

"Point-of-care" testovi u dijagnostici infektivnih bolesti

Lešić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:902700>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

MATEA LEŠIĆ

**„*POINT-OF-CARE*“ TESTOVI U DIJAGNOSTICI
INFEKTIVNIH BOLESTI**

DIPLOMSKI RAD

**Akadska godina:
2020./2021.**

**Mentor:
prof. dr. sc. Marija Tonkić, dr. med.**

Split, 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

MATEA LEŠIĆ

**„*POINT-OF-CARE*“ TESTOVI U DIJAGNOSTICI
INFEKTIVNIH BOLESTI**

DIPLOMSKI RAD

**Akadska godina:
2020./2021.**

**Mentor:
prof. dr. sc. Marija Tonkić, dr. med.**

Split, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Medicinski fakultet Split
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti

Znanstveno polje: Farmacija

Nastavni predmet: Farmaceutska mikrobiologija

Tema rada: prihvaćena na 70. sjednici Vijeća studija Farmacije, 8. sjednici Vijeća Kemijsko – tehnološkog fakulteta i 5. sjednici Fakultetskog Vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: prof. dr. sc. Marija Tonkić, dr. med.

„POINT-OF-CARE“ TESTOVI U DIJAGNOSTICI INFEKTIVNIH BOLESTI

Matea Lešić, broj indexa 209

Sažetak:

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je utvrditi vrste i učestalost korištenja imunokromatografskih POC testova za dokazivanje uzročnika respiratornih i gastrointestinalnih infekcija u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split u periodu od 1.1.2020. do 31.12.2020.

Materijal i metode: U ovom retrospektivnom istraživanju korišteni su podaci iz Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split o upotrebi POC imunokromatografskih testova (Biogen, Zagreb, Hrvatska) za dijagnostiku infektivnih bolesti. Obradeni podaci odnose se na infektivne bolesti respiratornog i probavnog trakta koje su uzrokovane bakterijama i virusima. Uzročnici respiratornih infekcija uključeni u ispitivanje su respiratorni adenovirusi, RSV, *S. pyogenes*, influenza A i B i SARS-CoV-2. Uzorci korišteni za testiranje bili su aspirat nazofarinksa, bris nazofarinksa, bris ždrijela i ispirak nazofarinksa. Uključeni uzročnici gastrointestinalnih infekcija su crijevni adenovirusi, *H. pylori*, norovirus, rotavirus i *C. difficile*. Korišteni uzorak za testiranje bila je stolica pacijenta. Podaci su obrađivani u programskom paketu Office (Microsoft, Redmond, WA).

Rezultati: Ukupno je napravljeno 1745 POC imunokromatografskih testova za dokaz uzročnika respiratornih infekcija. Najviše testova je napravljeno za dokaz antigena influence A i B (554), a najmanje za dokaz antigena SARS-CoV-2 (31). Najveći udio pozitivnih rezultata bio je za antigen SARS-CoV-2 (29,03%), a najmanji udio pozitivnih je dobiven za antigene respiratornih adenovirusa (1,85%). Uočena je razlika u udjelima pozitivnih rezultata s obzirom na korišteni uzorak: za adenoviruse na aspiratu nazofarinksa (18,18%) u odnosu na bris nazofarinksa (0,41%) te za RSV na aspiratu nazofarinksa (9,09%) u odnosu na bris nazofarinksa (21,95%). Ukupan broj testova za gastrointestinalne uzročnike u 2020. godini iznosio je 6067. Najveći udio pozitivnih bio je za dokaz toksigenog *C. difficile* (24,51%), a najmanji za crijevne adenoviruse (1,57%). Najveći broj testova, 1685, napravljen je za *C. difficile*, a za ostale uzročnike je napravljen približno sličan broj testova.

Zaključak: U 2020. godini u KBC Split napravljeno je više POC imunokromatografskih testova za dokaz uzročnika gastrointestinalnih infekcija. Najviše je testova napravljeno za dokaz toksigenog *C. difficile*. Najmanje testova bilo je za SARS-CoV-2 virus i *S. pyogenes*. Najveći udjeli pozitivnih rezultata dobiveni su za SARS-CoV-2 i *C. difficile*, a najmanji za respiratorne i crijevne adenoviruse.

Ključne riječi: *point-of-care* testovi, infektivne bolesti, KBC Split

Rad sadrži: 44 stranice, 7 slika, 6 tablica, 35 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivana Goić Barišić, dr. med., predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Anita Novak, dr. med., član
3. prof. dr. sc. Marija Tonkić, dr. med., mentor

Datum obrane: listopad, 2021.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

School of Medicine Split
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences

Scientific field: Pharmacy

Course title: Pharmaceutical microbiology

Thesis subject: was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 70 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 8 and by Faculty Council of School of Medicine, session no. 5.

Mentor: Marija Tonkić, PhD, Full prof.

„POINT-OF-CARE“ TESTS IN DIAGNOSTICS OF INFECTIOUS DISEASES

Matea Lešić, index number 209

Summary:

Objective: The aim of the research was to establish the frequency of usage as well as the variability of immunochromatographic POC tests for determining the causes of respiratory and gastrointestinal infections at the Department of Clinical Microbiology and Parasitology of the University Hospital of Split from 1.1.2020. until 31.12.2020.

Material and methods: The basis for carrying out this retrospective research was the data on the usage of POC immunochromatographic tests in infectious disease diagnostics (Biogen, Zagreb, Croatia) obtained from the Department of Clinical Microbiology and Parasitology at the University Hospital of Split. The data processed include both respiratory and gastrointestinal infectious diseases, which were caused by bacteria and viruses. The pathogens of respiratory infections included in the testing were respiratory adenoviruses, RSV, *S. pyogenes*, influenzas type A and B and SARS-CoV-2. The samples used for testing were nasopharyngeal aspirates, nasopharyngeal swabs, pharyngeal swabs and nasopharyngeal lavages. The pathogens of gastrointestinal infections included were intestinal adenoviruses, *H. pylori*, norovirus, rotavirus and *C. difficile*. The sample used for testing was a stool sample of the patients. The data was processed with the Microsoft Office software family (Microsoft, Redmond, WA).

Results: Total of 1745 POC immunochromatographic tests for determining the causes of respiratory infections were done. Most of the tests were performed for influenza A and B antigens (554 in total), and the smallest number of tests (31) was done to prove SARS-CoV-2 antigens. The majority of positive results was for the SARS-CoV-2 antigen (29,03%), while the smallest number of them was for the respiratory adenovirus antigens (1,85%). A difference in the share of positives results in relation to the sample used was also noted: for adenoviruses in the nasopharyngeal aspirates (18,18%) in comparison to the nasopharyngeal swabs (0,41%), RSV in the nasopharyngeal aspirates (9,09%) in comparison to the nasopharyngeal swabs (21,95%). The total number of tests performed for the gastrointestinal pathogens in 2020 was 6607. The majority of the positive results was for the toxigenic *C. difficile* (24,51%) and the smallest number was for intestinal adenoviruses (1,57%). Most of the tests were done for *C. difficile*, however, approximately the same amount was done on other pathogens.

Conclusion: In 2020 at the University Hospital of Split most of the POC immunochromatographic tests were done to determine the cause of gastrointestinal infections. The majority of them were performed for the toxigenic *C. difficile*. The smallest number was performed for SARS-CoV-2 and *S. pyogenes*. The biggest share of positive results was noticed for SARS-CoV-2 and *C. difficile*, while the smallest number was for respiratory and intestinal adenoviruses.

Keywords: *point-of-care* tests, infectious diseases, University Hospital of Split

Thesis contains: 44 pages, 7 figures, 6 tables, 35 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Ivana Goić Barišić PhD, Prof., chair person
2. Anita Novak PhD, A/Prof., member
3. Marija Tonkić PhD, Full Prof., supervisor

Defence date: October 2021.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija <i>point-of-care</i> testova	2
1.2. POC testovi za dijagnostiku infektivnih bolesti	3
1.3. Princip POC testova	4
1.4. Odabir POC testa.....	7
1.5. Respiratorne infekcije	7
1.6. Uzročnici respiratornih infekcija.....	8
1.7. Infekcije gastrointestinalnog sustava	9
1.8. Uzročnici gastrointestinalnih infekcija.....	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	12
3. MATERIJAL I METODE	14
3.1. Ustroj studije.....	15
3.2. Uzorci i podaci.....	15
3.3. Obrada podataka	15
4. REZULTATI.....	16
4.1. POC imunokromatografski testovi za uzročnike respiratornih infekcija	17
4.2. POC imunokromatografski testovi za uzročnike gastrointestinalnih infekcija	24
5. RASPRAVA	26
6. ZAKLJUČAK	32
7. LITERATURA	34
8. SAŽETAK	38
9. SUMMARY	40
10. ŽIVOTOPIS	43

*Od sveg srca se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Mariji Tonkić na uloženom trudu,
srdačnom pristupu i danim uputama i savjetima pri izradi ovog rada.*

*Također, zahvaljujem se svojim kolegicama s fakulteta na utjehama, podršci i predivnom
prijateljstvu.*

Hvala mom dečku što je bio uz mene.

I za kraj, posebno hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju.

1. UVOD

1.1. Definicija *point-of-care* testova

Point-of-care (POC) testovi su vrsta laboratorijskih testova koji su namijenjeni korištenju na mjestu na kojem se pacijentima pruža zdravstvena skrb. To podrazumijeva izvođenje testova uz bolesnika u nelaboratorijskim uvjetima na odjelima zdravstvenih ustanova za bolničke i izvanbolničke bolesnike ili u posebnim jedinicama kao što su hitna pomoć, operacijske dvorane, rađaonice i slično. POC testove izvodi osoblje koje nije primarno laboratorijski educirano. Najčešće su to tehničari, medicinske sestre i liječnici. Rezultati ovih testova dostupni su na mjestu i u vremenu u kojem mogu neposredno utjecati na donošenje odluka o daljnjem postupanju s pacijentom. Nazivaju se još i brzim testovima jer je njihov osnovni cilj što brže pružiti rezultate koji će utjecati na ishod bolesti i uvođenje primjerene terapije. Brzi testovi se mogu koristiti za postavljanje dijagnoze u simptomatskih bolesnika, za sigurno propisivanje terapije i praćenje liječenja, za epidemiološka ispitivanja, praćenje incidencije i prevalencije nekih bolesti. Pomažu u bržem donošenju odluka, uvođenju ciljane terapije, savjetovanju bolesnika, smanjenju neizvjesnosti u bolesnika dok čekaju rezultate laboratorijskih pretraga te smanjenju troškova u liječenju. Prednosti POC testova očituju se u tome da su prilagodljivi odnosno jednostavni za upotrebu uz minimalnu edukaciju, relativno brzo daju rezultate što omogućuje brže uvođenje potrebne terapije i bolje daljnje praćenje bolesnika. Osim toga, rok valjanosti ovih testova je dug, jedna do dvije godine pri sobnoj temperaturi. Također, za izvođenje nije potrebna dodatna oprema ili je ona jednostavna, a to omogućuje izvođenje testova izvan standardnih mjesta, npr. na mjestima bez električne energije. Uz sve to, osjetljivost i specifičnost ovih testova za većinu je dovoljno visoka. Neki potencijalni nedostaci su da cijena može biti viša nego za standardno testiranje, većinom omogućuju samo kvalitativni da/ne odgovor, a za neke je procjena rezultata subjektivna što dovodi do varijacija u očitavanju. Zahtijevaju obaveznu kontrolu i osiguranje kvalitete rada što je nekad teže provedivo, a uz to su neki POC testovi značajno manje osjetljivi i manje sigurni od standardnih (1).

Uobičajena područja primjene ovih testova uključuju analizu krvnih plinova, detekciju srčanih markera, određivanje glukoze u krvi. Potrebno je razlikovati POC testove od tzv. kućnih testova koji uključuju testove za samokontrolu glukoze u krvi i međunarodnog normaliziranog omjera, INR, engl. *international normalized ratio* te neke novije testove za samodijagnostiku malarije i protutijela na HIV. Kućne testove pacijenti provode sami, tj. namijenjeni su osobama

bez medicinskog obrazovanja. *Point-of-care* dijagnostika, posljednjih je godina sve više dostupna i za probleme povezane s različitim infektivnim bolestima (2).

1.2. POC testovi za dijagnostiku infektivnih bolesti

Brzi testovi za dijagnostiku infektivnih bolesti mogu se izvoditi bez posebne skupe opreme uz minimalnu edukaciju osoblja koje ih provodi. Najčešći pozitivni aspekt koji se ističe kod POC testiranja je skraćanje vremena potrebnog za dobivanje rezultata. Ovim načinom testiranja izbjegava se transport uzoraka u laboratorij kao i dugotrajna kultivacija mikroorganizama ili druge dugotrajne metode analize. Dijagnostika bakterijskih infekcija kultivacijom mikroorganizama zahtijeva minimalno od 48 do 72 h. Dijagnostika virusnih i parazitoloških infekcija, posebno u manjim zdravstvenim ustanovama, nije dostupna, zahtijeva jako puno vremena ili se provodi pomoću POC testova u samim laboratorijima. Prema jednom provedenom istraživanju u kojem su sudjelovala 2154 pacijenta sa septičkim šokom započinjanje pravodobne specifične antimikrobne terapije pokazalo je značajan utjecaj na preživljenje bolesnika. Međutim, neki kritičari smatraju kako je, za većinu opasnih infekcija, empirijska antimikrobna terapija jednako učinkovita kao i ciljana (2).

Point-of-care testiranje zahtijeva uzorke koji su lako dostupni kao što su krv, slina, urin, stolica. Brojne su prednosti korištenja POC testova koje se očituju kao kliničke i ekonomske. Klinička korist odnosi se na brže dijagnosticiranje pacijenata, pravovremeno uvođenje adekvatne terapije, povećanje adherencije i zadovoljstva pacijenata. Smanjuje se broj potrebnih kliničkih pregleda i duljina boravka u zdravstvenoj ustanovi što omogućuje ekonomsku dobit. Mogućnost korištenja ovih testova i u razvijenim i u nerazvijenim zemljama potaknulo je dodatno zanimanje za razvoj postojećih i generiranje novih testova za dijagnostiku širokog spektra infekcija. Međutim, prije uvođenja ovakvog načina testiranja potrebno je osigurati kontrolu kvalitete rada od strane nadležnog laboratorija kao i točno definirati u koju svrhu i u kojim situacijama će se raditi testiranje. Također je važno educirati osoblje koje će ih provoditi. Kako bi POC testovi imali maksimalnu korist, moraju biti klinički evaluirani. Samo testiranje ne smije biti samostalan proces nego se rezultati ovih testova moraju interpretirati u sklopu cjelokupne skrbi i laboratorijske obrade bolesnika. Posebne prednosti primjene POC testova u infektologiji su da oni omogućuju prepoznavanje infektivnog agensa te neposredno započinjanje antibiotske terapije u slučaju kada je ista potrebna. Na taj se način reducira nepotrebna, prekomjerna upotreba

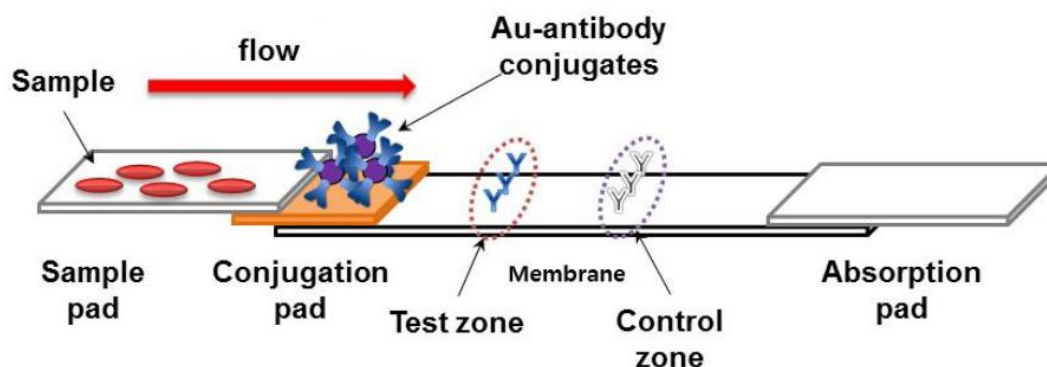
antibiotika. Potencijalni nedostaci uključuju veću mogućnost previda dvojnih i multiplih infekcija kao i nemogućnost davanja podataka o osjetljivosti mikroorganizma na antibiotike. Iz svega navedenog zaključuje se da kako bi se POC testovi koristili sigurno i ostvarili svoju svrhu moraju se sagledati svi aspekti i zahtjevi te je potrebno pomno isplanirati ordiniranje ovih testova (1, 2).

Brzi testovi za dijagnostiku infektivnih bolesti, posebice oni koji se koriste u zemljama u razvoju, trebaju zadovoljavati nekoliko kriterija. Trebali bi biti cjenovno pristupačni, osjetljivi, specifični, jednostavni za rukovanje, brzi i robusni te ne bi trebali zahtijevati posebnu opremu. Isto tako trebali bi biti dostupni krajnjim korisnicima (3).

1.3. Princip POC testova

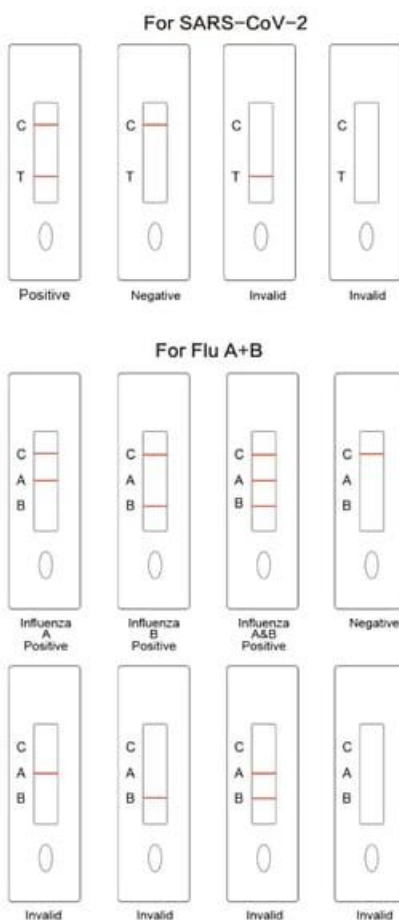
Najčešće se *point-of-care* testovi temelje na metodi imunokromatografije za određivanje specifičnog antigena ili, rjeđe, protutijela u uzorku (2). Zanimanje za korištenjem imunoloških testova za detekciju antigena ili protutijela u nekom uzorku povećalo se razvojem RIA od engl. *radioimmunoassay* i ELISA od engl. *enzyme-linked immunosorbent assay* metode. ELISA metoda još uvijek je dominantna metoda testiranja u laboratorijima, međutim i RIA i ELISA zahtijevaju više vremena za provedbu te su složene za izvedbu stoga nisu pogodne za POC testiranja. Većina sadašnjih POC testova se temelji na „lateral flow“ imunološkom određivanju, LFIA, engl. *lateral flow immunoassay* metodi (4). Niski troškovi razvoja, jednostavnost ove metode i mogućnost dobivanja rezultata kroz 5 do 30 minuta rezultirali su širokom primjenom u raznim područjima koja zahtijevaju brza testiranja. U ovoj metodi za detekciju se koriste označena protutijela specifična za određeni antigen. Na slici 1. prikazan je princip LFIA metode. Princip se temelji na kapilarnom protoku tekućeg uzorka ili njegovog ekstrakta kroz različite zone polimernih traka na koje su pričvršćene molekule koje mogu stupiti u interakciju s određivanim analitom. Uzorak se stavlja na jedan kraj test trake na jastučić impregniran puferskim solima i tenzidima koji čine uzorak pogodnim za interakciju sa sustavom za detekciju. Migracijom, uzorak prolazi kroz jastučić koji sadrži protutijela specifična za određivani analit i konjugirana s obojenim ili fluorescentnim česticama. Najčešće su konjugirana s česticama koloidnog zlata. Takva protutijela vežu se na analit u uzorku i dolaze u zonu detekcije. Ova zona se sastoji od porozne membrane na kojoj su specifične biološke molekule, protutijela ili antigeni, imobilizirane u linijama. Njihova uloga je reakcija s analitom vezanim na

konjugirano protutijelo. Vezanjem analita ostvaruje se prikladan odgovor na testnoj liniji. Pojava kontrolne linije, koja uobičajeno sadrži protutijela specifična za korišteno konjugirano protutijelo, potvrđuje kako je protok tekućine u testu prikladan. Linije se mogu pojaviti u različitim intenzitetima te se rezultati očitavaju golim okom ili čitačem. Kako bi se omogućilo istovremeno testiranje različitih analita na jednoj test traci, moguće je imobilizirati protutijela specifična za različite analite, u linijama, u formi niza. S druge strane, više linija ispunjenih istim protutijelom može služiti za polukvantitativna ispitivanja. Na kraju testne trake nalazi se upijajući jastučić koji upija višak reagensa i sprječava povratni tok tekućine. Razlikuju se dvije vrste LFIA metode, izravna i kompetitivna. Izravna metoda se koristi za određivanje većih analita i analita koji imaju više od jedne antigenske determinante. Izvedba metode u kojoj je antigen iz uzorka vezan za konjugirano protutijelo s jedne strane i imobilizirano protutijelo s druge strane naziva se sendvič metoda. U izravnoj metodi prisutnost testne linije predstavlja pozitivan rezultat. U slučaju određivanja malih molekula, s jednom antigenskom determinantom, koristi se kompetitivni princip. U ovoj izvedbi analit se veže na imobilizirana protutijela i blokira vezanje specifičnih konjugiranih protutijela na njih. Pozitivan rezultat očitava se u slučaju nedostatka testne linije dok se kontrolna linija mora pojaviti bez obzira na ishod testiranja (5).



Slika 1. Princip LFIA metode, izvor: <https://www.creative-diagnostics.com/food-analysis/tag-lateral-flow-immunoassay-30.htm>

Primjer rezultata POC imunokromatografskog testa na antigen virusa SARS-CoV-2 i kombiniranog POC imunokromatografskog testa na antigene influence A i B prikazan je na slici 2. U slučaju pojave testne i kontrolne linije test se smatra valjanim i pozitivnim. Pojava samo kontrolne linije označava da je test valjan, ali je negativan na antigen određivanog virusa. Pojava samo testne linije ili izostanak testne i kontrolne linije signalizira da je test neispravan.



Slika 2. Prikaz rezultata POC imunokromatografskog testa na antigen SARS-CoV-2 virusa i kombiniranog POC imunokromatografskog testa na antigene virusa influence A i B, izvor: <https://www.antibodies.com/es/sars-cov-2-influenza-antigen-combo-rapid-test-kit-a254397>

Učinkovitost LFIA metode u detekciji antigena ovisi o koncentraciji antigena u uzorku. Koncentracija antigena ispod granice detekcije može dovesti do lažno negativnih rezultata. Zabrinutost zbog osjetljivosti LFIA metode dovela je do razvoja molekularnih dijagnostičkih testova koji omogućuju visoku osjetljivost i brze rezultate. Iako je područje molekularne dijagnostike u *point-of-care* testiranju relativno novo, postoje već određene vrste testova koje su u upotrebi. Molekularni testovi se temelje na detekciji gena RNK ili DNK. U cilju otkrivanja antigena SARS-CoV-2 virusa odgovornog za globalnu pandemiju započetu početkom 2020. godine, koja je još uvijek u tijeku, FDA, engl. *Food and Drug Administration*, je u travnju 2020. odobrila više od 37 molekularnih setova za otkrivanje virusne RNK. Iako je područje molekularne POC dijagnostike obećavajuće, trenutna upotreba je ograničena visokom cijenom i složnošću opreme te potrebnim educiranim osobljem za izvođenje testova (4, 6).

1.4. Odabir POC testa

Pri odabiru POC testa zbog velikog broja različitih proizvođača važno je izabrati test sukladan s europskim odrednicama o testovima *in vitro* koji nosi oznaku CE, franc. *Conformité Européenne*. Ova oznaka nije dovoljna za dijagnostičku procjenu kvalitete testa budući da su testovi vrlo često validirani definiranjem specifičnosti i osjetljivosti od samog proizvođača i pokazuju samo da proizvod zadovoljava osnovne kriterije *in vitro* dijagnostike. Za odabir kliničkog dijagnostičkog testa pouzdanije je koristiti podatke iz preglednih članaka i preporuka specijalističkih društava. Međutim, i takve rezultate evaluacija treba prilagoditi sredini u koju se test uvodi obzirom na važeću prevalenciju bolesti (1). Brojnim brzim testovima omogućeno je odstupanje od CLIA, engl. *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, amandmana što omogućuje njihovu kliničku upotrebu. Takvi testovi u pravilu su jednostavni za korištenje i imaju malu mogućnost davanja pogrešnih rezultata. S druge strane, testovi koji su prema FDA kategorizirani kao umjereno ili vrlo složeni, uglavnom se izvode u laboratorijima (4).

1.5. Respiratorne infekcije

Akutne respiratorne infekcije uključuju infekcije gornjih i infekcije donjih dišnih puteva. Akutne infekcije gornjih dišnih puteva uključuju nazofaringitis, faringitis, tonzilitis i otitis media i oni čine većinu akutnih respiratornih infekcija. Glavni uzročnici su virusi te u većini slučajeva ne zahtijevaju primjenu antimikrobne terapije (7). Akutni bronhitis i pneumonija su infekcije donjih dišnih puteva i često se dijagnosticiraju među bolničkim i ambulantnim pacijentima.

Akutni bronhitis karakterizira kašalj s ili bez iskašljavanja sluzi i traje obično od jedan do tri tjedna. Uglavnom je uzrokovan virusima i ne zahtijeva primjenu antibiotika. Pneumonija je jedan od vodećih uzroka smrti među djecom i odraslima. Dijagnosticira se na temelju simptoma i radiografije (RTG) prsnog koša. Antibiotici se trebaju primijeniti prema postojećim smjernicama (8).

1.6. Uzročnici respiratornih infekcija

Adenovirusi su dvolančani DNK virusi koji nemaju ovojnica. Poznato je preko 50 različitih serotipova koji uzrokuju respiratorne i gastrointestinalne infekcije. Respiratorne infekcije adenovirusima u imunokompetentnih odraslih osoba uglavnom su blage i samoograničavajuće iako su opisane i teške i fatalne pneumonije. Teški oblici infekcija s visokom stopom mortaliteta opisani su u djece i imunokompromitiranih pacijenata. Najčešći simptomi su vrućica, kašalj i dispneja. Nema značajne sezonske varijacije u pojavnosti infekcija adenovirusima (9, 10).

Respiratorni sincicijski virus (RSV) sadrži nesegmentiranu, negativnu, jednolančanu RNK i pripada obitelji *Paramyxoviridae*. Postoji jedan serotip RSV-a s dvije velike antigenske podgrupe, A i B. Uglavnom obje podgrupe cirkuliraju zajedno, ali jedna bude dominantna. Pokazuje specifičnu sezonsku pojavnost s najvećim nastupom u kasnu jesen i ranu zimu. Infekcije respiratornim sincicijskim virusom karakteristične su među djecom te se smatra da većina djece doživi barem jednu infekciju RSV-om do druge godine života. Smatra se da su primarne infekcije ovim virusom gotovo uvijek simptomatske, a simptomi mogu varirati od blagih simptoma infekcije gornjih dišnih puteva do teških i potencijalno životno ugrožavajućih simptoma infekcije donjih dišnih puteva (11).

Streptococcus pyogenes ili pod drugim nazivom streptokok grupe A klinički je značajna bakterija koja je isključivi patogen za ljude. Radi se o gram-pozitivnoj bakteriji koja u većem broju slučajeva izaziva respiratorne infekcije s blagim do umjerenim simptomima tonzilitisa i faringitisa poznatim i kao streptokokna angina. Međutim, moguće su i teške infekcije streptokokom grupe A kao što su nekrotizirajući fasciitis, sepsa ili streptokokni sindrom toksičnog šoka. Također, ponavljane streptokokne infekcije mogu uzrokovati reumatsku groznicu, reumatsku bolest srca i akutni poststreptokokni glomerulonefritis (12).

Influenza A i B ovijeni su virusi s jednolančanom, negativnom, segmentiranom RNK. Pripadaju obitelji *Orthomyxoviridae*. Uzrokuju zaraznu respiratornu bolest u ljudi pod nazivom influenza ili gripa. Simptomi povezani s gripom variraju od blagih respiratornih simptoma ograničenih na gornje dišne puteve kao što su grlobolja, kašalj, curenje nosa praćeni vrućicom, glavoboljom i bolovima u mišićima pa sve do teških i u nekim slučajevima letalnih pneumonija koje nastaju zbog influence ili zbog sekundarnih bakterijskih infekcija. Iako su za gripu karakteristične pojave godišnjih epidemija, moguće su i sporadične pandemijske pojave gripe koje nastaju kao posljedica novih sojeva influenza A virusa životinjskog porijekla. Uglavnom se pojavljuju svakih 10-15 godina pojavom antigenski vrlo različitog soja influence A što zbog nedostatka postojećeg imuniteta u ljudi dovodi do težih kliničkih slika i povećanja mortaliteta (13).

SARS-CoV-2 od engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, pripada obitelji virusa *Coronaviridae*. Sadrži jednolančanu, pozitivnu RNK. Virus se pojavio krajem 2019. godine te doveo do globalne pandemije akutne respiratorne bolesti nazvane COVID-19. Pandemija, koja je još uvijek u tijeku, predstavlja ogroman javnozdravstveni problem. Prema težini bolesti razlikuje se blagi, teški i kritični oblik. Karakteristični simptomi su vrućica, suhi kašalj, grlobolja, mialgija, poremećaji okusa i mirisa, a u teškim slučajevima javlja se akutni respiratorni distress sindrom (14, 15).

1.7. Infekcije gastrointestinalnog sustava

Akutni gastroenteritis čest je infektivni sindrom koji uključuje kombinaciju simptoma kao što su mučnina, povraćanje, proljev i abdominalna bol. Uz akutnu infekciju gornjih dišnih puteva izdvaja se kao najčešći infektivni sindrom. Virusni su najčešći infektivni uzročnici gastroenteritisa, a osim virusa, u manjem broju slučajeva, uzročnici mogu biti i bakterije i paraziti. Neki najčešći virusni uzročnici su norovirus, rotavirus i crijevni adenovirusi. Neki bakterijski uzročnici ovog sindroma su bakterije roda *Salmonella*, *Shigella* te bakterije *Clostridioides difficile* i *Escherichia coli*. Primjeri parazita koji se dovode u vezu s akutnim gastroenteritisom su *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, paraziti roda *Cryptosporidium* (16). Osim što infekcije probavnog sustava uzrokuju akutni gastroenteritis, infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* može uzrokovati dispepsiju, gastroduodenalni ulkus ili karcinom želuca. Važnost otkrivanja infekcije *H. pylori* očituje se u činjenici da eradikacijom ove bakterije dolazi

do povećanja stope olakšanja simptoma za 10 do 15% u odnosu na placebo ili neki drugi lijek (17).

1.8. Uzročnici gastrointestinalnih infekcija

Ljudski adenovirusi su velika skupina virusa povezanih sa širokim spektrom infekcija, uključujući respiratorne, konjuktivalne, gastrointestinalne infekcije, hemoragijski cistitis, hepatitis, hemoragijski kolitis, pankreatitis i druge. Pripadaju obitelji *Adenoviridae* i dijele se na sedam skupina, imenovanih od A do G među kojima se nalazi preko 70 serotipova. Različiti genotipovi mogu uzrokovati različite kliničke simptome, ljudski adenovirus F, serotipovi 40 i 41, povezuju se s akutnim gastroenteritisom te se stoga još nazivaju crijevni adenovirusi. Prema postojećim podacima adenovirusi su odgovorni za 1 do 20% slučajeva dijareje (18).

Helicobacter pylori je gram-negativna bakterija koja kolonizira luminalnu stranu gastričnog epitela. Uzrokuje jednu od najčešćih bakterijskih infekcija te inficira gotovo polovicu svjetske populacije. Uglavnom se infekcija događa u djetinjstvu te perzistira tijekom života u odsustvu prikladne antibiotske terapije. Kako bi mogla preživjeti u neprikladnim uvjetima u želucu, ova bakterija posjeduje različite virulentne gene. Smatra se da *H. pylori* uzrokuje infektivnu bolest, bez obzira na to ima li osoba simptome, komplikacije ili neku posljedičnu bolest. Povezuje se s nastankom gastroduodenalnog ulkusa, funkcionalne dispepsije te, u težim slučajevima, s karcinomom želuca. Za provedbu eradikacijske terapije antibioticima uz inhibitore protonске pumpe, mora postojati prihvatljiva indikacija i detekcija *H. pylori* (17, 19).

Norovirus, RNK virus iz obitelji *Caliciviridae*, mali je, neobavijeni virus s pozitivnom, linearnom RNK molekulom kao genetskim materijalom. Crijevni je patogen u ljudi povezan sa značajnim morbiditetom u zdravstvenim ustanovama, ali i van njih. Izaziva najveći broj nebakterijskih akutnih gastroenteritisa te je povezan s epidemijskim pojavama u školama, domovima, zatvorima i drugim mjestima na kojima boravi veći broj ljudi. Dominantni simptomi infekcije norovirusom su proljev i povraćanje koji su uglavnom kratkog trajanja te prolaze kroz jedan do tri dana. Uz proljev i povraćanje mogu se pojaviti abdominalna bol i vrućica. Osim simptomatske infekcije javlja se i asimptomatska kod koje se virus također izlučuje u stolici. Virus se prenosi fekalno-oralnim putem. Nekoliko faktora pomažu transmisiju norovirusa kao što je činjenica da je potreban mali inokulum odnosno dovoljna je mala količina virusnih čestica za

izazivanje infekcije. Osim toga, ima dobru sposobnost preživljavanja u okolini i izlučivanje virusa u stolici se nastavlja u prosjeku do dva tjedna nakon završetka simptoma (16, 20).

Rotavirus je član obitelji *Reoviridae*, ima kapsidu oblika ikozaedra koja sadrži 9-12 segmenata dvolančane RNK. Prvi put je identificiran kao uzročnik akutnog gastroenteritisa u dojenčadi i male djece 1973. godine. Uzrokuje teške, dehidrirajuće proljeve u male djece. Težina infekcije pogoršava se kada se infekcija javlja uz malnutriciju što čini rotavirus značajnim uzrokom smrtnosti djece u svijetu. Rotavirusi su podijeljeni u grupe s obzirom na antigenska svojstva. Do sada je identificirano pet grupa, imenovanih od A do E. Rotavirus grupe A primarni je uzrok akutnih dehidrirajućih proljeva u dojenčadi i djece mlađe od pet godina. Transmisija se odvija fekalno-oralnim putem. Značajan broj djece ima asimptomatske infekcije, a svakako izlučuju virus u stolici te na taj način predstavljaju potencijalan izvor zaraze u zajednici. Razvijena su cjepiva za ovog uzročnika te ih se nastoji implementirati u nacionalne planove imunizacije za sve zemlje, a posebice se nastoji uvesti cijepljenje u zemlje u kojima je visoka stopa mortaliteta zbog rotavirusa (16, 21).

Clostridioides difficile je anaerobna, sporogena, intestinalna bakterija koja je uzročnik teških i, u određenom broju slučajeva, fatalnih proljeva. Prenosi se fekalno-oralnim putem u obliku vrlo zarazne, otporne spore. U odsutnosti normalne kolonizacije crijevne mikroflore, *C. difficile* kolonizira kolon i proizvodi toksine. Patogenost ovisi o prisutnosti jednog ili oba usko povezana toksina, toksina A i B. Svi toksigeni sojevi sadrže toksin B s ili bez prisutnosti toksina A. Toksini inhibiraju polimerizaciju aktina i dovode do stanične smrti. *C. difficile* uzročnik je proljeva koji nastaju prilikom terapije određenim antibioticima kao što su klindamicin, fluorokinoloni, cefalosporini, monobaktami i karbapenemi. Također, može uzrokovati pseudomembranozni kolitis, upalno stanje kolona karakterizirano nastankom žuto-bijelih plakova koji formiraju pseudomembrane (22-24).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Utvrditi vrste i učestalost korištenja imunokromatografskih POC testova za dokazivanje uzročnika respiratornih i gastrointestinalnih infekcija u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split u periodu od 1.1.2020. do 31.12.2020.

3. MATERIЈAL I METODE

3.1. Ustroj studije

Retrospektivno, presječno istraživanje.

3.2. Uzorci i podaci

U istraživanje su uključeni podaci o provedenim POC imunokromatografskim testovima za dijagnostiku infektivnih bolesti u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split u periodu od 1.1.2020. do 31.12.2020. Uzeti podaci odnose se na infektivne bolesti respiratornog i probavnog trakta koje su uzrokovane bakterijama i virusima.

Izvedeni POC imunokromatografski testovi za respiratorne infekcije (Biogen, Zagreb, Hrvatska) uključeni u ovo ispitivanje su testovi na antigen respiratornih adenovirusa, respiratornog sincicijskog virusa (RSV), antigen *S. pyogenes*, antigen influence A, influence B te antigen virusa SARS-CoV-2. Uzorci korišteni za testiranje su aspirat nazofarinksa, bris nazofarinksa, bris ždrijela i ispirak nazofarinksa.

Brzi imunokromatografski testovi za dijagnostiku infekcija probavnog sustava (Biogen, Zagreb, Hrvatska) uključeni u ovo ispitivanje su testovi na antigen adenovirusa, antigen *H. pylori*, antigen norovirusa i rotavirusa te test na toksigeni *C. difficile*. Kao uzorak za testiranje korištena je stolica pacijenta.

3.3. Obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su i obrađeni u programskom paketu Office 2007 (Microsoft, Redmond, WA) te su programi Microsoft Word i Microsoft Excel korišteni za obradu teksta i brojčanih podataka kao i za izradu tabličnih prikaza i slika.

4. REZULTATI

4.1. POC imunokromatografski testovi za uzročnike respiratornih infekcija

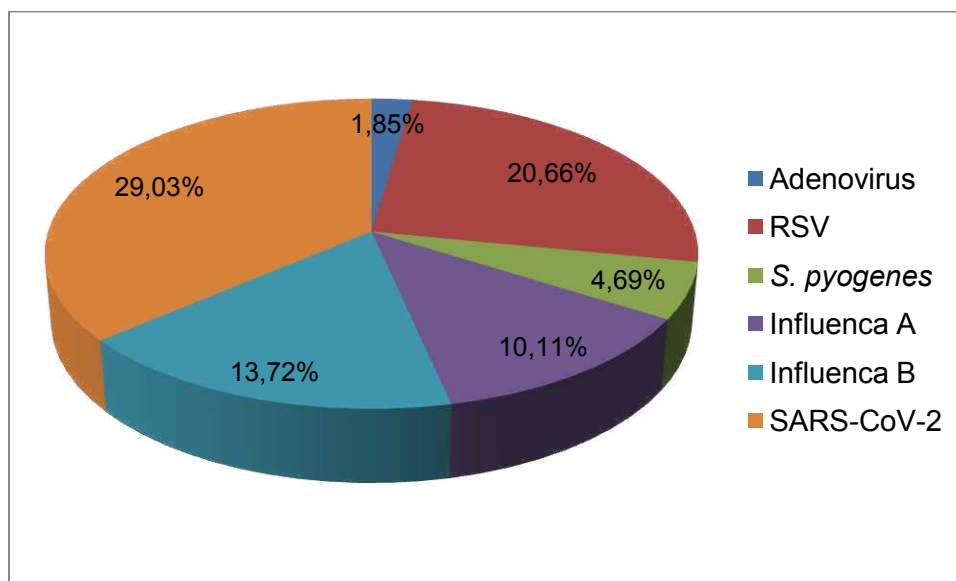
U razdoblju od 1.1.2020. do 31.12.2020. godine u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split za dijagnostiku respiratornih infekcija uzrokovanih adenovirusima, respiratornim sincicijskim virusom, *S. pyogenes*, influencom A i B te SARS-CoV-2 virusom napravljeno je ukupno 1745 POC imunokromatografskih testova. Kao uzorci za testiranje korišteni su aspirat nazofarinksa, bris nazofarinksa, bris ždrijela i ispirak nazofarinksa (Tablica 1.).

Uvidom u tablicu 1. uočava se kako je ukupan udio pozitivnih rezultata svih provedenih POC imunokromatografskih testova za navedene uzročnike respiratornih bolesti u 2020. godini iznosio 11,75%, a udio negativnih 88,25%. Najveći broj testova napravljen je za dijagnostiku antigena influence A i B, ukupno 554 testa. Korišteni brzi test za influenza viruse istovremeno određuje antigene influence A i B. Udio pozitivnih rezultata testova za antigen influence A iznosio je 10,11%, a udio pozitivnih za antigen influence B 13,72%. Najmanji udio pozitivnih testova dobiven je testiranjem na antigen respiratornih adenovirusa gdje je ukupno napravljen 271 test, a pozitivno je bilo 1,85%. Korišteni POC test istovremeno određuje antigene adenovirusa i antigen respiratornog sincicijskog virusa. Iz tog razloga je broj napravljenih testova za antigen RSV-a jednak broju napravljenih testova za adenoviruse, ukupno 271 test, a udio pozitivnih rezultata za RSV iznosio je 20,66%. Najmanji broj POC testova u 2020. godini napravljen je za antigen bakterije *S. pyogenes* i SARS-CoV-2 virusa. Napravljena su 64 brza testa na antigen *S. pyogenes*, od kojih su 3 (4,69%) bila pozitivna, a za SARS-CoV-2 virus u 2020. je godini napravljen 31 POC test, od kojih je 9 (29,03%) bilo pozitivnih.

Tablica 1. Prikaz rezultata svih POC imunokromatografskih testova za uzročnike respiratornih infekcija u 2020. godini u KBC Split.

POC testovi	pozitivni	negativni	ukupno	udio pozitivnih (%)	udio negativnih (%)
Adenovirus	5	266	271	1,85	98,15
RSV	56	215	271	20,66	79,34
<i>S. pyogenes</i>	3	61	64	4,69	95,31
Influenca A	56	498	554	10,11	89,89
Influenca B	76	478	554	13,72	86,28
SARS-CoV-2	9	22	31	29,03	70,97
Ukupno	205	1540	1745	11,75	88,25

Najveći udio pozitivnih rezultata dobiven je testiranjem na antigen SARS-CoV-2 virusa, a zatim na antigen RSV-a. Najmanji je udio pozitivnih rezultata testova za antigen adenovirusa te za antigen bakterije *S. pyogenes*. Sličan udio pozitivnih rezultata dobiven je testiranjem na antigene influence A i B (Slika 3.).



Slika 3. Prikaz udjela pozitivnih rezultata POC imunokromatografskih testova u ukupnom broju napravljenih testova za uzročnike respiratornih infekcija u 2020. godini u KBC Split.

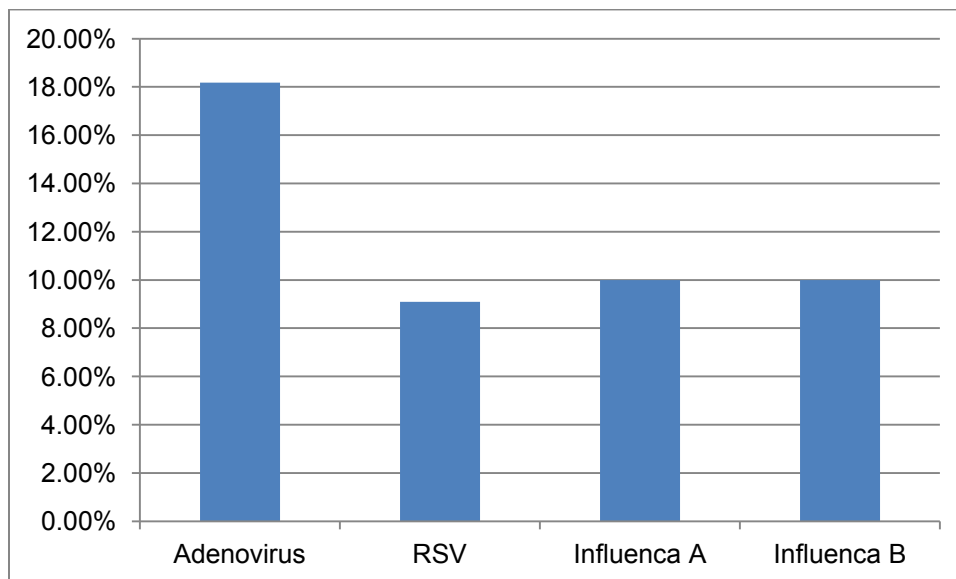
POC imunokromatografski testovi na antigene respiratornih adenovirusa, antigen RSV-a i na antigene influence A i B rađeni su za tri vrste uzorka, aspirat nazofarinksa, bris nazofarinksa i ispirak nazofarinksa. POC imunokromatografski testovi na antigen *S. pyogenes* napravljeni su za uzorke brisa ždrijela, a na antigen SARS-CoV-2 za uzorke brisa nazofarinksa.

Tablica 2. prikazuje broj izvedenih testova i udjele pozitivnih i negativnih rezultata kada je korišten aspirat nazofarinksa kao uzorak. U tablici 2. može se uočiti kako je na ovom uzorku napravljeno 22 testa koji istovremeno određuju prisutnost antigena respiratornih adenovirusa i antigena RSV-a. Udio pozitivnih rezultata za antigen respiratornih adenovirusa iznosio je 18,18% dok je udio pozitivnih za antigen RSV-a iznosio 9,09%. Za određivanje antigena influence A i B napravljeno je 10 testova koji istovremeno mogu detektirati prisutnost antigena obaju sojeva virusa. Udio pozitivnih rezultata bio je jednak za oba uzročnika i iznosio je 10%. Za brze testove za dokaz antigena *S. pyogenes* i antigena SARS-CoV-2 nije korišten aspirat nazofarinksa kao uzorak.

Tablica 2. Prikaz rezultata POC imunokromatografskih testova u 2020. godini u KBC Split za uzročnike respiratornih infekcija iz uzorka aspirata nazofarinksa.

POC testovi	pozitivni	negativni	ukupno	udio pozitivnih (%)	udio negativnih (%)
Adenovirus	4	18	22	18,18	81,82
RSV	2	20	22	9,09	90,91
Influenca A	1	9	10	10,00	90,00
Influenca B	1	9	10	10,00	90,00

Kada se kao uzorak koristio aspirat nazofarinksa, najveći udio pozitivnih rezultata brzih testova dobiven je za antigene respiratornih adenovirusa. Najmanji udio pozitivnih bio je za antigen respiratornog sincicijskog virusa dok su udjeli pozitivnih rezultata bili jednaki za antigen influence A i influence B (Slika 4.).



Slika 4. Prikaz udjela pozitivnih rezultata POC imunokromatografskih testova za uzročnike respiratornih infekcija iz aspirata nazofarinksa u KBC Split u 2020.godini.

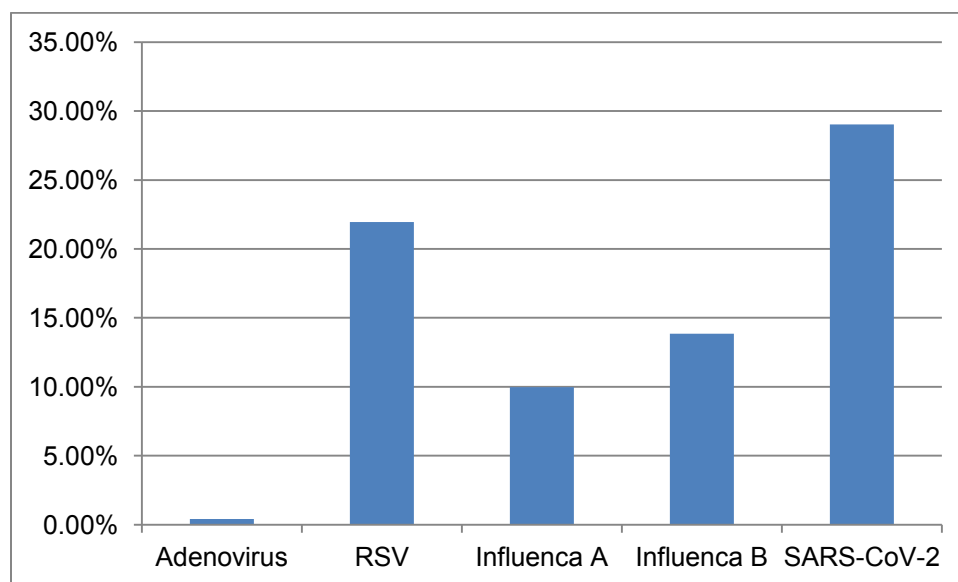
Za drugi dio POC imunokromatografskih testova za uzročnike respiratornih infekcija korišten je bris nazofarinksa kao uzorak. Testirani uzročnici uključuju respiratorne adenoviruse, RSV, viruse influence A i B te virus SARS-CoV-2.

Uvidom u tablicu 3. razvidno je kako je najveći broj testiranja proveden za antigene virusa influence A i B, ukupno 542 testa. Ukupan udio pozitivnih rezultata iznosi 9,96% za virus influence A te, nešto više, 13,84%, za virus influence B. Provedeno je 246 testova za određivanje antigena respiratornih adenovirusa i RSV-a. Od toga je bilo 0,41% pozitivnih testova za adenoviruse i 21,95% pozitivnih za RSV. Na antigen SARS-CoV-2 provedeno je 31 testiranje POC imunokromatografskim testovima od čega je pozitivnih bilo 29,03%. Uzorak brisa nazofarinksa nije korišten za dokaz antigena *S. pyogenes*.

Tablica 3. Prikaz rezultata POC imunokromatografskih testova u 2020. godini u KBC Split za uzročnike respiratornih infekcija u uzorku brisa nazofarinksa.

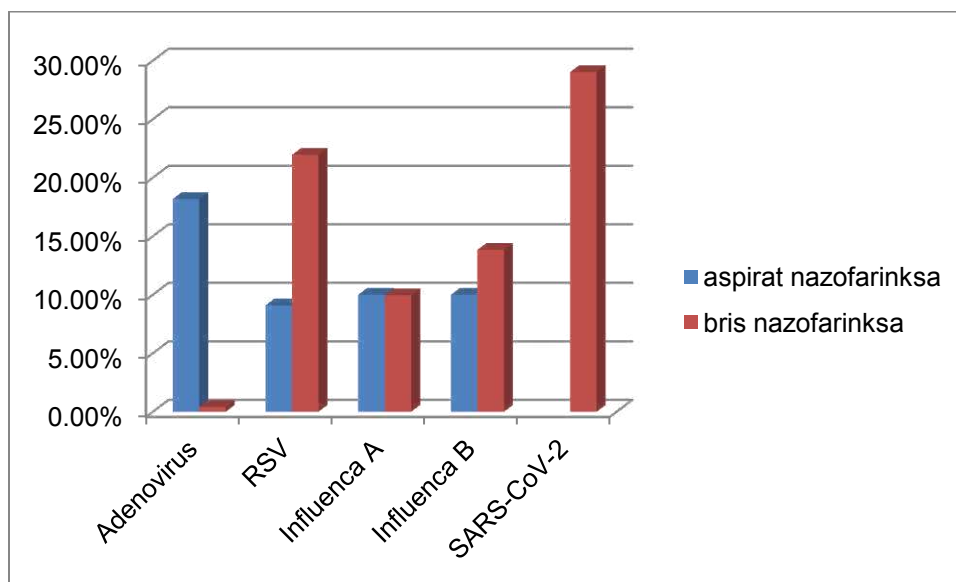
POC testovi	pozitivni	negativni	ukupno	udio pozitivnih (%)	udio negativnih (%)
Adenovirus	1	245	246	0,41	99,59
RSV	54	192	246	21,95	78,05
Influenca A	54	488	542	9,96	90,04
Influenca B	75	467	542	13,84	86,16
SARS-CoV-2	9	22	31	29,03	70,97

Najveći udjeli pozitivnih rezultata dobiveni su testiranjem na antigen SARS-CoV-2 te na antigen RSV-a. Međutim, ukupan broj testiranih uzoraka za SARS-CoV-2 bio je puno manji u odnosu na ostale testirane uzročnike. Najmanji udio pozitivnih rezultata dobiven je za antigene respiratornih adenovirusa. Nešto je veći udio pozitivnih rezultata dobiven testiranjem na antigen virusa influence B u odnosu na influencu A (Slika 5.).



Slika 5. Prikaz udjela pozitivnih rezultata POC imunokromatografskih testova za uzročnike respiratornih infekcija u 2020. godini u KBC Split u uzorku brisa nazofarinksa.

Veći udio pozitivnih rezultata pri testiranju na antigene respiratornih adenovirusa dobiven je kada je korišten uzorak aspirata nazofarinksa dok je za antigen respiratornog sincicijskog virusa veći udio pozitivnih dobiven kada je korišten bris nazofarinksa. Za antigene virusa influence A i B dobiveni su slični udjeli kada su se koristile obje vrste ovih uzoraka. Za antigen SARS-CoV-2 testovi su rađeni samo za uzorke brisa nazofarinksa (Slika 6.).



Slika 6. Usporedba udjela pozitivnih rezultata testiranja uzoraka aspirata nazofarinksa i brisa nazofarinksa.

Treća vrsta korištenog uzorka je bris ždrijela koji se koristio za testiranje na antigen bakterije *S. pyogenes*.

Tablica 4. prikazuje broj izvedenih testova i udio pozitivnih, odnosno negativnih rezultata POC testiranja na antigen *S. pyogenes*. U 2020. godini u KBC Split napravljena su ukupno 64 POC testa za *S. pyogenes* od čega je udio pozitivnih 4,69% odnosno 95,31% je negativnih.

Tablica 4. Prikaz rezultata POC imunokromatografskih testova u 2020. godini u KBC Split za *S. pyogenes* iz brisa ždrijela.

POC testovi	<i>S. pyogenes</i>
ukupno	64
pozitivni	3
negativni	61
udio pozitivnih (%)	4,69
udio negativnih (%)	95,31

Za manji broj POC imunokromatografskih testova korišten je ispirak nazofarinksa kao uzorak. Za ovu vrstu uzorka napravljeno je ukupno pet testova od kojih su tri bila kombinirana testa koja istovremeno određuju prisutnost antigena respiratornih adenovirusa i antigena RSV-a, a dva za istovremeno određivanje antigena influence A i B. Od spomenutih testova samo je jedan bio pozitivan, onaj za antigen influence A (Tablica 5.).

Tablica 5. Prikaz rezultata POC imunokromatografskih testova u 2020. godini u KBC Split za uzročnike respiratornih infekcija u uzorku ispirka nazofarinksa.

POC testovi	pozitivni	negativni	ukupno
Adenovirus	0	3	3
RSV	0	3	3
Influenca A	1	1	2
Influenca B	0	2	2

4.2. POC imunokromatografski testovi za uzročnike gastrointestinalnih infekcija

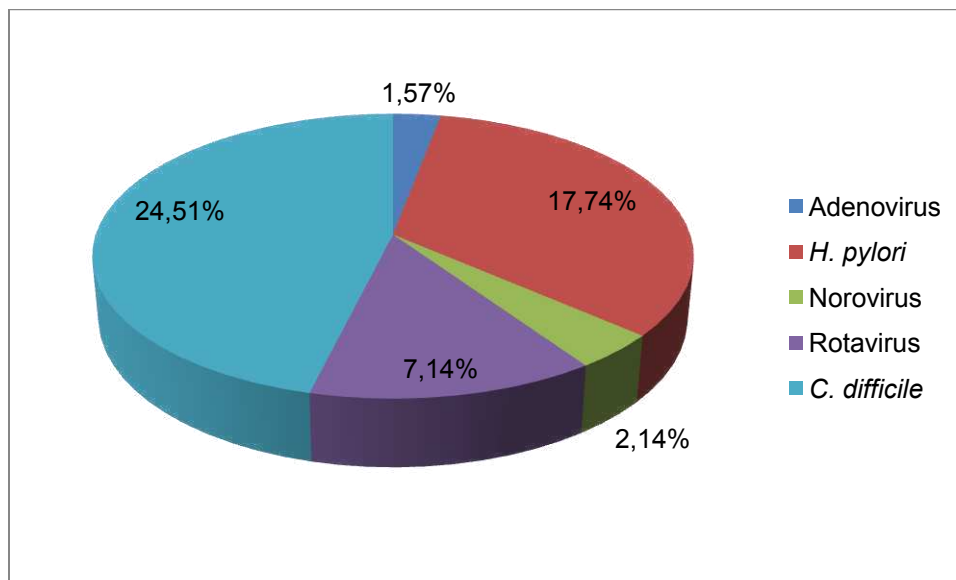
Tijekom 2020. godine u KBC Split na antigene crijevnih adenovirusa, antigen bakterije *H. pylori*, antigene norovirusa i rotavirusa te toksigene bakterije *C. difficile* provedeno je ukupno 6067 POC imunokromatografskih testova. Za izvođenje svih testova korišten je uzorak stolice. Ukupan udio pozitivnih rezultata iznosio je 12,10%, a negativnih 87,90% (Tablica 6).

U tablici 6. je pokazano da je najveći broj testova napravljen za dokazivanje toksigenog *C. difficile*. Ukupno je napravljeno 1685 testova te je dobiven i najveći udio pozitivnih rezultata koji iznosi 24,51%. Za ostale uzročnike napravljen je približno sličan broj testiranja, a najveći udio pozitivnih rezultata među njima dobiven je testiranjem na antigen *H. pylori*, 17,74%. Najmanji udjeli pozitivnih rezultata dobiveni su za antigene adenovirusa i norovirusa, 1,57% odnosno 2,14%. Udio pozitivnih rezultata za antigen rotavirusa iznosio je 7,14%.

Tablica 6. Prikaz rezultata POC imunokromatografskih testova za uzročnike gastrointestinalnih infekcija u KBC Split u 2020. godini.

POC testovi	pozitivni	negativni	ukupno	udio pozitivnih (%)	udio negativnih (%)
Adenovirus	17	1063	1080	1,57	98,43
<i>H. pylori</i>	204	946	1150	17,74	82,26
Norovirus	23	1051	1074	2,14	97,86
Rotavirus	77	1001	1078	7,14	92,86
<i>C. difficile</i>	413	1272	1685	24,51	75,49
ukupno	734	5333	6067	12,10	87,90

Najviše pozitivnih rezultata bilo je za toksigenu bakteriju *C. difficile*, zatim za antigene *H. pylori* i rotavirusa. Najmanje je pozitivnih rezultata bilo za antigene norovirusa i adenovirusa (Slika 7.).



Slika 7. Prikaz udjela pozitivnih rezultata POC imunokromatografskih testova za uzročnike gastrointestinalnih infekcija u KBC Split u 2020. godini.

5. RASPRAVA

Razvojem tehnologije laboratorijskih testova zadnjih se godina uvelike povećao broj dostupnih POC testova, tj. testova koji se izvedu izvan laboratorija, na mjestu gdje se bolesniku pruža zdravstvena skrb. POC testovi svoju sve više rastuću popularnost duguju skraćenom vremenu koje je potrebno za dobivanje rezultata što omogućuje brže donošenje kliničkih odluka te može poboljšati ishod liječenja za pacijente. Korištenjem brzih testova u dijagnostici infektivnih bolesti omogućuje se brže otkrivanje infektivnog agensa i pravovremeno započinjanje ciljane antibiotske terapije u slučaju potrebe. Također se smanjuje nepotrebna, prekomjerna upotreba antibiotika (1).

U razdoblju od 1.1.2020. do 31.12.2020. u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split korišteni su imunokromatografski POC testovi za dijagnostiku različitih uzročnika infektivnih bolesti. Rezultati obradom podataka o izvedenim testovima za izabrane uzročnike respiratornih i gastrointestinalnih infekcija pokazuju da je veći dio testova proveden za dijagnostiku gastrointestinalnih infekcija. Koji će se POC testovi koristiti i u kojoj mjeri u nekom području poglavito ovisi o epidemiološkoj slici i prevalenciji bolesti u promatranom periodu.

Najveći broj brzih testova, njih 1685, u 2020. godini proveden je za dokazivanje toksigenih sojeva *C. difficile*. Od ukupnog broja provedenih testova za ovu bakteriju udio pozitivnih rezultata iznosio je 24,51%.

C. difficile je gram-pozitivna, sporogena bakterija koja uzrokuje infektivne proljeve i pseudomembranozni kolitis. Najviši rizik za infekciju imaju hospitalizirani pacijenti, stariji od 65 godina koji su nedavno primali antibiotsku terapiju. Rizični čimbenici su neravnoteža gastrointestinalne mikroflore te smanjen imunološki odgovor na *C. difficile* zbog starije životne dobi i popratnih komorbiditeta. Prema provedenoj studiji u kojoj se testiralo 335 uzoraka stolice, medijan vremena za izvođenje standardnog testa u laboratoriju iznosio je 18 h. Zbog odgođene dijagnostike standardnim testiranjem, pacijente se često preventivno stavlja u izolaciju i uvodi se empirijska terapija kako bi se, u slučaju pozitivnih rezultata, suzbila infekcija. Međutim, za pacijente za koje se ispostavi da nisu inficirani, bespotrebno stavljanje u izolaciju i empirijska terapija donose više štete nego koristi. Stoga su POC testovi od iznimne važnosti u dijagnostici ovog uzročnika (23, 25).

Osim bakterijskih uzročnika proljeva, poput *C. difficile*, postoje i različiti virusni uzročnici (16). Tijekom 2020. godine u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split napravljena su 3232 POC testa za dokaz virusnih uzročnika proljeva. Testovi su napravljeni za dokaz antigena crijevnih adenovirusa, rotavirusa i norovirusa. Od ukupnog broja testova, 1063 su napravljena za antigene crijevnih adenovirusa, 1074 za antigen norovirusa i 1078 testova za antigen rotavirusa. Udio pozitivnih rezultata iznosio je 1,57% za crijevne adenoviruse, 2,14% za norovirus, odnosno 7,14% za rotavirus.

Akutni gastroenteritis u većini je slučajeva uzrokovan crijevnim virusima i predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Rotavirusi grupe A glavni su uzročnici teškog akutnog gastroenteritisa u djece, iako mogu uzrokovati i blage do teške proljeve u odraslih, posebice imunokompromitiranih osoba. Norovirusi, s druge strane, prepoznati su kao glavni nebakterijski uzročnici gastroenteritisa u odraslih. Osim rotavirusa i norovirusa, crijevni adenovirusi smatraju se također važnim uzročnicima gastroenteritisa, posebno u djece. POC imunokromatografski testovi za detekciju ovih virusa vrlo su važni u područjima u kojima nije dostupna sofisticirana oprema za molekularnu dijagnostiku, npr. u zemljama u razvoju gdje je ujedno i veća prevalencija infekcija. Zbog nedostatka resursa, dijagnostika virusnih uzročnika je ograničena i često zanemarena. Iz tog razloga, u tim se zemljama, suprotno terapijskim smjernicama, većina slučajeva proljeva liječi antibioticima. S druge strane, primjena POC imunokromatografskih testova koji su relativno jeftini, jednostavni za korištenje i daju brze rezultate, omogućuje ranu dijagnostiku virusnih uzročnika i reducira nepotrebnu primjenu antibiotika (26, 27). Utvrđivanje etiologije proljeva je važno jer omogućuje poduzimanje adekvatnih mjera i uvođenje terapije sukladne preporučenim smjernicama (16).

Pravilna dijagnostika, a zatim eradikacija bakterije *H. pylori* je važan dio učinkovite kontrole brojnih gastrointestinalnih bolesti. Razvijene su različite invazivne i neinvazivne metode detekcije ove bakterije. Invazivni način uključuje endoskopsko uzimanje bioptata mukoze želuca koji se zatim testira molekularnim metodama, ureaza brzim testom, histološkim pregledom ili kultivacijom mikroorganizama. Neinvazivna metoda podrazumijeva POC imunokromatografske testove za detekciju antigena u stolici (28). U KBC Split u 2020. godini napravljeno je 1150 brzih antigenskih testova za *H. pylori*, a udio pozitivnih rezultata iznosio je 17,74%.

POC testovi za *H. pylori* preporučeni su način procjene učinkovitosti eradikacijske terapije. Eradikacijska terapija se uglavnom sastoji od kombinacije različitih antibiotika i inhibitora protonske pumpe. Nakon završetka terapije treba proći minimalno četiri tjedna prije testiranja. Uz procjenu učinkovitosti terapije, POC testovi su pogodni, neinvazivni i korisni za dijagnostiku infekcije *H. pylori* u pedijatrijskih pacijenata (28).

Najmanje POC testova u 2020. godini napravljeno je za dokaz antigena SARS-CoV-2. Kako je do pojave infekcije virusom SARS-CoV-2 došlo tek krajem 2019. godine i kako je tek u siječnju 2020. godine identificiran kao uzročnik akutne respiratorne bolesti nazvane COVID-19, mali broj brzih testova proveden u 2020. godini ne iznenađuje. Zlatnim standardom za dijagnostiku SARS-CoV-2 infekcije smatra se lančana reakcija polimeraze s reverznom transkripcijom odnosno RT-PCR. Protokol za izvođenje ove metode zahtijeva da se ona provodi u laboratorijima s odgovarajućom opremom i reagensima te da ju provodi educirano osoblje. Vrijeme potrebno za dobivanje rezultata, TAT, engl. *turnaround time*, često prelazi 48 h, a može biti i dodatno produljeno zbog ograničenog kapaciteta laboratorija. Zbog globalne pandemije SARS-CoV-2 virusom, koja je u tijeku, potreba za brzom dijagnostikom infekcije dobila je na još većoj važnosti. Brza dijagnostika omogućuje da se pacijentima pruži pravovremena, adekvatna skrb te da se reducira širenje virusa u populaciji. Sve više se razvija serološko testiranje antitijela i brzo antigensko testiranje za ovog uzročnika. Međutim, retrospektivna priroda seroloških testova ograničava njihovu primjenu u dokazivanju akutne infekcije virusom SARS-CoV-2. Za dijagnostiku SARS-CoV-2 razvijene su i tehnike detekcije RNK molekule koje omogućuju brzo otkrivanje infekcije s većom točnošću (6, 29). Potrebno je dodatno istražiti upotrebu brzih testova tijekom 2021. godine u KBC Split kako bi uvidjeli u kojoj su mjeri zastupljeni.

Najviše brzih testova za respiratorne uzročnike, u 2020. godini, napravljeno je za dijagnostiku influence A i B, ukupno 554 testa. Udio pozitivnih testova iznosio je 10,11% za influencu A, odnosno 13,72% za influencu B. Broj napravljenih testova ovisi o epidemiološkoj slici i prevalenciji bolesti u području u kojem se koriste. Spomenuti broj napravljenih brzih testova za influencu A i B odnosi se na period prije širenja epidemije SARS-CoV-2 virusa.

Svi respiratorni virusi uzrokuju nespecifične lokalne i sistemske simptome kao što su vrućica, kašalj, rinitis, umor i glavobolja što onemogućuje razlikovanje specifičnih patogena na

temelju kliničkih simptoma. Utvrđivanje etiologije respiratornih infekcija važno je za uvođenje ciljane antivirusne terapije te za sprječavanje transmisije virusa u bolnicama i uvođenja optimalnih mjera kontrole širenja infekcije. Potencijalne dodatne koristi detekcije virusa su smanjena upotreba RTG-a prsnog koša i laboratorijskih pretraga, reduciranje bespotrebne upotrebe antibiotika te bolje predviđanje kliničkih ishoda (30). U 2020. godini u KBC Split osim za uzročnike respiratornih infekcija, influencu A i B i SARS-CoV-2, izvodili su se i POC testovi za detekciju antigena respiratornih adenovirusa i RSV-a. Napravljeno je 271 POC test od čega je veća pozitivnost bila za RSV i iznosila je 20,66% dok je za adenoviruse ona iznosila 1,85%.

Tijekom epidemije influence, u Japanu, liječnici rutinski provode brze testove za pacijente koji manifestiraju simptome slične gripi te pacijentima koji imaju pozitivan rezultat uvode antivirusne lijekove za liječenje influence. Prema istraživanju, brzi testovi za dijagnostiku influence dovoljno su osjetljivi i korisni ukoliko se koriste unutar 48h od nastupa simptoma (31). Za razliku od Japana, u Europi, POC testiranje na influencu se ne provodi rutinski na razini primarne zdravstvene zaštite. Iz tog razloga liječnici ne mogu s visokim stupnjem sigurnosti razlikovati influencu od drugih potencijalnih virusnih respiratornih infekcija. Terapija i savjeti uglavnom se temelje isključivo na znakovima i simptomima, uz to da se vrlo rijetko antivirusni lijekovi propisuju na razini primarne zdravstvene zaštite iako se prema smjernicama preporučuju za visokorizične skupine (32).

Korištenjem POC testova na razini primarne zdravstvene zaštite može se potaknuti racionalna primjena antibiotika. Prema jednoj studiji, ukupna primjena POC testova od strane liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Danskoj povećala se za 45,8% kroz period od 2004. do 2013. godine. Isto tako, POC testovi u 2004. godini prethodili su propisivanju antibiotika u 28% slučajeva dok je ta brojka u 2013. godini dosegla 44% (33). Streptokok grupe A najčešći je bakterijski uzročnik infektivnog faringitisa te se procjenjuje da je odgovoran za 20 do 40% slučajeva faringitisa u djece odnosno 5 do 15% u odraslih. Dijagnostika na temelju znakova i simptoma je vrlo zahtjevna jer se simptomi preklapaju sa simptomima virusnog faringitisa. Norveške smjernice preporučuju primjenu POC testova na razini primarne zdravstvene zaštite u slučaju da pacijenti zadovoljavaju minimalno dva od četiri Centorova kriterija. Centorovi kriteriji obuhvaćaju vrućicu, povećane prednje cervikalne limfne čvorove, eksudat na tonzilama i

izostanak kašlja (34). U KBC Split u 2020. godini su napravljena 64 POC testa na antigen bakterije *S. pyogenes* od čeka je 4,69% bilo pozitivnih.

Većina POC testova koristi LFIA metodu. LFIA se temelji na vizualizaciji reakcije vezanja antitijela i antigena. Iako je ova metoda široko prihvaćena u POC testiranju, zabrinutost oko niske osjetljivosti dovela je do razvoja sofisticiranijih molekularnih dijagnostičkih testova koji detektiraju specifične DNK ili RNK gene. Područje brze molekularne dijagnostike je relativno novo, zahtijeva skupu opremu i educirano osoblje. Na pomolu su razne napredne metode koje bi trebale povećati pristupačnost, izvedbu te olakšati upotrebu osobama bez laboratorijskog obrazovanja (4).

Iako se posljednjih desetljeća značajno povećala dostupnost i upotreba POC testova koji omogućuju brze rezultate, nije nužno da iz toga proizlazi bolja skrb za bolesnike. POC testiranje pruža brojne koristi u dijagnostici i liječenju pacijenata, međutim, važno je da se koriste na ispravan način. Potrebno je razmotriti zašto je testiranje ordinirano, koja je najbolja metoda za dijagnostiku te kako će se rezultat koristiti. Vrlo je važna dobra komunikacija između laboratorijskih radnika i osoba koje provode testiranje (1). Više nego ikad prije, trenutna pandemija bolesti COVID-19 iznijela je u prvi plan potrebu za širokim usvajanjem osjetljivih i specifičnih POC testova. Dijagnoza COVID-19 u nedostatku specifičnih simptoma i visokih stopa asimptomatskih infekcija oslanja se na testiranje kako bi se identificirali slučajevi i omogućilo uvođenje odgovarajućih kliničkih i javnozdravstvenih mjera. Brzi test proveden na ili blizu mjesta skrbi za pacijente može poboljšati pristupačnost, pružiti pravovremene savjete, omogućiti hitnu intervenciju i povećati vjerojatnost da će zaraženi usvojiti samoizolaciju od samog početka (35).

6. ZAKLJUČAK

POC testovi u infektologiji omogućuju brzo otkrivanje infektivnog uzročnika na mjestu na kojem se pacijentima pruža zdravstvena skrb, uz minimalnu opremu i edukaciju osoblja koje ih provodi. Razlikuju se imunokromatografski i molekularni POC testovi. U 2020. godini u KBC Split korišteni su POC imunokromatografski testovi za dijagnostiku uzročnika respiratornih i gastrointestinalnih infekcija. Više testova je napravljeno za dijagnostiku uzročnika gastrointestinalnih infekcija. Najviše je napravljeno za dokaz toksigenih sojeva *C. difficile*, a najmanje za dokaz antigena SARS-CoV-2 i *S. pyogenes*. Najveći udio pozitivnih rezultata bio je za SARS CoV-2 i *C. difficile*. Najmanji udio pozitivnih rezultata dobiven je za respiratorne i crijevne adenoviruse. Najviše testova za respiratorne uzročnike napravljeno je na uzorku brisa nazofarinksa u odnosu na ostale korištene vrste uzoraka, aspirat nazofarinksa, bris ždrijela i ispirak nazofarinksa. Uočena je razlika u udjelima pozitivnih rezultata testova za respiratorne uzročnike kada su korišteni različiti uzorci. Veći udio pozitivnih rezultata za adenoviruse dobiven je kada je korišten uzorak aspirata nazofarinksa u odnosu na bris nazofarinksa. S druge strane, manji udio pozitivnih rezultata za RSV dobiven je na aspiratu nazofarinksa u odnosu na bris nazofarinksa.

7. LITERATURA

1. Đaković Rode O. *Point-of-care* (POC) testiranje u dijagnostici infektivnih bolesti. Croatian Journal of Infection. 2012 Mar 26;32:25-30.
2. Stürenburg E, Junker R. Point-of-care testing in microbiology. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106:48-54.
3. Chen H, Liu K, Li Z, Wang P. Point of care testing for infectious diseases. Clin Chim Acta. 2019 Jun;493:138-47.
4. Kozel TR, Burnham-Marusich AR. Point-of-care testing for infectious diseases: Past, present, and future. J Clin Microbiol. 2017 Aug;55:2313-20.
5. Koczula KM, Gallotta A. Lateral flow assays. Essays Biochem. 2016 Jun 30;60:111-20.
6. Ji T, Liu Z, Wang G, Guo X, Khan SA, Lai C i sur. Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. Biosens Bioelectron. 2020 Oct 15;166:112455.
7. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. Indian J Pediatr. 2001 Dec;68:1135-8.
8. Mahowald M, Shahan B, Forbes D. Respiratory conditions: Lower respiratory tract infections. FP Essent. 2019 Nov;486:19-25.
9. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. Microbiol Spectr. 2016 Aug. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015.
10. Cederwall S, Pålman LI. Respiratory adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised adult patients. Epidemiol Infect. 2020 Jan 3;147:e328.
11. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus—a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013 Dec;45:331-79.
12. Brouwer S, Barnett TC, Rivera-Hernandez T, Rohde M, Walker MJ. *Streptococcus pyogenes* adhesion and colonization. FEBS Lett. 2016 Nov;590:3739-57.
13. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC i sur. Influenza. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jun 28;4:3.
14. Yang MJ, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Nov 25;10:587269.

15. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-54.
16. Graves NS. Acute gastroenteritis. *Prim Care.* 2013 Sep;40:727-41.
17. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Jun 22;115:429-36.
18. Qiu FZ, Shen XX, Li GX, Zhao L, Chen C, Duan SX i sur. Adenovirus associated with acute diarrhea: A case-control study. *BMC Infect Dis.* 2018 Sep 3;18:450.
19. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 7;25:4870-84.
20. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jan;28:134-64.
21. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov Med.* 2012 Jan;13:85-97.
22. Sandhu BK, McBride SM. *Clostridioides difficile*. *Trends Microbiol.* 2018 Dec; 26:1049-50.
23. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: A worldwide disease. *Gut Liver.* 2014 Jan;8:1-6.
24. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon.* 2015 May; 61:181-206.
25. Goldenberg SD, Bisnauthsing KN, Patel A, Postulka A, Wyncoll D, Schiff R, French GL. Point-of-care testing for *Clostridium difficile* infection: A real-world feasibility study of a rapid molecular test in two hospital settings. *Infect Dis Ther.* 2014 Dec;3:295-306.
26. Nnukwu SE, Utsalo SJ, Oyero OG, Ntemgwa M, Ayukekbong JA. Point-of-care diagnosis and risk factors of infantile, rotavirus-associated diarrhoea in Calabar, Nigeria. *Afr J Lab Med.* 2017 Dec 8;6:631.
27. Kaplon J, Théry L, Bidalot M, Grangier N, Frappier J, Aho Glélé LS i sur. Diagnostic accuracy of four commercial triplex immunochromatographic tests for rapid detection of rotavirus, adenovirus, and norovirus in human stool samples. *J Clin Microbiol.* 2020 Dec 17;59:e01747-20.

28. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HJ, Wang SSW i sur. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current options and developments. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21:11221-35.
29. Gao J, Quan L. Current status of diagnostic testing for SARS-CoV-2 infection and future developments: A review. Med Sci Monit. 2020 Dec 17;26:e928552.
30. Ivaska L, Niemelä J, Heikkinen T, Vourinen T, Peltola V. Identification of respiratory viruses with a novel point-of-care multianalyte antigen detection test in children with acute respiratory tract infection. J Clin Virol. 2013 Jun;57:136-40.
31. Seki Y, Oda Y, Sugaya N. Very high sensitivity of a rapid influenza diagnostic test in adults and elderly individuals within 48 hours of the onset of illness. PloS One. 2020 May 6; 15:e0231217.
32. Verbakel JY, Matheeußen V, Loens K, Kuijstermans M, Goossens H, Ieven M, Butler CC. Performance and ease of use of a molecular point-of-care test for influenza A/B and RSV in patients presenting to primary care. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Aug;39:1453-60.
33. Haldrup S, Thomsen RW, Bro F, Skov R, Bjerrum L, Søgaaard M. Microbiological point of care testing before antibiotic prescribing in primary care: Considerable variations between practices. BMC Fam Pract. 2017 Jan 26;18:9.
34. Sølvi UØ, Boija EE, Ekvall S, Jabbour A, Breivik AC, Nordin G, Sandberg S. Performance and user-friendliness of the rapid antigen detection tests QuickVue Dipstick Strep A test and DIAQUICK Strep A Blue Dipstick for pharyngotonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in primary health care. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Mar;40:549-58.
35. Phin N, Poutanen SM. The cat is out of the bag - point-of-care testing (POCT) is here to stay. Euro Surveill. 2020 Nov;25:2001854.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je utvrditi vrste i učestalost korištenja imunokromatografskih POC testova za dokazivanje uzročnika respiratornih i gastrointestinalnih infekcija u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split u periodu od 1.1.2020. do 31.12.2020.

Materijal i metode: U ovom retrospektivnom istraživanju korišteni su podaci iz Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split o upotrebi POC imunokromatografskih testova (Biogen, Zagreb, Hrvatska) za dijagnostiku infektivnih bolesti. Obrađeni podaci odnose se na infektivne bolesti respiratornog i probavnog trakta koje su uzrokovane bakterijama i virusima. Uzročnici respiratornih infekcija uključeni u ispitivanje su respiratorni adenovirusi, RSV, *S. pyogenes*, influenza A i B i SARS-CoV-2. Uzorci korišteni za testiranje bili su aspirat nazofarinksa, bris nazofarinksa, bris ždrijela i ispirak nazofarinksa. Uključeni uzročnici gastrointestinalnih infekcija su crijevni adenovirusi, *H. pylori*, norovirus, rotavirus i *C. difficile*. Korišteni uzorak za testiranje bila je stolica pacijenta. Podaci su obrađivani u programskom paketu Office (Microsoft, Redmond, WA).

Rezultati: Ukupno je napravljeno 1745 POC imunokromatografskih testova za dokaz uzročnika respiratornih infekcija. Najviše testova je napravljeno za dokaz antigena influence A i B (554), a najmanje za dokaz antigena SARS-CoV-2 (31). Najveći udio pozitivnih rezultata bio je za antigen SARS-CoV-2 (29,03%), a najmanji udio pozitivnih je dobiven za antigene respiratornih adenovirusa (1,85%). Uočena je razlika u udjelima pozitivnih rezultata s obzirom na korišteni uzorak: za adenoviruse na aspiratu nazofarinksa (18,18%) u odnosu na bris nazofarinksa (0,41%) te za RSV na aspiratu nazofarinksa (9,09%) u odnosu na bris nazofarinksa (21,95%). Ukupan broj testova za gastrointestinalne uzročnike u 2020. godini iznosio je 6067. Najveći udio pozitivnih bio je za dokaz toksigenog *C. difficile* (24,51%), a najmanji za crijevne adenoviruse (1,57%). Najveći broj testova, 1685, napravljen je za *C. difficile*, a za ostale uzročnike je napravljen približno sličan broj testova.

Zaključak: U 2020. godini u KBC Split napravljeno je više POC imunokromatografskih testova za dokaz uzročnika gastrointestinalnih infekcija. Najviše je testova napravljeno za dokaz toksigenog *C. difficile*. Najmanje testova bilo je za SARS-CoV-2 virus i *S. pyogenes*. Najveći udjeli pozitivnih rezultata dobiveni su za SARS-CoV-2 i *C. difficile*, a najmanji za respiratorne i crijevne adenoviruse.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: „*Point-of-care*“ tests in diagnostics of infectious diseases.

Objective: The aim of the research was to establish the frequency of usage as well as the variability of immunochromatographic POC tests for determining the causes of respiratory and gastrointestinal infections at the Department of Clinical Microbiology and Parasitology of the University Hospital of Split from 1.1.2020. until 31.12.2020.

Material and methods: The basis for carrying out this retrospective research was the data on the usage of POC immunochromatographic tests in infectious disease diagnostics (Biogen, Zagreb, Croatia) obtained from the Department of Clinical Microbiology and Parasitology at the University Hospital of Split. The data processed include both respiratory and gastrointestinal infectious diseases, which were caused by bacteria and viruses. The pathogens of respiratory infections included in the testing were respiratory adenoviruses, RSV, *S. pyogenes*, influenzas type A and B and SARS-CoV-2. The samples used for testing were nasopharyngeal aspirates, nasopharyngeal swabs, pharyngeal swabs and nasopharyngeal lavages. The pathogens of gastrointestinal infections included were intestinal adenoviruses, *H. pylori*, norovirus, rotavirus and *C. difficile*. The sample used for testing was a stool sample of the patients. The data was processed with the Microsoft Office software family (Microsoft, Redmond, WA).

Results: Total of 1745 POC immunochromatographic tests for determining the causes of respiratory infections were done. Most of the tests were performed for influenza A and B antigens (554 in total), and the smallest number of tests (31) was done to prove SARS-CoV-2 antigens. The majority of positive results was for the SARS-CoV-2 antigen (29,03%), while the smallest number of them was for the respiratory adenovirus antigens (1,85%). A difference in the share of positives results in relation to the sample used was also noted: for adenoviruses in the nasopharyngeal aspirates (18,18%) in comparison to the nasopharyngeal swabs (0,41%), RSV in the nasopharyngeal aspirates (9,09%) in comparison to the nasopharyngeal swabs (21,95%). The total number of tests performed for the gastrointestinal pathogens in 2020 was 6607. The majority of the positive results was for the toxigenic *C. difficile* (24,51%) and the smallest number was for intestinal adenoviruses (1,57%). Most of the tests were done for *C. difficile*, however, approximately the same amount was done on other pathogens.

Conclusion: In 2020 at the University Hospital of Split most of the POC immunochromatographic tests were done to determine the cause of gastrointestinal infections. The majority of them were performed for the toxigenic *C. difficile*. The smallest number was performed for SARS-CoV-2 and *S. pyogenes*. The biggest share of positive results was noticed for SARS-CoV-2 and *C. difficile*, while the smallest number was for respiratory and intestinal adenovirusues.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Matea Lešić

Datum i mjesto rođenja: 2.10.1997., Vinkovci

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Štitarska 45, 32270 Županja

Mobitel: 0976138626

E-adresa: matea.lesic02@gmail.com

Obrazovanje

2004.-2012. Osnovna škola Mate Lovraka Županja

2012.-2016. Opća gimnazija Županja

2016.-2021. Medicinski i Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

Nagrade i priznanja

Dekanova nagrada za godinu 2018./2019.

Ostalo

Strani jezici: engleski jezik- aktivno; njemački jezik- pasivno

Vozačka dozvola: B kategorija