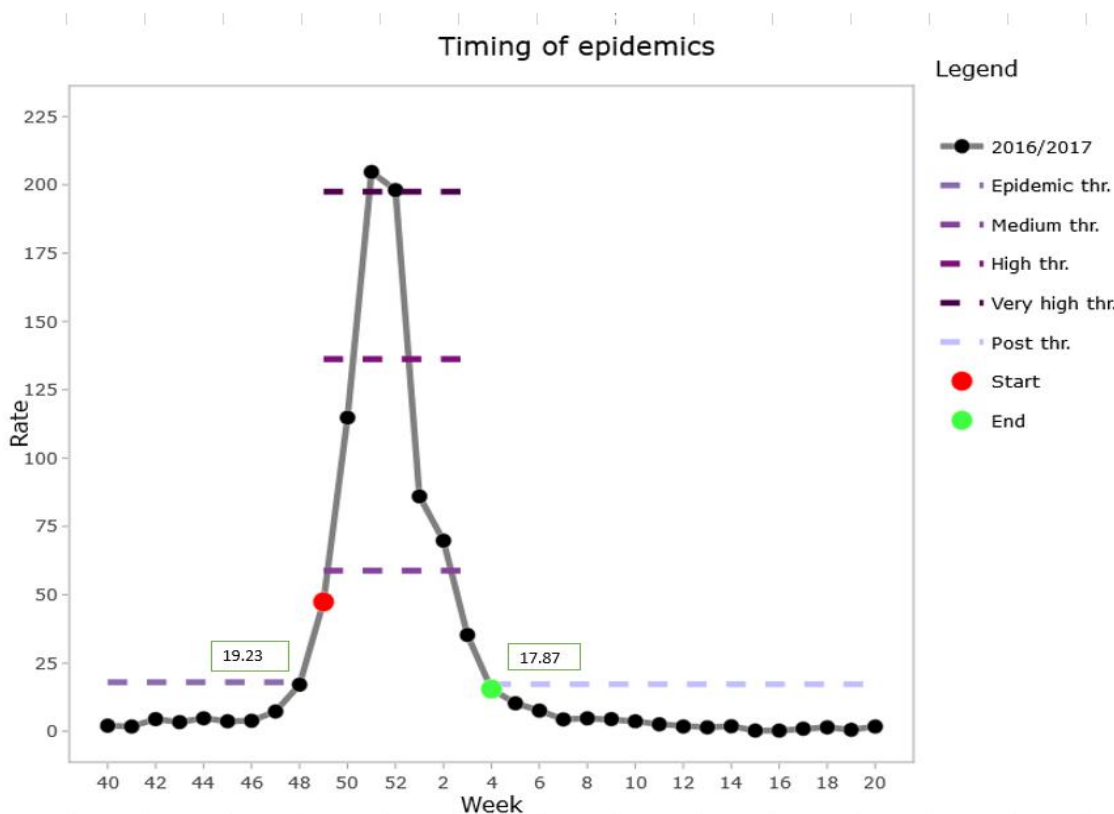
Grafik 40. Vremenske serije bolesti koja liči na grip (ILI) za Crnu Goru, epidemijski periodi modelirani od MEM-a (primenjena Web Aplikacija MEM)

Tabela 9. Epidemijski pragovi, pikovi i nivoi intenziteta

Sezona	Pik	Pik nedelja	Epidemijski prag	Umereni intenzitet	Visoki intenzitet	Post-epidemijski prag	Vrlo visoki Intezitet	Nivo Intenziteta
2010-2011	113	6	18,87	59,80	150,67	15,51	226,68	Umereni
2011-2012	120	11	18,84	64,35	159,21	17,51	237,61	Umereni
2012-2013	67	8	18,79	68,00	166,31	17,63	246,95	Niski
2013-2014	87	12	18,17	65,16	164,49	17,58	247,68	Umereni
2014-2015	193	9	10,83	57,65	131,81	15,48	189,97	Vrlo visoki
2015-2016	38	13	18,72	73,76	161,01	17,75	227,36	Niski
2016-2017	205	51	18,01	58,80	136,23	17,27	197,50	Vrlo visoki



Grafik 41. Epidemijski periodi modelirani od strane MEM-a od sezone 2010–2011. do 2016–2017. (primenjena Web Aplikacija MEM)



Grafik 42. MEM Epidemijski prag, nivoi intenziteta i modelirana sezona bolesti koji liči na grip (ILI) za sezonu 2016-2017. za Crnu Goru (primenjena Web Aplikacija MEM).

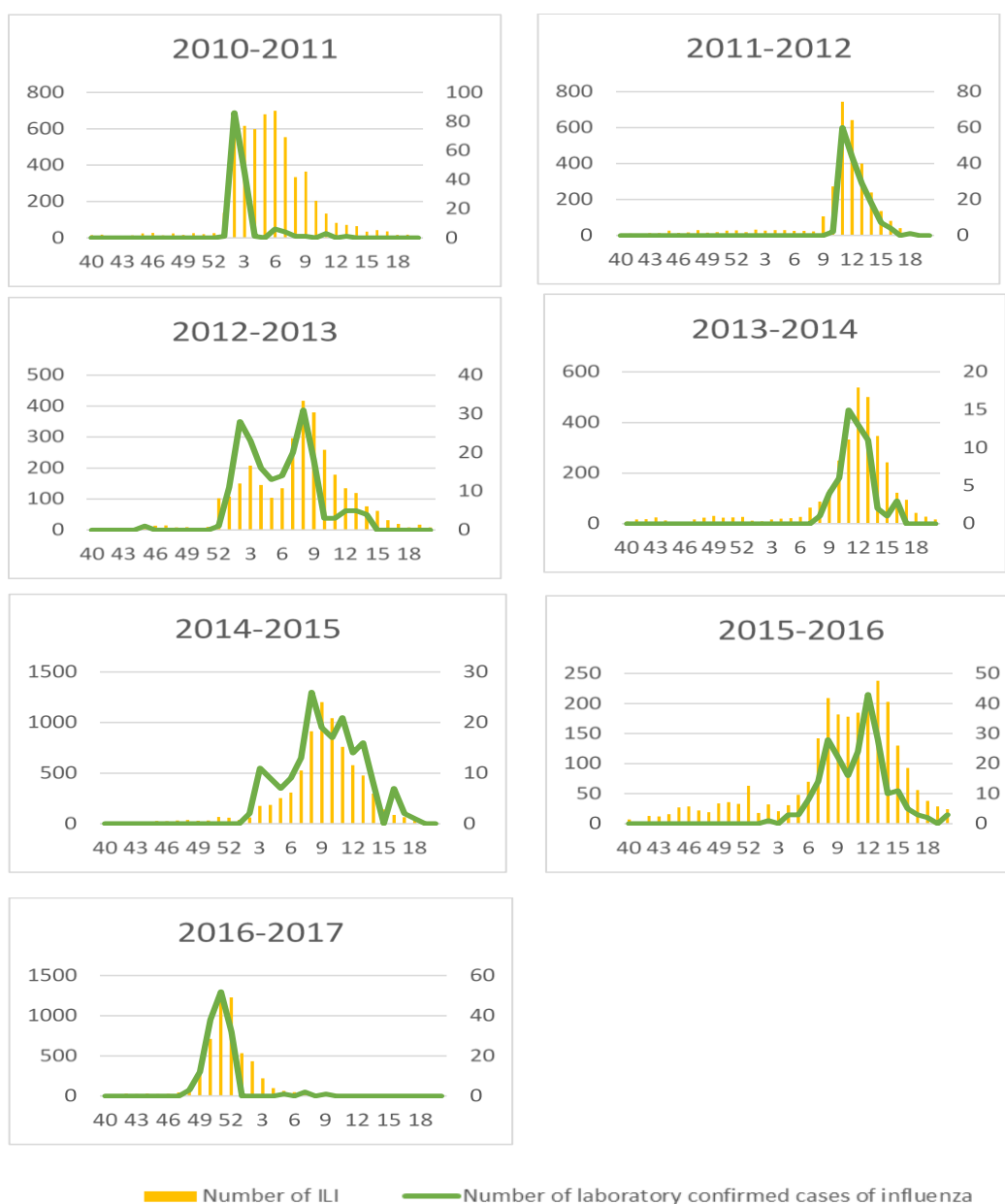
Pravovremenost za sezonu 2016-2017. je 0. Intenzitet epidemije u Crnoj Gori u sezoni 2016-2017. je bio veoma visok, sa pikom aktivnosti iznad visokog epidemijskog praga (90% CI) istorijskog epidemijskog nivoa.

Procedura unakrsne provere pokazala je odličnu prikladnost (goodness of fit) modela (Tabela 10). Senzitivnost epidemijskog praga za 2016-2017. bila je 96%, specifičnost je 99%, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) su 99% i 98% respektivno.

Tabela 10. Model prikladnosti (Model goodness of fit) na osnovu podataka koji se odnose na period od 2010-2011. do 2016-2017.

Sezona	Sensitivnost	Specifičnost	Pozitivna prediktivna vrednost	Negativna prediktivna vrednost
2010-2011	1,00	0,94	0,87	1,00
2011-2012	0,86	1,00	1,00	0,96
2012-2013	0,81	1,00	1,00	0,88
2013-2014	0,89	1,00	0,99	0,96
2014-2015	1,00	0,74	0,63	1,00
2015-2016	0,84	1,00	1,00	0,93
2016-2017	0,96	0,99	0,99	0,98
Total	0,90	0,97	0,93	0,96

Na Grafiku 43 prikazana je korelacija između nedeljnog broja konsultacija ILI i broja laboratorijskih potvrđenih slučajeva u Crnoj Gori koje su korišćene za procenu aktivnosti gripa.



Grafik 43. Broj konsultacija sa ILI i broj laboratorijskih potvrđenih slučajeva gripa po nedeljama u sezoni 2010-2017.

4.4 Teške akutne respiratorne infekcije (SARI)

Tokom tri sezone, od kako je u Crnoj Gori uspostavljen nadzor nad teškim akutnim respiratornim infekcijama (SARI), prijavljeno je 90 SARI slučajeva u skladu sa definicijom slučaja. Svi SARI slučajevi su testirani na grip sa Real-Time RT-PCR-om. Od 90 SARI slučajeva, 64 (71%) su bili pozitivni na grip.

Registровано je 53 (59%) muškaraca i 37 žena. Medijana je bila 57,50 (raspon godina od 1 do 91). U odnosu na geografsku distribuciju obolevanja 24,4% pripada južnoj regiji, 63,3% centralnoj regiji, 11,1% severnoj regiji. U većini slučajeva 71 (79%) je imalo najmanje jedno hronično oboljenje, dok je od njih 35 (49%) imalo dve ili više hroničnih bolesti. Samo 3 pacijenta su bila vakcinisana protiv gripa, a nijedan od SARI slučajeva nije bio vakcinisan sa pneumokoknom vakcinom.

Najčešći klinički simptomi ili znaci bili su kašalj (94%), zatim temperatura ≥ 38 (86%) i otežano disanje (84%). Među SARI slučajevima virusna pneumonija je dijagnostikovana kod 13 pacijenata, a bakterijska pneumonija kod 19 pacijenata. Rentgensko snimanje pluća je rađeno kod 21 pacijenta (33%). 84 (93%) pacijenata je primljeno u jedinicu intenzivne nege (JIN), a 40 (44%) je zahtevalo mehaničku ventilaciju. Srednje vreme od početka simptoma do posete zdravstvenoj službi bilo je 3 dana, dok je srednja vrednost trajanja od početka simptoma do hospitalizacije bila 4 dana. Za 4,4% SARI infekcija ustanovljeno je da su se desili kao bolničke infekcije.

Srednji broj dana od pojave bolesti do datuma laboratorijske potvrde slučaja iznosi 4,5 dana (opseg 1-16). Najveći broj SARI slučajeva (9 slučajeva) zabeležen je u 12. izveštajnoj nedelji za posmatrani period. Fatalni ishod prijavljen je kod 25 (28%) slučajeva. Od 64 pozitivnih slučajeva, 24 osobe (37,5%) su imale AH3N2 infekciju, kod 21 osobe (32,8%) je potvrđena AH1N1pdm09 infekcija, 3 lica (4,7%) je imalo nesuptipiziranu A infekciju, a 13 osoba (20,3%) je imalo B infekciju (Yamagata), dok su 3 osobe (4,68%) imale A i B infekciju (1 osoba je imala nesuptipiziranu A infekciju, a dva lica su imala AH1N1pdm09). Među SARI slučajevima pozitivnih na grip, registrovano je 18 smrtnih slučajeva, a većina njih (10) prijavljena je u sezoni 2015-2016. AH1N1pdm09 povezan je sa većim prijavljenim brojem fatalnih slučajeva 8 (44%), a sledi AH3N2 kod 7 (39%) slučajeva. Od 26 bolesnika koji su bili negativni na grip, kod 9 od njih su bili laboratorijski potvrđeni drugi patogeni (Candida albicans kod 2 pacijenta, Acinetobacter spp - 2 pacijenta, Staphilococcus simulans - 2 pacijenta, Streptococcus pneumoniae - 1 pacijent, Stenotrophomonas maltophilia - 1 pacijent, Klebsiella pneumoniae ssp pneumonia 1 pacijent), a kod 1 pacijenta nađena su anti-

citomegalovirusna antitela, Anti EBV antitela, Anti Parvovirus B19 antitela, anti Hanta antitela, anti Leptospira antitela, anti Borelia antitela.

Prosečna starost slučajeva koji su bili pozitivni na influencu (58) bila je niža u odnosu na slučajeve koji su bili negativni na influencu (64), ali posmatrana razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,091$). Većina slučajeva pozitivnih na grip (56%) su bili u starosnoj grupi od 30-65 godina, dok su najugroženiji slučajevi (50%) bili u starosnoj grupi ≥ 65 . Nije bilo razlike između posmatranih grupa prema polu ($p = 0,425$). SARI slučajevi koji su bili pozitivni na influencu češće su imali kardiovaskularne bolesti (36% u odnosu na 12%, $p = 0,021$), bili su imunokompromitovani (16% vs. 0%, $p = 0,057$), i imali su dve ili više hroničnih bolesti (57% vs. 30%, $p = 0,042$). SARI pacijenti sa potvrđenim gripom imali su veću verovatnoću da razviju virusnu pneumoniju ($p = 0,017$), a manju verovatnoću da im se razvije bakterijska pneumonija u odnosu na SARI slučajeve negativne na influencu ($p = 0,010$).

Antivirusna terapija je bila češće primenjena kod SARI slučajeva pozitivnih na influencu, nego kod SARI negativnih slučajeva ($p < 0,001$). Antibiotička terapija je primljena u visokim procentima (89%) u obe posmatrane grupe. Nije nađena statistički značajna razlika u fatalnim ishodima između SARI slučajeva koji su bili pozitivni i SARI slučajeva negativnih na grip.

Demografske i kliničke karakteristike SARI slučajeva prikazane su u Tabeli 11.

Tabela 11. Karakteristike SARI slučajeva (influenca pozitivni i influenza negativni SARI slučajevi)

Karakteristike	Ukupan broj SARI slučajeva (N=90) N(%)	Influenca-pozitivni SARI slučajevi (N=64) N (%)	Influenca-negativni SARI slučajevi (N=26) N (%)	p vrednost
Muškarci	53 (58,9)	36 (56,3)	17 (64,5)	0,425 ^a
Godine, medijana (raspon)	59 (1-91)	58 (1-91)	64 (1-88)	0,091 ^b
Uzrasne grupe				
1-4	4 (4,4)	3 (4,7)	1 (3,8)	0,541 ^c
5-14	2 (2,2)	2 (3,1)	0 (0,0)	
15-29	3 (3,3)	2 (3,1)	1 (3,8)	
30-64	47 (52,2)	36 (56,3)	11 (42,3)	
≥ 65	34 (37,8)	21 (32,8)	13 (50,0)	
≥ 65 vs.<65	34 (37,8)	21 (32,8)	13 (50,0)	0,127
Hronična oboljenja (HO)				
Najmanje jedno HO				
HOBP	71 (78,9)	51 (79,7)	20 (76,9)	0,771
Asthma	28 (31,1)	20 (31,3)	8 (30,8)	0,964
Dijabetes	15 (16,7)	13 (20,3)	2 (7,7)	0,215 ^c
Kardiovaskularne bolesti	19 (21,1)	11 (17,2)	8 (30,8)	0,152
Bubrežne bolesti	26 (28,9)	23 (35,9)	3 (11,5)	0,021
Oboljenja jetre	9 (10,0)	6 (9,4)	3 (11,5)	0,714 ^c
Neurološke bolesti	4 (4,4)	2 (3,1)	2 (7,7)	0,576 ^c
Imunološke bolesti	11 (2,2)	10 (15,6)	1 (3,8)	0,166 ^c
Gojaznost	10 (11,1)	10 (15,6)	0 (0,0)	0,057 ^c
Komorbidity (≥ 2 HO)	10 (11,1)	9 (14,1)	1 (3,8)	0,270
Vakcinisan protiv gripa	35 (49,3)	29 (56,9)	6 (30,0)	0,042
Vakcinisan protiv gripa	3 (3,3)	2 (3,1)	1 (3,8)	0,998 ^c
Simptomi oboljenja				
Temperatura	77 (85,6)	53 (82,8)	24 (92,3)	0,333 ^c
Kašalj	85 (94,4)	59 (92,2)	26 (100,0)	0,316 ^c

Karakteristike	Ukupan broj SARI slučajeva (N=90) N(%)	Influenca-pozitivni SARI slučajevi (N=64) N (%)	Influenca-negativni SARI slučajevi (N=26) N (%)	p vrednost
Simptomi oboljenja				
Otežano disanje	76 (84,4)	53 (82,8)	23 (88,5)	0,749 ^c
Glavobolja	30 (33,3)	22 (34,4)	8 (30,8)	0,742
ISS	8 (8,9)	8 (12,5)	0 (0,0)	0,099 ^c
Bolovi u mišićima	65 (72,2)	43 (67,2)	22 (84,6)	0,094
Virusna pneumonija	13 (14,4)	13 (20,3)	0 (0,0)	0,017 ^c
Sekundarna bakterijska pneumonija	19 (21,1)	9 (14,1)	10 (38,5)	0,010
ARDS	11 (12,2)	7 (10,9)	4 (15,4)	0,723 ^c
Hospitalizacija u JIN	84 (93,3)	59 (92,2)	25 (96,2)	0,668 ^c
Mehanička ventilacija	40 (44,4)	28 (43,8)	12 (46,2)	0,835
Antibiotska terapija	80 (88,9)	57 (89,1)	23 (88,5)	0,934
Antivirusna terapija	35 (38,9)	34 (53,1)	1 (3,8)	<0,001
Vreme od početka bolesti do javljanja zdravstvenoj ustanovi u danima, median (opseg)	3 (0-8)	3 (1-8)	3 (0-5)	0,737 ^b
Vreme od početka bolesti do hospitalizacije u danima, medijana (opseg)	4 (0-15)	4 (0-15)	3,5 (0-10)	0,576 ^b
Dužina hospitalizacije u danima, medijana (opseg)	9 (1-49)	9 (1-48)	10 (2-49)	0,498 ^b
Smrtni ishod	25 (27,8)	18 (28,1)	7 (26,9)	0,908

a –U skladu sa rezultatima Chi-square testa

b – U skladu sa rezultatima Mann Whitney U testa

c –U skladu sa rezultatima Fisher Exact test

HOBP –Hronična obstruktivna bolest pluća

ISS – Izmenjeno stanje svesti

JIN –Jedinica intenzivne nege

ARDS– Akutni respiratorni distres sindrom

Karakteristike pacijenata koje su nezavisno bile povezane sa SARI su bile: mlađi uzrast, prisustvo kardiovaskularne bolesti i imunokompromitovana stanja (Tabela 12, Model 1). Među kliničkim karakteristikama, virusna pneumonija je bila povezana sa influenza pozitivnim SARI slučajevima, dok je sekundarna bakterijska pneumonija bila povezana sa influenza negativnim SARI slučajevima (Tabela 12, Model 2).

Tabela 12. Logistički regresioni model sa influenza-pozitivnim SARI slučajevima kao zavisnom varijablom

Model 1		Model 2	
Nezavisna varijabla	OR (95% CI)	Nezavisna varijabla	OR (95% CI)
Godine	0,97 (0,94, 0,99) ^a	ASC	6,61 (0,50, 971,38)
Kardiovaskularne bolesti	6,86 (1,99, 30,54) ^a	Mijalgija	0,99 (0,26, 3,45)
Stanja oslabljenog imuniteta	10,47 (1,17, 1387,0) ^a	Virusna pneumonija	10,10 (1,16, 1336,5) ^a
		Sekundarna bakterijska pneumonija	0,31 (0,10, 0,92) ^a

^a statistički značajan prediktor, ISS – izmenjeno stanje svesti

5. DISKUSIJA

U posmatranom periodu od 2010-2017. godine u Crnoj Gori je svake godine registrovano epidemijsko javljanje ILI. Tokom četiri posmatrane sezone registrovan je po 1 pik obolevanja u epidemijskoj krivoj. Obolevanje u dobnoj grupi od 25-64 godine je bilo dominantno svake sezone. Najviše uzrasno specifične stope su bile kod populacije mlađe od 18 godina tokom svih sedam sezona, što se objašnjava boravkom dece u zatvorenim predškolskim i školskim kolektivima gde je omogućen prenos prouzrokovaca gripa. Posmatrajući regione, najveća učestalost obolevanja od ILI je registrovana u centralnom regionu Crne Gore, što je i očekivano s obzirom na gustinu populacije jer broj stanovnika ovog regiona iznosi skoro polovinu od ukupnog broja stanovnika Crne Gore (Zavod za statistiku Crne Gore, 2014).

U posmatranom periodu od 2010-2016. godine najveći broj vakcinisanih je registrovan 2010. godine, kada je činio 2,8% celokupnog stanovništva. Najveći procenat vakcinisanih zdravstvenih radnika u Crnoj Gori je zabeležen 2011. godine, kada je vakcinisano 8,3% svih zdravstvenih radnika. U zemljama Evropske unije taj procenat se u sezoni 2014-2015. kretao u širokom rasponu od 5% u Poljskoj do 54,9% u Velikoj Britaniji (ECDC, 2017).

Procenat vakcinisanih protiv gripa u Crnoj Gori je veoma nizak, iako je vakcinacija besplatna i vrši se u domovima zdravlja. Vakcinacija protiv gripa počinje u periodu oktobar - novembar i dostupna je dok ima zaliha vakcina (broj doza zavisi od javne nabavke vakcina u zemlji jer se vrši centralizovana nabavka vakcina protiv gripa za sve državne javno-zdravstvene ustanove), što odgovara sezoni pojave gripa u zemlji. Uticaj gripa je posebno vidljiv u određenim grupama, kao što su starije osobe, trudnice i osobe sa hroničnom bolešću, kod kojih je veći rizik od nastanka komplikacija povezanih sa infekcijom gripa koja dovodi do hospitalizacije ili smrtnog ishoda (WHO, 2012). Za ove rizične grupe preporučuje se vakcinacija protiv gripa (Nichol i sar., 2007.; Nichol 2008; Rodrigues i sar., 2018). Sa povećanjem broja vakcinisanih osoba dolazi do smanjenja prekomernih hospitalizacija i smrtnosti, što je objavljeno u nekim studijama (Nunes i sar., 2007; Chang i sar., 2016).

Deo istraživanja koje se odnosi na povezanost između meteoroloških parametara i obolevanja od gripa u Crnoj Gori predstavlja prvo takvo istraživanje u Crnoj Gori. U Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama već su rađene studije o povezanosti obolevanja od gripa i meteoroloških faktora (Shaman i sar., 2010; Van Noort i sar., 2012; Jaakkola i sar., 2014; Soebiyanto i sar., 2015; Gomez-Barroso i sar., 2017).

U periodu od decembra do marta u Crnoj Gori beleži se najveća učestalost obolevanja od ILI. Kao i u nalazima studija koje su do sada sprovedene prema dostupnoj literaturi i u Crnoj Gori je potvrđen sezonski karakter obolevanja od gripa, sa vrhovima obolevanja u zimskim mesecima u zemljama Severne hemisfere (Lofgren i sar., 2007), dok su karakteristike obolevanja od gripa u tropskim i subtropskim oblastima raznolike (Lowen i Steel, 2014).

Postoji statistički značajan pozitivan trend broja ILI slučajeva u posmatranom periodu ($p = 0,038$). Veća učestalost ILI slučajeva je statistički značajno povezana sa nižom temperaturom ($p < 0,001$) i nižom relativnom vlažnošću vazduha ($p < 0,001$). Postoje dosledni dokazi da hladne temperature u zimskom periodu povećavaju respiratorni morbiditet i mortalitet (Mäkinen i sar., 2009).

Naši rezultati se slažu sa prethodnim istraživanjima sprovedenim u laboratorijama koja su pokazala da niska temperatura povećava vreme preživljavanja i ubrzava prenos virusa gripa (Lowen i sar., 2007; Tsuchihashi i sar., 2011). U studiji radjenoj u Holandiji, Belgiji i Portugalu je nađena značajna korelacija između temperature i apsolutne vlažnosti i procenta ILI slučajeva (Van Noort i sar., 2012), u studiji radenoj u Kostariki, Hondurasu i Nikaragvi identifikovana je proporcionalna povezanost aktivnosti gripa i specifične vlažnosti (Soebiyanto i sar., 2015). U istraživanju rađenom u Finskoj nađeni nalazi ukazuju na to da je rizik od gripa vezan za smanjenje temperature i vlažnosti, dok se sami rizik od gripa smanjuje pri veoma niskim temperaturama i vlažnosti (Jaakkola i sar., 2014). I studije urađene u SAD-u su primetile da je smanjenje apsolutne vlage povezano sa prenosom virusa influence (Shaman i Kohn, 2009; Shaman i sar., 2010).

U našoj studiji nismo našli povezanost između količine padavina i obolevanja od ILL, kao što je nadjeno u istraživanju u Keniji (Emukule i sar., 2016). U istraživanju rađenom u Berlinu, Ljubljani, Castile and León (Španija) i Izrael distriktu, nađeno je da postoji značajna veza između specifične vlažnosti i aktivnosti influence u ovim umerenim i suptropskim klimatskim uslovima, kao i da uključivanje meteoroloških parametara u sistem nadzora može dodatno unaprediti razumevanje prenošenja prouzrokovaca gripa (Soebiyanto i sar., 2015). Rezultati istraživanja rađenog u Španiji pokazuju da se prenos gripa povećava kada se zapremina padavina povećava i kada se apsolutna vlažnost smanjuje (Gomez-Barroso i sar., 2017). U istraživanjima koja su rađena u tropskim i suptropskim oblastima rezultati su sugerisali da padavine koreliraju sa aktivnošću influence (Tamerius i sar., 2013; Soebiyanto i sar., 2014). Istraživanja koja su rađena pokazala su da su uslovi visoke vlažnosti i padavina povezani sa cirkulacijom gripa (Tamerius i sar., 2013).

U našoj studiji nismo našli povezanost obolevanja od gripa sa prosečnim mesečnim globalnim sunčevim zračenjem. Nekoliko studija sugerise da sunčevo zračenje utiče na imunološki sistem, uključujući i stvaranje vitamina D, što utiče na osetljivost prema infekciji (Dowell, 2001; Lofgren i sar., 2007).

Empirijska studija sugerise da ultraljubičasto zračenje sunčeve svetlosti može povećati inaktivaciju virusa influence u spoljašnjoj sredini, a suprotno tome, sunčevo zračenje ima vrlo ograničeni uticaj za deaktivaciju virusa influence u zatvorenim prostorima. Simulacijska studija pokazala je da je mala verovatnoća da će sezonske varijacije nivoa vitamina D biti glavna determinanta sezone u područjima sa umerenom klimom (Soebiyanto i sar., 2015).

U našoj studiji kao i u većini epidemioloških studija postoje određena ograničenja. Dostupni su nam bili meteorološki podaci iz glavnih meteoroloških stanica koje pokrivaju naše regione. Naši nalazi su pokazali samo asocijacije između aktivnosti gripa i meteoroloških parametara i nužno ne impliciraju uzročnu vezu. Međutim, ovi nalazi mogu ukazati na meteorološke parametre koji zahtevaju dalje ispitivanje uzročnosti. Još jedno ograničenje za ovu studiju bilo je korišćenje merenja na otvorenom, dok većina

ljudi u modernim društvima provodi deo svog vremena u zatvorenom prostoru. Koristili smo podatke iz nadzora za ILI. U okviru ovog entiteta, osim influence mogu biti uključeni i drugi respiratorni patogeni kao što su respiratornog sincicijalni virus (RSV), adenovirus, virus parainfluence, što takođe može varirati sa meteorološkim parametrima. U Crnoj Gori u okviru nadzora nad gripom laboratorijska dijagnostika se radi samo za influencu i zbog nedostatka materijalnih resursa, laboratorijska dijagnoza drugih respiratornih virusa nije bila dostupna. Uključivanje i ovih virusa u laboratorijsku dijagnostiku, kao i ispitivanje povezanosti sa meteo faktorima, doprinelo bi unapređenju sistema nadzora nad influencom.

Ovo je prvo istraživanje u kome je određen epidemijski prag za sezonu gripa u Crnoj Gori. Do sada nije bilo moguće odrediti epidemijske pragove zbog nedostatka adekvatnih istorijskih podataka za analizu. Za period od 7 sezona gripa korišćen je MEM metod u cilju izračunavanja epidemijskog praga u Crnoj Gori koristeći ILI stope dobijene kroz populacioni nadzor nad oboljenjima sličnim gripu ILI u periodu od 2010-2011. do 2015-2016. Smatra se da je procenat pokrivena populacije oko 95% (u elektronski sistem nadzora nisu uključene privatne zdravstvene ustanove kojih ima u malom broju). MEM može biti primenjen i na istorijske ARI podatke, ali u našem istraživanju smo koristili isključivo ILI podatke za 6 sezona, i na osnovu njih radili istraživanje i rezultate, mada koristeći iskustva drugih zemalja može se reći da je MEM do sada pokazivao bolje performanse na ILI podacima (Vega i sar., 2013).

Prema podacima iz literature, za izračunavanje epidemijskog praga ovom metodom broj sezona na osnovu kojih su izračunavani se kretao od 5 do 18 (Vega i sar., 2013; Vega i sar., 2015). Druga publikovana istraživanja su koristila manje od 5 sezona za izračunavanje trajanja epidemije gripa (Closas, Coma i Méndez, 2012).

Na osnovu istorijskih podataka, pre-epidemijski prag za Crnu Goru za posmatranu 2016-2017. sezonu je iznosio 19,23 na 100 000 stanovnika. Niže vrednosti preepidemijskih pragova (konsultacija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti na 100 000 stanovnika) za sezonu 2016-2017 su registrovane u Velsu (10,3) i Engleskoj (14,3), dok su nešto više vrednosti registrovane u Škotskoj (36,1), Severnoj Irskoj (47,9) i Španiji (55,6) (Public Health England, 2017; Instituto de Salud Carlos III, 2017). Epidemijski

period je trajao 7 nedelja. U literaturi su zabeležena trajanja epidemijskih perioda od 6-25 nedelja (Hashimoto i sar., 2000; Vega i sar., 2004; Tay i sar., 2013; Lucero i sar., 2016). Prema podacima iz literature dužina trajanja sezone gripa u Evropi iznosi od 12 do 19 nedelja (Paget i sar., 2007).

Intenzitet epidemije u Crnoj Gori u sezoni 2016-2017. bio je vrlo visok, sa vrhuncem aktivnosti iznad visokog epidemijskog praga baziranog na istorijskim vrednostima epidemije. Visoke vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV ukazuju da model dobro upravlja podacima i da je sposoban da predvidi epidemijski prag sa velikom sigurnošću.

MEM je otvoren metod i pruža nam fleksibilne procedure za izračunavanje praga za konsultacije nehospitalizovanih pacijenata. Glavno dostignuće MEM-a je algoritam koji deli sezonu na tri perioda korišćenjem pre-epidemijskih informacija za računanje praga, što je uspešno izvedeno i u našem istraživanju. Visoka senzitivnost i specifičnost praga u detektovanju početka epidemije se pokazala i ovoga puta, uprkos razlikama u sistemu prikupljanja podataka koje postoje između Crne Gore i drugih zemalja u regionu i kvaliteta samih prikupljenih podataka. Na taj način je još jednom potvrđena učinkovitost samog modela za potrebe brige o javnom zdravlju i uticaja na politiku javnog informisanja – u smislu ranog javljanja i preventive u slučaju nadolazećih sezona gripa.

Postoje brojni metodi za izračunavanje početka epidemije gripa u sezoni koristeći različite izvore podataka (Closas, Coma i Méndez, 2012; Won i sar., 2017). Prema svetskim epidemiološkim standardima za nadzor nad influencom koje je publikovala SZO postoji nekoliko metoda za određivanje epidemijskog praga: *vizuelni*, *metod kontrole procesa* i *metod proseka* (WHO, 2013). MEM je primer metode proseka.

Glavna svrha MEM-a je izračunavanje epidemijskog praga na osnovu jednostavnih i pouzdanih epidemioloških podataka. Epidemijski prag je stopa ILI ili ARI iznad koje definišemo početak sezone epidemije. Model je prvenstveno razvijen da projektuje nastupajuće epidemije gripa, i u tu svrhu je korišćen i u ovom radu. Prednost ove

metode je što se mogu koristiti različiti izvori podataka iz različitih sistema nadzora i što produkuje robustan i specifičan signal za otkrivanje epidemije gripa.

Za razliku od drugih metoda MEM ne uzima u obzir virusološke podatke. Stopa detekcije epidemije gripa varira u Evropskom regionu u zavisnosti od metoda i prakse u različitim zemljama (od kojih neke imaju ograničene laboratorijske uslove) i može biti manje standardizovana od epidemioloških mera za rutinsku detekciju početka sezone gripa. Virusi gripa cirkulišu u populaciji na veoma niskom nivou čak i izvan sezone gripa i sporadične izolacije mogu imati manji epidemijski značaj. Šta više, epidemije niskog intenziteta u ruralnim delovima sa ograničenim laboratorijskim kapacitetima mogu odložiti prvo detektovanje gripa čak i nedeljama u nekim zemljama. Ovo nam govori da model koji koristi samo jednostavne epidemiološke podatke predstavlja najpraktičniji izbor za standard u regionu – i iz tog razloga MEM predstavlja najpraktičniji izbor za analizu podataka iz Crne Gore.

Preporučuje se da se prilikom donošenja javno zdravstvenih odluka nedeljni epidemiološki podaci udruže sa pravovremenim virusološkim podacima o cirkulaciji virusa (Vega i sar., 2013). Ovo se koristi u Crnoj Gori i korisno je za kliničare u procesu donošenja odluke da li koristiti antivirusnu terapiju ili ne.

Određivanje početka epidemije gripa je veoma važno iz brojnih razloga. Suočavanje sa svakom sezonskom epidemijom gripa označava godišnji organizacijski izazov za zdravstvene sisteme. Pravovremena informacija o početku epidemije je bitna i zbog optimalne organizacije ljudskih resursa, kao i za obezbeđivanje dovoljnih količina lekova (Michiels i sar., 2017). Sezonski prag definiše graničnu vrednost iznad koje se smatra da u zemlji ili oblasti počinje sezona gripa (sezonski prag se ponekad naziva i epidemijskim pragom, pri čemu termin „epidemijski“ podrazumeva periodičnu sezonsku epidemiju). Ova vrednost ukazuje na povećanu verovatnoću respiratornih infekcija tretiranih od strane kliničara koja je povezana sa održavanjem transmisije virusa u zajednici (WHO, 2013). Može biti podsetnik za vakcinaciju osoba kojima se preporučuje vakcinacija protiv gripa, takođe, može uticati na bolnice da smanje prijem izbornih operacija u očekivanju povećanog akutnog prijema za obolele od gripa i

njegovih komplikacija ili u odeljenjima gde se leče imunosupresivni pacijenti može se izabrati za rad samo zdravstveno osoblje koje je vakcinisano protiv gripa da bi se zaštitili ovi pacijenti (Steiner i sar., 2010). Određivanje epidemijskog praga između drugih indikatora nadzora služi za donošenje odluka o prepisivanju antivirusnih lekova, da olakša identifikaciju visoko rizičnih pacijenata i preciznost kliničke dijagnoze kao i uzimanje uzoraka za laboratorijsko testiranje (Cooper i sar., 2009; Green i sar., 2015). ECDC je usvojio određivanje epidemijskog praga metodom MEM-a i od 2011-2012. godine je započeo izveštavanje u Evropi, a kroz Euro Flu platformu za grip (SZO - Regionalni centar za Evropu) od sezone 2012-2013., tako da neke zemlje nakon odobravanja ovog metoda, epidemijski prag već koriste u rutinskom izveštavanju o sezoni gripa (Public Health England, 2017; Instituto de Salud Carlos III, 2017; Public Health Agency Northern Ireland, 2017; RIVM, 2017). Epidemijski pragovi su korisni kao sistem upozorenja, ali ih uvek treba interpretirati uzimajući u obzir druge raspoložive izvore informacija.

Kako su već rađena istraživanja za 19 od 28 zemalja Evropske unije, rezultati ovog istraživanja biće doprinos već rađenim analizama i od pomoći u daljem razvoju MEM metoda i utvrđivanju njegove validnosti. U našem istraživanju su uzeti podaci iz sedam sezona što se poklapa sa periodom obrađivanim i u tim istraživanjima (Vega i sar., 2013). Zbog različitih specifičnih uslova u Crnoj Gori u poređenju sa drugim zemljama u regionu, kao što su razlike u načinu izveštavanja i prikupljanja podataka, demografske karakteristike i sekularni trendovi, rezultati ovog istraživanja doprineće da izmerimo koliko će se model dobro uklopiti sa testiranim podacima i omogućiti različita poređenja.

Pošto se već teži uspostavljanju jednog zajedničkog metoda analize i interpretacije ILI podataka u celoj Evropi, MEM metod može biti odlična opcija zbog njegovog intuitivnog koncepta, jednostavnih zahteva za podacima, i fleksibilnosti u poređenju sa drugim sofisticiranim matematičkim modelima. Istraživanje sprovedeno u Crnoj Gori uključuje našu zemlju u sistem nadzora gripa u celoj Evropi i doprinosi boljoj i kvalitetnijoj perspektivi praćenja i kontrole širenja epidemija gripa na teritoriji cele Evrope.

Ovo istraživanje takođe predstavlja i prvu studiju analize obolevanja od teških akutnih respiratornih infekcija (SARI) od influence u Crnoj Gori. U posmatrane tri sezone (2014-2015., 2015-2016., 2016-2017.) prijavljeno je 90 SARI slučajeva. SARI nadzor je uspostavljen na teritoriji čitave Crne Gore. U SARI nadzor su uključene sve opšte bolnice, Specijalna bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu i Klinički Centar Crne Gore, tako da je čitava populacija pokrivena nadzorom. Svi SARI slučajevi su testirani na influencu. Proporcija influence pozitivnih slučajeva SARI je 71%. U rađenim istraživanjima proporcija je iznosila od 9 % do 32,1% (Radin i sar., 2012; Al-Abdallat i sar., 2016; Zheng i sar., 2016; Nguyen i sar., 2017).

Ovako visok procenat SARI slučajeva pozitivnih na influencu se može objasniti da su uzorkovani i testirani na influencu svi slučajevi SARI-ja, kao i primenom definicije slučaja SARI sa strožijim kriterijumima za definisanje SARI slučajeva. U drugim zemljama sa nižim procentom influenza pozitivnih slučajeva nisu uzorkovani svi slučajevi SARI-ja i korišćene su generalnije definicije slučaja ili nekoliko definicija slučaja SARI (Al-Awaidy i sar., 2015; Al-Abdallat i sar., 2016; Refaey i sar., 2016; Nguyen i sar., 2017; Tempia i sar., 2017).

Više od polovine SARI slučajeva pozitivnih na influencu pripada uzrasnoj grupi (od 30-64 godine), dok je uzrasna grupa starijih od 65 godina na drugom mestu. Slični rezultati su nađeni u studijama rađenim u Vijetnamu i Kini (Zheng i sar., 2016; Nguyen i sar., 2017). Kod obolelih osoba u posmatranom periodu dominirali su AH3 i AH1pdm09 tipovi virusa influence, kao što je i nađeno u istraživanjima u Južnoj Africi i Španiji (Tempia i sar., 2017; Oliva i sar., 2018).

Smatra se da influenza AH3N2 ima veći uticaj na smrtnost kod starijih uzrasnih grupa, u odnosu na druge viruse gripa (Thompson i sar., 2009; Lopez –Cuadrado i sar., 2012). Mortalitet kod mlađih uzrasnih grupa je povezan sa obolevanjem od AH1pdm09 (Zlotusca i sar., 2014).

Za broj dana od početka bolesti do hospitalizacije medijana je iznosila 4 dana. U SAD je takođe iznosila 4 dana, dok je u Omanu je iznosila 3 dana, u Kini 2 dana (Al-Awaidy i sar., 2015; Huai i sar., 2017; Barnes i sar., 2018).

Rendgensko snimanje pluća je rađeno kod 33% SARI slučajeva koji su bili pozitivni na influencu, dok je u istraživanjima rađenim u Kini iznosilo 49% i 85% (Yu i sar., 2014; Huai i sar., 2017). Primarna virusna pneumonija je nađena kod 20,3% pacijenata, dok je bakterijska pneumonija nađena kod 14% SARI slučajeva. U istraživanju rađenom u Kolumbiji pneumonija je nađena kod 41,7% pacijenata, u Koreji 42,3%, u istraživanjima u Kini 75% i 86% (Remolina i sar., 2015; Zheng i sar., 2016; Kang i sar., 2016; Huai i sar., 2017).

Kod 79% pacijenata je nađeno neko hronično oboljenje. U istraživanju rađenom u Sjedinjenim Američkim Državama je nađeno takođe 80%, dok je u drugim istraživanjima taj procenat bio niži i kretao se od 27% u Egiptu i Kini, 36% u Omanu (Al-Awaidy i sar., 2015; Peng i sar., 2015; Kandeel i sar., 2016; Barnes i sar., 2018). Pacijenti sa hroničnim bolestima su pod velikim rizikom za komplikacije gripa, bez obzira na starost, dok su pacijenti starije dobi sa višestrukim komorbiditetima posebno osetljivi (Rothberg i Haessler, 2010). Prisustvo komorbiditeta takođe povećava i rizik od smrti izazvane virusom gripa (Peng i sar., 2015).

U jedinicama za intenzivnu negu bilo je smešteno 92,2% pacijenata. U jedinicama za intenzivnu negu u Kini je bilo 7%, u Omanu 8%, u Libanu 28%, u Španiji 34,1%, u Sjedinjenim Američkim Državama 37% pacijenata je bilo smešteno (Al - Awaidy i sar., 2015; Zheng i sar., 2016; Saleh i sar., 2017; Barnes i sar., 2018). Ova značajna razlika je verovatno nastala usled naše striktnije primene definicije slučaja.

Mehaničku ventilaciju je zahtevalo 44,4% pacijenata. U istraživanju rađenom u Libanu 10% pacijenata je zahtevalo mehaničku ventilaciju, dok je u Kolombiji taj procenat iznosio 36,3% (Remolina i sar., 2015; Saleh i sar., 2017).

Samo su tri osobe bile vakcinisane protiv gripa. U skladu sa nacionalnim programom imunizacija za Crnu Goru dve ciljne grupe za imunizaciju protiv gripa čine: 1) osobe starije od 6 meseci sa hroničnim oboljenjima respiratornih puteva, kardiovaskularnim bolestima, sa hroničnim metaboličkim poremećajima, hroničnom bubrežnom disfunkcijom; 2) lica starija od 65 godina života. Na osnovu Godišnjeg izveštaja o imunizaciji, u 2016. godini protiv gripa je vakcinisano 2,6% populacije (Institut za javno zdravlje, 2017).

Nekoliko studija je procenilo efikasnost vakcine u sezonama gripa i pronašlo značajan zaštitni efekat za decu, dok je opservacijska studija kod starijih pacijenata prijavila smanjenje jačine simptoma među vakcinisanim u poređenju sa nevakcinisanim pojedincima (VanWormer i sar., 2014; Huai i sar., 2017).

Antibiotsku terapiju je koristilo 89% pacijenata. Kliničari su propisivali antibiotike u veoma visokom procentu za pacijente sa SARI-jem. Treba imati u vidu da je neracionalna upotreba antibiotika štetna, pružajući uslove za stvaranje antimikrobne rezistencije, kao i mogućnost nastanka intrahospitalnih infekcija (Spellberg i sar., 2008; Donnelly, Baddley i Wang, 2014). Kliničari u Crnoj Gori često pristupaju primeni antibiotika pre dobijanja laboratorijskih rezultata testiranja na grip, iako se u Crnoj Gori rezultati dobijaju u roku od 24h.

Oseltamivir je primila polovina pacijenata. U istraživanjima je nađeno da je antivirusna terapija korišćena kod manje od 1% u Kini, 72,5% pacijenata u Kolumbiji (Remolina i sar., 2015; Zheng i sar., 2016). Lečenje sa oseltamivirom koje se započinje u roku od 24 sata od pojave simptoma pruža značajne koristi pacijentima sa infekcijom influence. Rezultati iz istraživanja pokazuju da oseltamivir kod odraslih sa influencom ubrzava vreme do ublažavanja kliničkih simptoma, smanjuje rizik od komplikacija u donjim respiratornim putevima (Heinonen i sar., 2010; Dobson i sar., 2015).

Fatalan ishod imalo je 28% pacijenata sa teškom akutnom respiratornom infekcijom. Niži procenat bolničke smrtnosti među pacijentima sa SARI je registrovan od 3% u Omanu i u Sub-Saharskoj Africi, 4% u Kini (Zheng i sar., 2016; Al-Awaidy i sar., 2015;

McMorrow i sar., 2015). U studiji rađenoj u Kolumbiji prijavljena je smrtnost od 15.4% (Remolin i sar., 2015). Najviši procenat smrtnosti, 77%, nađen je u istraživanju u Arizoni u SAD (Barnes i sar., 2018).

Većina studija o faktorima rizika za teške ishode obolevanja od influence su raspoloživa za razvijene i/ili zemlje sa visokim dohotkom, dok su ograničeni podaci o ovoj temi u zemljama centralne i istočne Evrope (Meerhoff i sar., 2015). Ovo je prva studija koja opisuje laboratorijsko potvrđenu aktivnost gripa među pacijentima sa teškom akutnom respiratornom infekcijom u Crnoj Gori. Naši rezultati ističu važnost nadzora u identifikovanju faktora povezanih sa gripom kod hospitalizovanih pacijenata sa teškom akutnom respiratornom infekcijom, praćenjem pridržavanja strategija prevencije i lečenja gripa, kao i procenom opterećenja u toku sezone gripa u Crnoj Gori.

Kod interpretacije nalaza istraživanja uočena su neka ograničenja. Moguće je da nisu prijavljeni svi SARI slučajevi, posebno u prvoj godini kada je počeo nadzor, jer je neophodno da se zdravstveni radnici prilagode na novu vrstu nadzora i usvoje nove forme izveštavanja. Osim toga prisutan je i problem čestih kadrovskih promena zdravstvenih radnika, posebno u Institutu za bolesti dece u Kliničkom Centru Crne Gore (koja je glavna bolnička ustanova za lečenje dece u Crnoj Gori), i u kojoj se tokom posmatranog perioda nekoliko koordinatora promenilo. Zbog ograničenja materijalnih resursa nije bila dostupna laboratorijska dijagnostika na druge respiratorne viruse. Dodatna istraživanja SARI pacijenata treba da uključe testiranje na druge respiratorne patogene i identifikuju faktore koji mogu pomoći kliničarima da brzo započnu antivirusni tretman gripa, dok smanjuju neadekvatnu upotrebu antibiotika. Takođe, statistički značajne razlike se nisu mogle utvrditi za brojne varijable, verovatno zbog malog broja SARI slučajeva. Nastavak i proširen nadzor SARI-ja je neophodan kako bi se u potpunosti procenio teret bolesti od gripa i definisale rizične grupe.

Ova studija je prvi korak u boljem razumevanju teških akutnih respiratornih infekcija u Crnoj Gori, pa se ove informacije mogu koristiti za bolje programe kontrole, kao što su kampanje imunizacije i podizanja svesti. Jačanje nadzora nad komplikacijama nastalih

usled obolevanja od gripa može pomoći u identifikaciji faktora rizika za ciljanu upotrebu vakcina i druge strategije prevencije.

6. ZAKLJUČCI

1. Grip u Crnoj Gori ima sezonski karakter. Epidemijsko javljanje gripa je tokom zime i to u periodu od decembra do marta. Grip se sezonski javljao u Crnoj Gori svake godine od 2010. do 2017.godine.

2. Procenat vakcinisanih protiv gripa u Crnoj Gori je veoma nizak iako je vakcinacija besplatna i vrši se preko domova zdravlja.

3. Obolevanje od gripa je pod uticajem varijacija meteoroloških varijabli kao što su temperatura i relativna vlažnost vazduha. Rutinska analiza meteoroloških faktora, kao i kratkoročna prognoza, doprinela bi unapređenju nadzora gripa i može nadalje biti koristan alat i pozitivno uticati na usvajanje adekvatnih mera za kontrolu bolesti, kao i pomoći u određivanju prioriteta zdravstvenih resursa za donositelje odluka u javnom zdravstvu u razvoju strategije za prevenciju i kontrolu.

4. Najveća aktivnost gripa zabeležena je u sezoni 2016-2017., a najniža u sezoni 2015-2016. U sezoni 2014-2015. epidemijski prag je bio najniži (10,83), dok su se u drugim sezonama kretali u rasponu od 18,01 do 18,87. Nivoi intenziteta su bili niski u sezonama 2012-2013 i 2015-2016., veoma visoki u sezonama 2014-2015. i 2016-2017., a umereni u sezonama 2010-2011., 2011-2012. i 2013-2014.

5. Pre-epidemijski prag na 100 000 stanovnika za ILI izračunat za ciljnu sezonu 2016-2017. iznosio je 19,23, dok je postepidemijski prag na 100 000 stanovnika bio 17,87. Intenzitet epidemije u Crnoj Gori u sezoni 2016-2017. je bio veoma visok, sa pikom aktivnosti iznad visokog epidemijskog praga (90% CI) istorijskog epidemijskog nivoa.

6. Tokom tri sezone prijavljeno je 90 SARI slučajeva. U većini slučajeva oboleli su imali najmanje jedno hronično oboljenje, dok je polovina imala dve ili više hroničnih bolesti.

7. Najčešći klinički simptomi ili znaci bili su kašalj, zatim temperatura ≥ 38 i otežano disanje. Među SARI slučajevima virusna pneumonija je dijagnostikovana kod 13 pacijenata, a bakterijska pneumonija kod 19 pacijenata.

8. Među SARI slučajevima koji su bili pozitivni na grip, prijavljeno je 18 smrtnih slučajeva, a većina njih registrovana je u sezoni 2015-16. AH1N1pdm09 povezan je sa većim prijavljenim brojem fatalnih slučajeva, a sledi AH3.

9. Većina SARI slučajeva pozitivnih na grip su bili u starosnoj grupi od 30-65 godina, dok su najugroženiji slučajevi bili u starosnoj grupi ≥ 65 . Nije bilo razlike između posmatranih grupa prema polu. SARI slučajevi koji su bili pozitivni na influencu češće su imali kardiovaskularne bolesti, bili su imunokompromitovani i imali su dve ili više hroničnih bolesti.

7. LITERATURA

1. Al-Abdallat, M. et al. (2016) Influenza hospitalization epidemiology from a severe acute respiratory infection surveillance system in Jordan, January 2008–February 2014. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 10(2), p. 91–97.
2. Al-Awaidy, S. et al. (2015) The Burden of Influenza-Associated Hospitalizations in Oman. *PLoS ONE*, 10(12); e0144186.
3. Ansart, S. et al. (2009) Mortality burden of the 1918-1919 influenza pandemic in Europe. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 3, p. 99-106.
4. Barnes, S.R. et al. (2018) Mortality estimates among adult patients with severe acute respiratory infections from two sentinel hospitals in southern Arizona, United States, 2010–2014. *BMC Infectious Diseases*, 2018;18:78.
5. Belshe, R.B. (2005) The origins of pandemic influenza-lessons from the 1918 virus. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 353, No. 21, p. 2209-2211.
6. Centers for Disease Control and Prevention (2015) *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J., Kroger A., Wolfe C., eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation.
7. Centers for Disease Control and Prevention (2018a) Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. URL: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (2018-03-11)
8. Centers for Disease Control and Prevention (2018b) Influenza Vaccination: Summary for Clinicians. URL:

- <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm> (2018-03-13)
9. Centers for Disease Control and Prevention (2018c) Clinical Signs and Symptoms of Influenza. URL: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm> (2018-03-23)
 10. Chang et al. (2016) Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996-2011. *Vaccine*, Volume 34, Issue 4, p. 486-494.
 11. Closas, P., Coma, E. i Méndez, L. (2012) Sequential detection of influenza epidemics by the Kolmogorov-Smirnov test. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 12:112.
 12. Coelingh, K.L. et al. (2014) Development of live attenuated influenza vaccines against pandemic influenza strains. *Expert Review of Vaccines*, Vol. 13, Issue 7, p. 855-871.
 13. Cooper, D.L. et al. (2009) Can syndromic thresholds provide early warning of national influenza outbreaks? *Journal of Public Health*, Volume 31, Issue 1, p.17-25.
 14. Cox, N.J., Subbarao, K. (1999) Influenza. *The Lancet*, Volume 354, No. 9186, p. 1277–1282.
 15. Crna Gora Ministarstvo ekonomije (2014) Strategija regionalnog razvoja Crne Gore za period 2014–2020.
 16. Dauer, C.C. (1958) Mortality in the 1957-58 influenza epidemic. *Public Health Reports*, Vol.73, No. 9, p. 803-810.

17. Dobson, J. et al. (2015) Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. Volume 385, No. 9979, p.1729–1737.
18. Donnelly, J.P., Baddley, J.W. i Wang, H.E. (2014) Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 58, Number 3, p.1451–1457.
19. Dowell, S.F. (2001) Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 7, No. 3, p. 369–374.
20. Draženović, V. i Barišin A. (2011) Virusi influence - osobitosti cirkulirajućih sojeva u sezoni 2010-11. *Medicus*, Vol. 20, No.1, str. 5-11.
21. Džavec, E. (1998) *Medicinska mikrobiologija*. (Prevod 20. Izdanja, Valentina Arsić i autori. Stručni redaktor Miloš Jovanović). Beograd: Savremena administracija.1998. str. 464-474.
22. Emukule, G. O. et al. (2016) Influenza activity in Kenya, 2007–2013: timing, association with climatic factors, and implications for vaccination campaigns. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 10(5), p. 375–385.
23. European Centre for Disease Prevention and Control (2017) Seasonal influenza vaccination in Europe – Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons (2007–2008 to 2014–2015).
24. European Center for Disease Prevention and Control (2018) Factsheet about seasonal influenza. URL <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet> (2018-04-10)

25. European Commission (2012) Decision 2002/253/EC, Official Journal of the European Union, L 262, 27 September 2012. URL http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2012/506/oj
26. Fezeu, L. et al. (2011) Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, Vol.12, Issue 8, p. 653-659.
27. Fineberg, H.V. (2014) Pandemic Preparedness and Response-Lessons from the H1N1 Influenza of 2009. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 370, No. 14, p.1335-42.
28. Gomez-Barroso, D. et al. (2017) Climatic Factors and Influenza Transmission, Spain, 2010–2015. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2017, 14(12):1469.
29. Green, H.K. et al. (2015) Harmonizing influenza primary-care surveillance in the United Kingdom: piloting two methods to assess the timing and intensity of the seasonal epidemic across several general practice-based surveillance schemes. *Epidemiology & Infection*, Vol. 143, Issue1, p.1-12.
30. Grohskopf, L.A. et al. (2017) Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Vol. 66, No.2, p: 1–20.
31. Gutierrez, A.F. i Sahly, H.E. (2015) Recombinant hemagglutinin protein vaccine: a new option in immunization against influenza. *Future Virology*, Volume 10, No. 9.

32. Hardiman, M.C. (2012) World Health Organization perspective on implementation of International Health Regulations. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 18, No. 7, p. 1041–1046.
33. Hashimoto, S. et al. (2000) Detection of epidemics in their early stage through infectious disease surveillance. *International Journal of Epidemiology*, 29(5), p. 905-910.
34. Heinonen, S. et al. (2010) Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 51(8) :887–894.
35. Heymann, D.L. (ed.) (2004) *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th ed. Washington DC, USA: American Public Health Association, pp. 281–287
36. Houser, K. i Subbarao, K. (2015) Influenza vaccines: challenges and solutions. *Cell Host Microbe*, 17(3), p. 295-300.
37. Huai, Y. et al. (2017) Clinical characteristics and factors associated with severe acute respiratory infection and influenza among children in Jingzhou, China. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 11(2), p. 148-156.
38. Instituto de Salud Carlos III (2017) Report on Influenza Surveillance in Spain 2016-17 season (week 40/2016 to week 20/2017). URL: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/fd-informes-semanales-vigilancia-gripe/pdfs_2016_2017/Informe_Vigilancia_GRIPE_2016_2017_v.27septiembre2017.pdf. (2017-12-5).
39. Institut za javno zdravlje (2017) Izvještaj o sprovedenoj imunizaciji u Crnoj Gori za 2016. godinu. Podgorica.

40. Jaakkola, K., et al. (2014) Decline in temperature and humidity increases the occurrence of influenza in cold climate. *Environmental Health*, 2014, 13(1):22.
41. Johnson, N.P. i Mueller, J. (2002) Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bulletin of History of Medicine*, Vol. 76, No. 1, p.105-115.
42. Kamps, B.S., Hoffmann, C. i Preiser, W. (2006) *Knjiga o gripi*. Prevod i adaptacija: Draženović, V. Zagreb: Luk. (engl: *Influenza report 2006*. Paris: Flying Publisher).
43. Kandeel, A. et al. (2014) Morbidity, Mortality and Seasonality of Influenza Hospitalizations in Egypt, November 2007-November 2014. *PLoS ONE*, 11(9): e0161301.
44. Kang, S.H. et al. (2016) Analysis of Risk Factors for Severe Acute Respiratory Infection and Pneumonia and among Adult Patients with Acute Respiratory Illness during 2011-2014 Influenza Seasons in Korea. *Infection & Chemotherapy*, 48(4), p. 294-301.
45. Kempinska-Miroslawska, B. i Wozniak-Kosek, A. (2013) The influenza epidemic of 1889-90 in selected European cities - a picture based on the reports of two Poznan daily newspapers from the second half of the nineteenth century. *Medical Science Monitor* 2013, Vol 19, p.1131-1141.
46. Kilbourne, E.D. (2006) Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 12, No. 1, p. 9-14.
47. Krstić, Lj. (1995) *Medicinska virusologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, str. 135-139.

48. Kuszewski, K. i Brydak, L. (2000) The epidemiology and history of influenza. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 54, Issue 4, p. 188-195.
49. Kuzman, I. (2011) Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije. *Medicus*, Vol. 20, No. 1, str. 25-32.
50. Lofgren, E. et al. (2007) Influenza seasonality: underlying causes and modelling theories. *Journal of Virology*, Vol. 81, No. 11, p. 5429-5436.
51. Lozano, R. et al. (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, Volume 380, No. 9859, p. 2095–2128.
52. Lopez-Cuadrado, T. et al. (2012) Influenza-related mortality in Spain, 1999-2005. *Gaceta Sanitaria*, 6(4), p.325–329.
53. Lowen, A.C. et al. (2007) Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathogens*, Volume 3, Issue 10, e151.
54. Lowen, A.C. i Steel, J. (2014) Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *Journal of Virology*. Volume 88, Number 14, p. 7692-7695.
55. Lucero, M.G. et al. (2016) National Influenza Surveillance in the Philippines from 2006 to 2012: seasonality and circulating strains. *BMC Infectious Diseases*, 16:762.
56. Medicinski zavod Titograd (1977) Izveštaj o kretanju zaraznih bolesti u SR Crnoj Gori.
57. Mäkinen, T.M. et al. (2009) Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine*, Volume 103, Issue 3, p. 456–462.

58. McMorro, M.L. et al. (2015) Severe Acute Respiratory Illness Deaths in Sub-Saharan Africa and the Role of Influenza: A Case Series From 8 Countries. *The Journal of Infectious Diseases*, 212(6), p. 853-860.
59. Meerhoff, T.J. (2015) Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region - an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. *BMC Infectious Diseases*, 15:1.
60. Michiels, B. et al. (2017) Influenza epidemic surveillance and prediction based on electronic health record data from an out-of-hours general practitioner cooperative: model development and validation on 2003–2015 data. *BMC Infectious Diseases*, 17:84.
61. Mijović, G. i Bujko, M. (2009) *Orthomyxoviridae*. U: Uzunović– Kamberović S. (ur.), *Medicinska mikrobiologija*, Fojnica: Štamparija, str. 809-819.
62. Mlinarić – Galinović, G. (2002) *Orthomyxoviridae*. U: Presečki, V. et al., *Virologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 195-204.
63. Ministarstvo zdravlja Crnje Gore (2017) Program obaveznih imunizacija stanovništva protiv određenih zaraznih bolesti na teritoriji Crne Gore za 2017. godinu, Sl. list br. 04./17.
64. Morens, D.M. i Fauci, A.S. (2007) The 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 195, Issue 7, p. 1018-1028.
65. Morens, D.M., Taubenberger, J.K. i Fauci, A.S. (2008) Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in panedemic influenza. implications for

- pandemic influenza preparedness. *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 198, Issue 7, p. 962-970.
66. Morens, D.M. et al. (2010) The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future. *Critical Care Medicine*, 38 (4Suppl):e10-e20.
67. Morens, D.M. i Taubenberger, J.K. (2010) Historical thoughts on influenza viral ecosystems, or behold a pale horse, dead dogs, failing fowl, and sick swine. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 4(6), p. 327-37.
68. Morens, D.M., Taubenberger, J.K., Fauci, A.S. (2010) Pandemic Influenza' s 500th Anniversary. *Clinical Infectious Diseases*, Vol 51(12), p. 1442-1444.
69. Morgan, O.W. et al. (2010) Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*, Vol. 5, Issue 3, e9694.
70. Mosby, L.G., Rasmussen, S.A. i Jamieson, D.J. (2017) 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 205, Issue 1, p. 10–18.
71. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (2017) Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2016/2017.
72. Nguyen, H.K.L. et al. (2017) Surveillance of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) for Hospitalized Patients in Northern Vietnam, 2011-2014. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, Volume 70 (2017), Issue 5, p. 522-527.
73. Nichol, K. L. (2008) Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine*. Volume 26, Supplement 4, 12 September 2008, Pages D17-D22.

74. Nichol, K.L. et al. (2007) Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 357, No. 14, p. 1373-1381.
75. Nicholson, K.G., Wood, J.M. i Zambon, M. (2003) Influenza. *The Lancet*, Volume 362, No. 9397, p. 1733–1745.
76. Nikolić, S. (2004) *Grip (influenza,flu)*. U: Božić, M. et al., Infektivne bolesti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; str. 326-330.
77. Nunes, B. et al. (2007) Influenza vaccine coverage and the attack rate of influenza-like illness among the elderly in Portugal: is there a correlation? *Euro Surveillance*. 12:E070517. doi:2195.
78. Oliva, J. et al. (2018) Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 12(1):161-170.
79. Paget, J. et al. (2007) Influenza activity in Europe during eight seasons (1999–2007): an evaluation of the indicators used to measure activity and an assessment of the timing, length and course of peak activity (spread) across Europe. *BMC Infectious Diseases*, 7:141.
80. Paget, W.J. et al. (2010) Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *European Journal of Pediatrics*, 169(8), p. 997-1008.
81. Paules, C. i Subbarao, K. (2017) Influenza. *The Lancet*, Volume 390, No. 10095, p. 697–708.
82. Pebody, R.G. (2010) Pandemic influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Eurosurveillance*, Vol. 15, No. 20, 19571.

83. Peng, Z. et al. (2015) Characterizing the epidemiology, virology, and clinical features of influenza in China's first severe acute respiratory infection sentinel surveillance system, February 2011-October 2013. *BMC Infectious Diseases*, 22;15:143).
84. Public Health Agency Northern Ireland (2017) Surveillance of Influenza in Northern Ireland 2016-2017. URL: <http://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/Surveillance%20of%20Influenza%20in%20Northern%20Ireland%202016-2017.pdf>. (2017-12-05).
85. Public Health England (2017) Surveillance of influenza and other respiratory viruses, including novel respiratory viruses, in the United Kingdom: winter 2016-2017. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/613493/Surveillance_of_influenza_and_other_respiratory_viruses_in_the_UK_2016_to_2017.pdf. (2017-12-5)
86. Radin, J.M. et al. (2012) Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006–2010. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 206, Issue suppl_1, 15 December 2012, Pages S14–S21.
87. Radovanović, Z. (2010) *Grip*. Beograd: Arhipelag.
88. Refaey, S. et al. (2016) Incidence of influenza virus-associated severe acute respiratory infection in Damanhour district, Egypt, 2013. *Eastern Mediterranean Journal*, Vol. 22, No. 7, p. 499-508.
89. Remolina, Y.A. et al. (2015) Viral Infection in Adults with Severe Acute Respiratory Infection in Colombia. *PLoS ONE*, 10(11): e0143152.

90. Rodier, G. et al. (2007) Global public health security. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 13, No. 10, p. 1447–1452.
91. Rodrigues, E. et al. (2018) Excess pneumonia and influenza hospitalizations associated with influenza epidemics in Portugal from season 1998/1999 to 2014/2015. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 12(1), p. 153–160.
92. Ropac, D. (2003) *Epidemiologija zaraznih bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada.
93. Rothberg, M.B. i Haessler, S.D. (2010) Complications of seasonal and pandemic influenza. *Critical Care Medicine*, 38(4 Suppl):e91-7.
94. Saleh, M. et al. (2017) Influenza-associated severe acute respiratory infections in 2 sentinel sites in Lebanon- September 2015 to August 2016. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 12(3), p. 331-335.
95. Shaman, J. et al. (2010) Absolute Humidity and the Seasonal Onset of Influenza in the Continental United States. *PLoS Biology*, 8(2): e1000316.
96. Shaman, J. i Kohn, M. (2009) Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 106, No. 9, p. 3243-3248.
97. Shope, R.E. (1958) Influenza - History, Epidemiology, and Speculation. *Public Health Report*, Vol. 73, No. 2, p. 165-178.
98. Snacken, R. et al. (2014) Influenza season 2012-2013 in Europe: moderate intensity, mixed (sub)types. *Epidemiology and Infection*, 142(9), p.1809-12.
99. Soebiyanto, R.P. et al. (2015) Associations between Meteorological Parameters and Influenza Activity in Berlin (Germany), Ljubljana (Slovenia), Castile and León (Spain) and Israeli Districts. *PLoS ONE* 10(8): e0134701.

100. Soebiyanto, R.P. et al. (2014) The Role of Temperature and Humidity on Seasonal Influenza in Tropical Areas: Guatemala, El Salvador and Panama, 2008–2013. *PLoS ONE* 9(6): e100659.
101. Spellberg, B. et al. (2008) The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 46 (2), p. 155–164.
102. Steiner, S.H. et al. (2010) Detecting the start of an influenza outbreak using exponentially weighted moving charts. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 10:37.
103. Tamerius, J.D. et al. (2013) Environmental Predictors of Seasonal influenza Epidemics across Temperate and Tropical Climates. *PLoS Pathogens*, 9(3): e1003194.
104. Taubenberger, J.K. i Morens, D.M. (2006) 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 12, No. 1, p. 15-22.
105. Taubenberger, J. i Morens, D. (2009) Pandemic influenza-including a risk assessment of H5N1. *Revue scientifique et technique*, 28(1), p. 187–202.
106. Taubenberger, J.K. i Morens, D.M. (2010) Influenza: The Once and Future Pandemic. *Public Health Reports*, 125 (Suppl 3), p. 16-26.
107. Tay, E.L. et al. (2013) Exploring a proposed WHO method to determine thresholds for seasonal influenza surveillance. *PLoS One*. Volume 8, Issue 10, e77244.

108. Tempia, S. et al. (2017) Risk Factors for Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in South Africa, 2012-2015. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(1):ofw262.
109. Thompson, W.W. et al. (2009) Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 3(1), p. 37-49.
110. Tognotti, E. (2009) Influenza pandemics: a historical retrospect. *The Journal of Infection in Developing Countries*, Vol 3, No 05, p. 331-334.
111. Treanor, J.J. (2015) *Influenza Viruses: Including Avian Influenza and Swine Influenza*. In: Mandell, G.L., Bennet, J.E., Dolin, R. (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, p. 2669-2700.
112. Tsuchihashi, Y. et al. (2011) Environmental factors and seasonal influenza onset in Okayama city, Japan: case-crossover study. *Acta Medica Okayama*, Vol. 65, No. 2, p. 97-103.
113. Valleron, A.J. et al. (2010) Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 107, No. 19, p. 8778–8781.
114. Van Kerkhove, M.D. et al. (2011) Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis. *PLoS Medicine*, Vol.8, Issue 7, e1001053.
115. Van Kerkhove M.D. et al. (2013) Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(5), p. 872-886.

116. Van Noort, S.P. et al. (2012) The role of weather on the relation between influenza and influenza-like illness. *Journal of Theoretical Biology*. Volume 298, p131-137.
117. Van Wormer, J.J. et al. (2014) A cross-sectional analysis of symptom severity in adults with influenza and other acute respiratory illness in the outpatient setting. *BMC Infectious Diseases*, 14:231.
118. Van-Tam, J. i Sellwod, C. (2010) *Pandemic influenza*. 2nd ed. CABI.
119. Vega, A.T. et al. (2004) Modelling influenza epidemic—can we detect the beginning and predict the intensity and duration? *International Congress Series*, 1263, p. 281-228.
120. Vega, T. et al. (2013) Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the Moving Epidemic Method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(4), p. 546-558.
121. Vega T. et al. (2015) Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 9(5), p. 234-246.
122. Won, M. et al. (2017) Early and Real-Time Detection of Seasonal Influenza Onset. *PLoS Computational Biology*, 13(2).
123. World Health Organization (WHO) (1980) A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO Memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, 58(4), p. 585-591.
124. World Health Organization (WHO) (2005) International Health Regulations 2005, 2nd ed. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241580410_eng.pdf (2018-03-12)

125. World Health Organisation (WHO) (2011) Report of the Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations (2005) in relation to Pandemic (H1N1) 2009. URL: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/whos-final-report-functioning-international-health-regulations-ihr-relation-2009-ah1n1> (2018-03-12)
126. World Health Organization (2012) Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. Weekly Epidemiological record, No. 47, 2012, 87, p. 461-476. URL: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1> (2018-01-04)
127. World Health Organisation (WHO) (2013) Global Surveillance Standards for Influenza.
URL: http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf (2018-04-10)
128. World Health Organisation (WHO) (2018a) Virology of human influenza.
URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/data-and-statistics/virology-of-human-influenza> (2018-04-10)
129. World Health Organisation (WHO) (2018b) Influenza fact sheet. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (2018-03-12)
130. World Health Organisation Regional office for Europe (2011) WHO Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf?ua=1 (2018-01-03)
131. World Health Organisation Regional office for Europe (2018) Influenza. Surveillance and lab network. URL: <http://www.euro.who.int/en/health->

topics/communicable-diseases/influenza/surveillance-and-lab-network (2018-04-10)

132. Yu, H. et al. (2014) The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection, and influenza viruses, 2010-2012. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 28(1), p. 53-65.
133. Zavod za statistiku Crne Gore – MONSTAT (2016) *Crna Gora u brojkama*.
URL:
https://www.monstat.org/userfiles/file/publikacije/CG%20U%20BROJKAMA/MONSTAT_CG_fin.pdf
134. Zheng, J. et al. (2016) Epidemiology Seasonality and Treatment of Hospitalized Adults and Adolescents with Influenza in Jingzhou, China, 2010-2012. *PLoS ONE*, 11(3): e0150713.
135. Zimmer, S.M. i Burke, D.S. (2009) Historical perspective-emergence of influenza A (H1N1) viruses. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 361, No 3., p. 279-285.
136. Zolotusca, L. et al. (2014) Risk factors associated with fatal influenza. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 8(1), p. 8–12.

LISTA SKRAĆENICA

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

ARI – akutne respiratorne infekcije

BMI – indeks telesne mase (engl. body mass index)

CDC - Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention)

COPD – Hronična obstruktivna bolest pluća

ECDC – Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. European Centre for Disease Prevention and Control)

FAO – Organizacija za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (engl. Food and Agriculture Organization)

GBS – Guillain-Barré sindrom

GISN – globalna mreža za nadzor nad gripom (engl. Global Influenza Surveillance Network)

HA – hemaglutinin

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. Human Immunodeficiency Virus)

IIV – inaktivisana (mrtva) vakcina (engl. inactivated influenza vaccine)

ILI – bolest koja liči na grip (engl. Influenza Like Illness)

IHR –Medjunarodna zdravstvena regulativa (engl. International Health Regulation)

ISS – izmenjeno stanje svesti

JIN –Jedinica intenzivne nege

KCCG – Klinički Centar Crne Gore

LAIV – živa, oslabljena (atenuirana) vakcina (live attenuated influenza vaccine)

MEM – metod epidemijskih promena (engl. Moving Epidemic Method)

MKB – međunardona klasifikacija bolesti

NA – neuraminidaza

NIC – Nacionalni influenza centar

NPV – negativna prediktivna vrednost

OIE – Svetska organizacija za zdravlje životinja (engl. World Organisation for Animal Health)

PIP – okvir za pripremu pandemijskog gripa (engl. Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Framework)

PPV – pozitivna prediktivna vrednost

RIV3 – Flublok - rekombinantna trivalentna hemaglutinin vakcina

RNK – ribonukleinska kiselina

RSV – respiratorni sincicijalni virus

RT-PCR –reverznom transkriptazom potpomognuta lančana reakcija polimeraze

SAD – Sjedinjene Američke Države

SARI – teška akutna respiratorna infekcija (engl. Severe Acute Respiratory Infection)

SPSS – statistički paket za socijalne nauke (engl. Statistical package for the Social Sciences)

TESSy – baza podataka Evropskog nadzornog sistema (engl. The European Surveillance System)

WHO – Svetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

WHO CC – Kolaborativni Centri Svetske zdravstvene organizacije

WHO ERLs – Esencijalne regulatorne laboratorije Svetske zdravstvene organizacije

BIOGRAFIJA AUTORA

Božidarka B. Rakočević rođena je 03.01.1972. u Podgorici. Osnovnu školu završila je u Vrnjačkoj Banji, a Gimnaziju u Trsteniku. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Kragujevcu 1998. godine, a specijalizirala epidemiologiju 2005. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Upisala je Magistarske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu koje je uspešno završila 2009. godine odbranom Magistarske teze teze pod naslovom „ZNANJE, STAVOVI I PONAŠANJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA U ODNOSU NA HIV INFEKCIJU“. Zaposlena je u Institutu za javno zdravlje Crne Gore gde obavlja dužnost Direktora Centra za kontrolu i prevenciju zaraznih bolesti.

Član je Nacionalne komisije za zarazne bolesti, Nacionalnog koordinacionog tijela za odstranjivanje (eliminaciju) i iskorjenjivanje (eradikaciju) pojedinih zaraznih bolesti i Nacionalnog tima za Međunarodni zdravstveni pravilnik (International Health Regulation - IHR). Pored toga je i Nacionalni koordinator za Međunarodni zdravstveni pravilnik, Nacionalni koordinator za sezonsku influencu, aviarnu influencu i pandemiju, Nacionalni fokal point za ELDS mrežu (European Legionnaires' Disease Surveillance Network - ELDSNet) i nadzor nad legionelom za Evropski Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) i Nacionalni fokal point za detekciju slučaja, rani sistem uzbunjivanja i Međunarodni zdravstveni pravilnik za ECDC.

Učestvovala je u izradi brojnih publikacija i naučnih radova kao autor i koautor.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Božidarka Rakočević
broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom
EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE GRIPA I ODREĐIVANJE EPIDEMIJSKIH
PRAGOVA ZA GRIP METODOM EPIDEMIJSKIH PROMENA U CRNOJ GORI

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.04.2018.

B. Rakočević

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Božidarka Rakočević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE GRIPA I ODREĐIVANJE
EPIDEMIJSKIH PRAGOVA ZA GRIP METODOM EPIDEMIJSKIH PROMENA U
CRNOJ GORI

Mentor prof. dr Anita Grgurević

Potpisani Božidarka Rakočević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.04.2018.

B. Rakočević

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE GRIPA I ODREĐIVANJE EPIDEMIJSKIH PRAGOVA ZA GRIP METODOM EPIDEMIJSKIH PROMENA U CRNOJ GORI

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.04.2018.

B. Ranočević
