

ROTAVIRUSNE INFEKCIJE DJECE LIJEČENE U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT TIJEKOM TROGODIŠNJEG RAZDOBLJA

ŽELJKA VLASTELICA¹, MARIJANA ROGULJ¹, VJEKOSLAV KRŽELJ^{1,2}, IVO IVIĆ^{2,3}, LORNA STEMBERGER⁴, JASNA PETRIĆ¹, TANJA KOVAČEVIĆ¹, BRANKA RUNTIĆ², ANITA NOVAK⁵, GORAN TEŠOVIĆ⁴

Cilj rada je prikazati osobitosti rotavirusnih infekcija djece koja su liječena u Klinici za dječje bolesti i Odjelu za zarazne bolesti KBC-a Split u trogodišnjem razdoblju. Retrospektivnim istraživanjem analizirana su hospitalizirana predškolska djeca s akutnim proljevom izazvanim rotavirusom u razdoblju od 04. 01. 2006. god. do 15. 12. 2008. god. Liječeno je ukupno 299 djece s dokazanom rotavirusnom infekcijom. Od toga su 105 djece (35,12%) imali nozokomijalnu rotavirusnu infekciju. Median dobi ispitanika je 0.98 godina, najviše ih se primilo u bolnicu drugog dana bolesti, srednja vrijednost duljine liječenja je 7 dana, dojenje nije utjecalo na pojavnost rotavirusnog proljeva. Proljevi oboljele djece su najčešće (67,56%) trajali od 1 do 4 dana; povraćanje je trajalo 1 dan u 95 djece (31,77%). Vrućicu $\geq 39^{\circ}\text{C}$ je imalo 41,47% djece, a median Vesikari scora je 12. Cijepljenje je jedina efikasna prevencija rotavirusnih infekcija te sprječava teške bolesti uzrokovane rotavirusom, smanjuje učestalost nozokomijalnih infekcija i poboljšava kakvoću života djece i obitelji.

Deskriptori: ROTAVIRUS, NOZOKOMIJALNE INFEKCIJE, CIJEPLJENJE

Uvod

Godišnje u svijetu zbog akutnog proljeva umre oko 1,8 milijuna djece (1). Iako je smrtnost uzrokovana akutnim proljevima u padu, sveukupna incidencija oboljenja od akutnog proljeva je neizmijenjena i iznosi oko 3,2 epizode po djetetu na godinu. U Sjedinjenim Američkim državama je oko 1.5 milijun slučajeva liječenih godišnje izvan bolnice, 200000 hospitalizacija i 300 smrtnih slučajeva (1).

Malo je podataka o dugoročnim posljedicama bolesti s proljevima, posebno

ako je prisutan prolongirani proljev i malnutricija. Bolesti s proljevima mogu imati značajan učinak na psihomotorni i kognitivni razvoj u male djece. Rane i ponavljajuće epizode proljevastih stolica tijekom razdoblja intenzivnog razvoja, posebno ako su udruženi s malnutricijom, pridruženim infekcijama i anemijom mogu imati dugoročne učinke na linearni rast, kao i na psihičke te kognitivne funkcije (1).

Rotavirus je najvažniji uzrok teških proljeva u djece mlađe od 5 godina u svim socioekonomskim skupinama i u svim područjima svijeta (2). Rota virusi su najčešći uzrok bolnički liječenog proljeva djece. U Europskoj zajednici godišnje se ambulantno liječi oko 700000 djece mlađe od 5 godina, a 87000 djece u bolnici zbog rotavirusnog proljeva s prosječnim troškom od 1.417 EUR po jednom bolničkom bolesniku (3-5). Procjenjuje se da godišnje na svijetu zbog rotavirusnog proljeva umre oko 611000 djece, pretežno u nerazvijenim zemljama trećeg svijeta. Smrtni slučajevi su povezani sa drugim rizičnim čimbenicima poput pothranjenosti, pridruženih infe-

kcija ili ograničene zdravstvene skrbi. Broj smrtnih ishoda godišnje u Europi je oko 200 (3-5).

Rotavirusi spadaju u Reoviridae, porodicu dvolančanih, segmentiranih RNA virusa, bez ovojnice. Sastoji se od tri koncentrična proteinska omotača koji omeđuju 11 segmenata dvolančane RNA. Ovi segmenti kodiraju šest strukturalnih proteina (VP1 do VP4, VP6 i VP7) i šest nestrukturalnih proteina (NSP1 do NSP6). Iz tanke vanjske kapside izlazi 60 VP4 šiljaka, koji strše iz viriona. Virion rotavirusa je čestica oko 70 nm u promjeru, bez VP4 šiljaka (6). Rotavirusi se klasificiraju u G-tipove (G1-G15, VP7-specifični), P-tipove (P[1]-P[24], VP4-specifični), i skupine (A-G, VP6-specifične). Najčešći su G-tip 1 do 4 i 9, i P-tip 1A i 1B. Skupina A-virusa glavni je uzrok rotavirusnih proljeva širom svijeta (6, 7). Pet serotipova (G1-G4 i G9) iz skupine A su odgovorni za oko 80% slučajeva diljem svijeta (7).

Rotavirus je visoko zarazan i uglavnom se prenosi fekalno oralnim putem. Infekcije su česte u dječjim bolnicama

¹Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
²Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu
³Odjel za infekcijske bolesti, Klinički bolnički centar Split
⁴Klinika za infektivne bolesti Fran Mihaljević, Zagreb
⁵Odjel za mikrobiologiju i parazitologiju, Klinički bolnički centar Split

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj
Klinika za dječje bolesti, KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: krzelj@kbsplit.hr

i predškolskim ustanovama. Virus je prisutan u stolici u vrlo visokoj koncentraciji prije i danima nakon prezentacije bolesti. Samo nekoliko infektivnih viriona je potrebno da uzrokuje bolest u osjetljive osobe (8). Vjerojatan je i kapljični put prijenosa bolesti (6, 9). Prijenos je moguć preko čestica virusa u zraku, posebno nakon povraćanja, te iz sekreta dišnih putova u akutnoj fazi bolesti. Rotavirusna oboljenja su češća tijekom zimskih mjeseci, u vrijeme kada su češće i druge infekcije poput gripe i oboljenja izazvanog respiratornim sincicijelnim virusom (10). Većina infekcija je posljedica izravnog ili neizravnog kontakta sa zaraženim osobama.

Rotavirus može preživjeti satima na rukama i danima na čvrstim površinama, kao što su igračke ili površine za pripremu hrane (9). Teško se inaktivira fluorokarbonima, eterom i klorom u koncentracijama koje se uobičajeno koriste za tretiranje otpadnih voda i vode za piće. Inaktiviraju ga neki antiseptični agensi koji sadrže relativno visoke koncentracije alkohola (>40%) ili slobodnog klora (6).

Visoka incidencija rotavirusnih proljeva u razvijenim zemljama ukazuje da higijenske mjere sprječavanja širenja infekcije nisu dovoljne (3). Rotavirusna infekcija predstavlja bitan čimbenik smanjenja kakvoće života oboljelog djeteta i njegove obitelji, a nije zanemarljiv ni ekonomski učinak (3, 11, 12). Rotavirusne infekcije su najučestalije kod djece u dobi od 6 mjeseci do 2 godine. Većina djece se zarazi do dobi od 2-3 godine i mnogo njih se zarazi više puta (7). Jednom preboljela infekcija umanjuje vjerojatnost reinfekcije, a tri preboljele rotavirusne infekcije smanjuju rizik za rotavirusni proljev gotovo 100% (13). Saznanje da se nakon preboljele infekcije smanjuje mogućnost ponovnog rotavirusnog oboljenja dovelo je do razvoja cjepiva koje se danas preporučuje kao jedina učinkovita mjera za smanjenje učestalosti i prevenciju ove ozbiljne bolesti dječje dobi.

Metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje o karakteristikama rotavirusnih infekcija 299 djece predškolske dobi lije-

čenih u Klinici za dječje bolesti i Odjelu za zarazne bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u trogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2008. godine.

Za dokaz infekcije rotavirusom korišten je imunokromatografski test VIKIA Rota-Adeno - kvalitativni test temeljen na asocijaciji monoklonalnih antitijela specifičnih za rotavirus i adenovirus. Osjetljivost testa je 98,8%, a specifičnost 100% (14). Navedeni test je u visokoj korelaciji sa ELISA testom (93,6%) (15).

Analizirao se spol bolesnika, dob, dan bolesti pri prijemu, udio bolničkih rotavirusnih infekcija, trajanje bolesti, trajanje hospitalizacije, dojenje, postojanje kroničnih bolesti, epidemiološka situacija u obitelji, mjesto stanovanja, broj stolica, trajanje povraćanja, tjelesna temperatura, dehidracija, elektroliti i acidobazni status.

Težina oboljenja se prosuđivala pomoću Vesicari skora gdje se zbroj bodova 7 i manji ocjenjivao kao blago oboljenje, 7 do 10 kao umjereno i 11 do 20 kao teško oboljenje (16).

Prikupljeni podaci su se obradili u statističkoj aplikaciji Access (StatSoft., Inc., Tulsa, USA). Za analizu su se koristili parametri opisne statistike poput aritmetičke sredine, standardne devijacije i intervala pouzdanosti.

Rezultati

U navedenom razdoblju liječeno je ukupno 299 djece s dokazanom rotavirusnom infekcijom, 159 muškog i 140 ženskog spola, što ukazuje na gotovo jednaku raspodjelu prema spolu bez statistički značajne razlike među spolovima ($P > 0,05$). Median raspodjele bolesnika po dobi pri prijemu je 0,98 godine s minimumom 0,01 i maximumom 7,20.

Liječeno je 194 djece (64,88%) koja su u bolnicu primljena zbog rotavirusnog proljeva. Bolničku infekciju je imalo 105 djece (35,12%). Kriterij za bolničku infekciju je početak simptoma infekcije nakon 48 sati od prijema u bolnicu.

S obzirom na dan oboljenja pri prijemu za djecu hospitaliziranu zbog rotavi-

rusnog proljeva uočava se da je median 2 s najmanje 1, a najviše 10 dana bolesti. Duljina trajanja bolesti u ovoj skupini je u rasponu od minimalno 3 do maksimalno 38 dana, uz median 7 dana. Dulje trajanje u ovoj skupini bolesnika bilo je u slučajevima komplikacija tijekom rota infekcije poput pojave konvulzija ili u slučajevima koji su bolovali od još nekih oboljenja zbog čega je produljen tijek hospitalizacije.

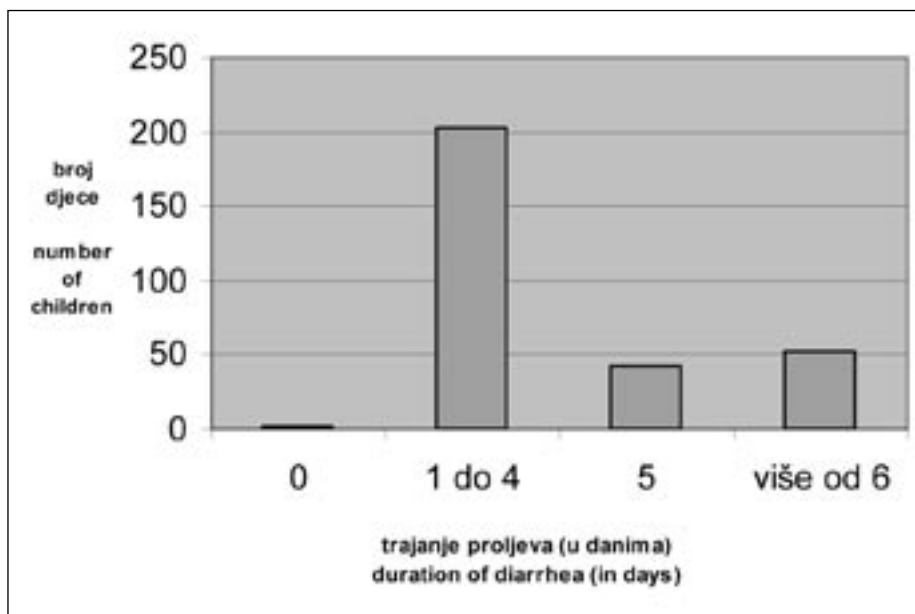
Median pojave simptoma bolesti u skupini djece bolničkom rotavirusnom infekcijom je 5. dana boravka u bolnici (najranije 3. dana; najkasnije 53. dan). Djeci s bolničkom infekcijom nije moguće sa sigurnošću odrediti duljinu trajanja rota infekcije jer su hospitalizirani zbog neke druge bolesti, odnosno duljina bolničkog liječenja je povezana sa osnovnom bolešću.

Od 299 djece koja su obuhvaćena istraživanjem nije bilo nikada dojeno 131 djeteta (43,81%), do 1 mjesec dojeno je 60 djece, do 6 mjeseci 68 djece, dulje od 6 mjeseci 40 djece. Broj djece kojima je član obitelji imao povraćanje ili proljev unatrag tjedan dana je 59 (19,73%). Proljevi oboljele djece su najčešće trajali od 1 do 4 dana (67,56%) (Slika 1).

Iz gradske sredine je 144 djece (48,16%), a iz ruralne 155 djece (51,84%), te ne postoji statistički značajna razlika ($P > 0,05$). Najveći broj djece je imao 1 do 3 stolice u 24 sata (38,13%) (Slika 2). Povraćanje je najčešće trajalo 1 dan (u 95 djece - 31,77%) (Slika 3), uz najčešće ukupno 2 do 4 epizode povraćanja (102 djece - 34,11%). Najveći broj djece imao je vrućicu $\geq 39^\circ\text{C}$ (41,47% djece) (Slika 4). Težina oboljelih ispitanika je procijenjena pomoću Vesicari skora kojemu je median bio 12 uz minimalnu vrijednost 1 i maksimalnu 20.

Rasprava

Rotavirus je vodeći uzročnik teških proljeva u dojenčadi i male djece diljem svijeta. Bogati i siromašni, u razvijenim industrijskim zemljama ili u zemljama u razvoju se, gotovo svi, u dobi do tri godine zaraze s rotavirusom. Prva infekcija je obično udružena s akutnim proljevom koji može biti težak i burnog tijeka te može dovesti do život opasne dehidracije (17).

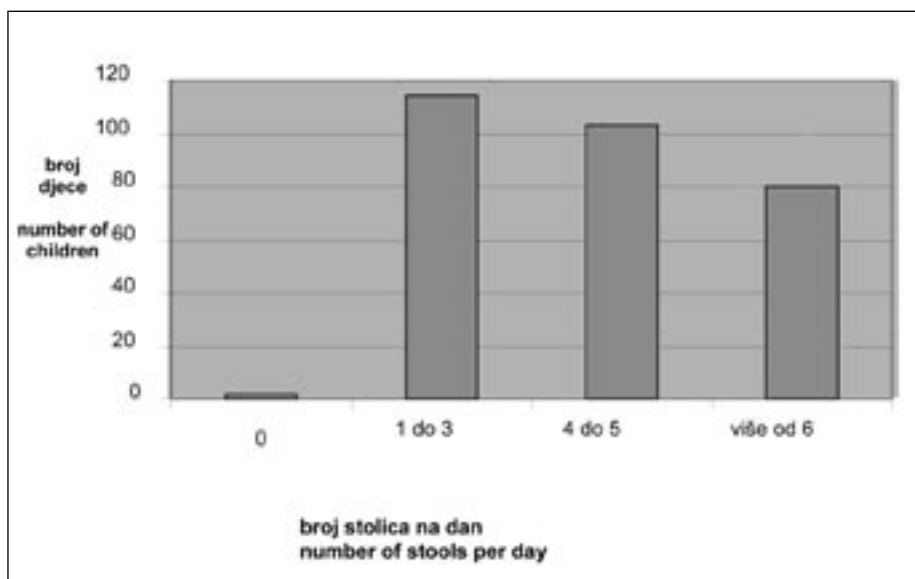


Slika 1.
Duljina trajanja proljeva u danima

Figure 1
Duration of diarrhea in days

Inkubacija obično traje od 24 do 48 sati. Rotavirusni gastroenterocolitis u djece najčešće počinje povraćanjem i vrućicom, koji traju 2 do 3 dana, a vrlo brzo počinju učestale vodenaste stolice koje se nastavljaju još nekoliko dana te bolest obično traje 3 do 8 dana (6). U 204 (68,2%) naših ispitanika proljev je tra-

jao do 4 dana. Povraćanje je češće i traje dulje nego li u gastroenterocolitisa uzrokovanih drugim agensima (18). Klinička slika može biti blaga, infekcija može proći asimptomatski, ali se može ispoljiti teškim kliničkim stanjem osobito u dojenčadi i pogotovo tijekom nozokomijalnih infekcija u dojenčadi hospitalizirane



Slika 2.
Najveći broj stolica na dan

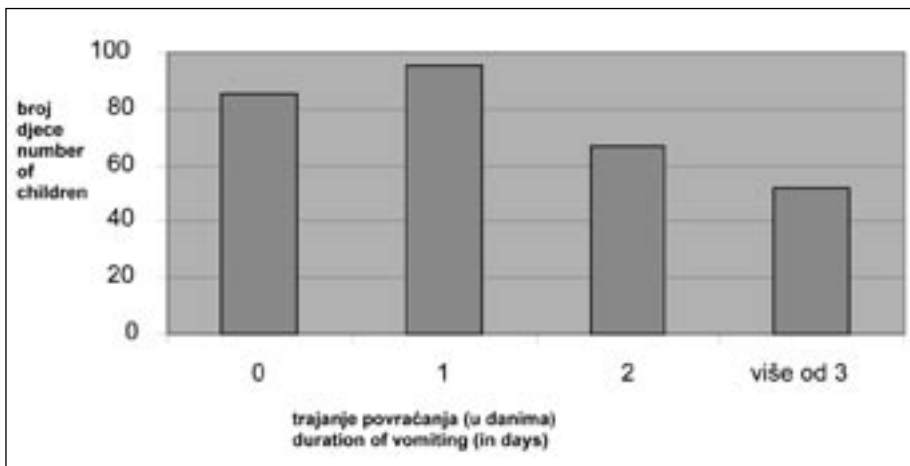
Figure 2
Number of stools per day

zbog drugih razloga. Najteža se klinička slika vidi kod djece u dobi između 3 i 35 mjeseci (6). Visoka tjelesna temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ u 41,47% djece koji su obrađeni ovim istraživanjem, uz ostale navedene parametre te median Vesikari score upućuju na ozbiljnost kliničke slike ispitanika. Dojenje ne umanjuje rizik od rotavirusnog proljeva, što je vidljivo i iz rezultata ovog istraživanja, ali doprinosi blažoj kliničkoj slici (6).

Duljina trajanja bolničkog liječenja naših ispitanika koji su hospitalizirani zbog rotavirusnog proljeva je prosječno 7 dana što je nešto duže nego u Europskim zemljama gdje je duljina od 2,5 do 5 dana (2,5 dana u Švedskoj, 5 dana u Njemačkoj) (7). Najveća učestalost oboljele djece u ovom istraživanju je do godinu dana starosti (srednja dob je 0,98 godine) što je sukladno s rezultatima zapadnoeuropskih zemalja. U Austriji je najveća incidencija hospitalizirane djece s rotavirusnom infekcijom zabilježena u dobi između 8 i 14 mjeseci (19). U multicentričnom prospektivnom istraživanju koje je obuhvaćalo zapadnoeuropske zemlje najveći broj hospitalizirane djece s rotavirusnom infekcijom zabilježen je u dobnoj skupini između 6 i 11 mjeseci (Belgija, Francuska, Njemačka, Velikoj Britaniji), s iznimkom Italije, Španjolske i Švedske u kojima je dob najvećeg broja hospitalizirane djece od 12 do 23 mjeseca (7).

Više od trećine djece (105 - 35,12%) u našem istraživanju je imalo bolničku rotavirusnu infekciju. Rotavirus je česti i ozbiljni uzročnik bolničkih infekcija, a epidemije rotavirusne infekcije na pedijatrijskim odjelima su dobro poznate te su uzrokom dužeg i skupljeg bolničkog liječenja djece (20, 21). U velikim prospektivnim multicentričnim istraživanjima u više europskih zemalja opisuje se da je u djece dobi do 4 godine rotavirus uzročnik nozokomijalnih gastroenterocolitisa u 49% do 57% slučajeva (12).

Bolničke infekcije je teško nadzirati preventivnim higijenskim mjerama zbog otpornosti virusa na okolinu kao i zbog drugih mogućih načina prijenosa osim fekalno oralnog (12). Prosječna cijena bolničkog liječenja u Europi je 1417 Eura (od 1217 u Velikoj Britaniji do 1515 u



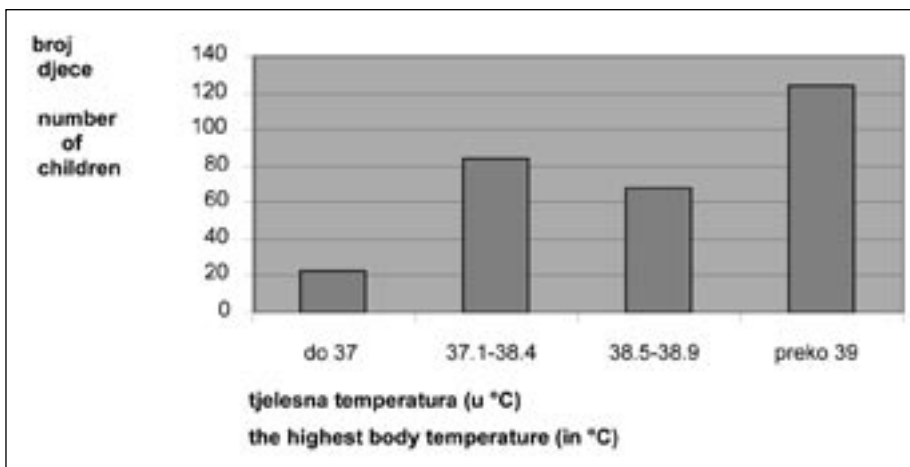
Slika 3.
Duljina trajanja povraćanja u danima

Figure 3
Duration of vomiting in days

Švedskoj) (12). Značajno novčano opterećenje za obitelj i društvenu zajednicu predstavlja bolovanje roditelja zbog rotavirusnog proljeva djeteta. Prosječni dani bolovanja roditelja za djecu koja nisu liječena u bolnici je u Francuskoj 3,4 dana, a za one liječene od rotavirusne infekcije u bolnici 2,3 dana. U Belgiji je odnos 4,8 prema 4,2, a u Velikoj Britaniji 7,5 prema 4,0 dana (12).

Kvalitetna prevencija rotavirusnih proljeva u djece je moguća jedino cijepljenjem. Europsko društvo za pedijatrijske zarazne bolesti (The European Society for Paediatric Infectious Diseases;

ESPID) i Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; ESPGHAN) preporučuju primjenu cijepljenja protiv rotavirusa za svu zdravu dojenčad (10). Najvažniji učinak programa cijepljenja u Europi bio bi spriječiti teške bolesti uzrokovane rotavirusom kao i smanjenje broja bolničkih infekcija (22). U ovom trenutku cjepivo je uvršteno u kalendar cijepljenja te se njime cijepi sva djeca u USA, Finskoj, Austriji, Belgiji, Luksemburgu, Njemačkoj, Australiji, Indoneziji, Boliviji, Brazilu, Kolumbiji, Gvajani, Ekvado-



Slika 4.
Najviša tjelesna temperatura u °C

Figure 4
The highest body temperature in °C

ru, El Salvadoru, Hondurasu, Meksiku, Nikaragvi, Panami, Peruu, Venecueli, Bahrainu, Kataru i Južnoafričkoj Republici. U Hrvatskoj cjepivo je registrirano od lipnja 2008. i ne nalazi se u kalendaru obveznog cijepljenja.

LITERATURA

1. Bhutta Z.A; Acute gastroenteritis in children. U Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition; Philadelphia:W.B.Saunders Company, 2007; 1605-17.
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
3. The Pediatric ROTavirus CommitTEE (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol. Infect.* 2006; 134: 908-16.
4. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25: 7-11.
5. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhoea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-06.
6. Krajinović V. Infekcija rotavirusom. *Medix* 2007; 70: 101-4.
7. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Vander Wielen M. Multicenter Prospective Study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL study. *J Infect Dis.* 2007; 195: 4-16.
8. Bass DM. Rotaviruses, Calciviruses and Astroviruses. Nelson textbook of paediatric; 18th edition; Philadelphia:W.B.Saunders Company, 2007; 1399-401.
9. Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19 (10): 103-5.
10. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usonis V. Expert working group. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evidence - Based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe: Executive Summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 1-4.
11. Lepage P. Rotavirus infection in Europe. Time for effective prevention? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 5-6.
12. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen. Cost of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195: 36-44.

13. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-8.
14. Crehalet H, Vandenesch F, Freydiere AM. Rapid detection of rotavirus in children: comparison of Vikia Rota-Adeno and Diarlex MB, two immunochromatographic tests. *ESCMID*, 2006.
15. De Rougemont, Kaplon J, Billaud G, Lina B, Pinchinat S, Derrough T, Caulin E, Pothier P, Floret D. Sensitivity and specificity of the VIKIA Rota-Adeno immuno-chromatographic test and the ELISA IDEIA Rotavirus kit (Dako) compared to genotyping. *Pathol Biol* 2009; 57: 86-9.
16. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1757-63.
17. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, Desgrandchamps D, Domingo JD, Sanchez FG, Gray J, Haditsch M, Johansen Kari, Lorgelly P, Lorrot M, Perez N, Resche V, Rose M. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe; *Lancet Infect Dis*, 2006; 6: 805-12.
18. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO et al. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *J Pediatr*, 1977; 91: 188-93.
19. Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, Mutz I, Zwiauer K, Wiedermann U, Vécsei A, Kollaritsch H. Active hospital - based surveillance of rotavirus diarrhea in Austrian children, period 1997 to 2003. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118 (9-10): 280-5.
20. Ratner AJ, Neu N, Jakob K et al. Nosocomial rotavirus in a pediatric hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 299-301.
21. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004; 22(1): 49-54.
22. The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT); *Epidemiol. Infect*, 2006; 1-9.

Summary

ROTAVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN TREATED AT CLINICAL HOSPITAL SPLIT DURING THE THREE-YEAR PERIOD

Ž. Vlastelica, M. Rogulj, V. Krželj, I. Ivić, L. Stemberger, J. Petrić, T. Kovačević, B. Runtić, A. Novak, G. Težović

The aim is to show the characteristics of rotavirus infections in children treated at the Department of Pediatrics and Department of Infectious Diseases of Clinical Hospital Split, during the three-year period. The retrospective study analyzed the hospitalized preschool children with acute diarrhea caused by rotavirus during the period from 4th January 2006. to 15th December 2008. The total number of 299 children were treated with the proven rotavirus infection. Of these, 105 children (35.12%) had rotavirus affected by nosocomial infection. The median age of patients was 0.98 years, most of them were received in the hospital the second day of illness, mean length of treatment was 7 days, breast-feeding did not effect the incidence of rotavirus diarrhea. Diarrhea mostly (67.56%) lasted 1 to 4 days, vomiting lasted 1 day in 95 children (31.77%). Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ had 41.47% of the children, a median Vesikari score is 12. Vaccination is the only effective prevention of rotavirus infection and it prevents serious illness caused by rotavirus, reduces the incidence of nosocomial infections and improves the quality of life of children and their families.

Descriptors: ROTAVIRUS, NOSOCOMIAL INFECTION, VACCINATION