

# Kliničke značajke i dinamika laboratorijskih pokazatelja u bolesnika s adenovirozom

---

**Duka, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:150269>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marina Duka**

**KLINIČKE ZNAČAJKE I DINAMIKA  
LABORATORIJSKIH POKAZATELJA U  
BOLESNIKA S ADENOVIROZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marina Duka**

**KLINIČKE ZNAČAJKE I DINAMIKA  
LABORATORIJSKIH POKAZATELJA U  
BOLESNIKA S ADENOVIROZOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Dubravka Lišnjić, prim. dr. med.

Neposredni voditelj: Luka Švitek, dr. med.

Rad sadrži: 31 list, 12 tablica i 1 sliku.

## **ZAHVALE**

*Želim zahvaliti mentorici doc. dr. sc. Dubravki Lišnjić i neposrednom voditelju rada dr. Luki Šviteku na njihovom vremenu, vodstvu, podršci i velikoj pomoći u pisanju ovog rada i prikupljanju podataka. Hvala dr. sc. Kristini Kralik na pomoći i savjetima oko statističke obrade podataka.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju, brizi i razumijevanju, a osobito kada mi je bilo najteže i najizazovnije - za vrijeme fakultetskog obrazovanja.*

*Zahvaljujem svojim prijateljima i prijateljicama koji su mi pomagali, brinuli se, ohrabivali me, razvedravali i podupirali kada mi je bilo teško.*

*Za kraj zahvaljujem svom dragom, koji je sa mnom prošao sve uspone i padove studija, gurao me naprijed i ohrabrivao kada sam sumnjala u sebe i uljepšao ovaj period mog života.*

*Hvala svima vama koji ste vjerovali u mene.*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1. UVOD .....	1
1.1. Etiologija.....	1
1.2. Epidemiologija .....	2
1.3. Klinička slika .....	2
1.4. Laboratorijski pokazatelji i dijagnoza.....	4
1.5. Liječenje.....	5
1.6. Prevencija.....	5
2. CILJEVI RADA.....	7
3. ISPITANICI I METODE .....	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici.....	8
3.3. Metode .....	8
3.4. Statističke metode .....	9
4. REZULTATI.....	10
5. RASPRAVA .....	18
6. ZAKLJUČAK .....	23
7. SAŽETAK.....	24
8. SUMMARY .....	25
9. LITERATURA .....	26
10. ŽIVOTOPIS .....	30

## POPIS KRATICA

ALT	alanin-aminotransferaza
AST	aspartat-aminotransferaza
BHS-A	beta-hemolitički streptokok grupe A
CAR	coxsackievirus i adenovirus receptor, engl. <i>Coxsackievirus and Adenovirus Receptor</i>
CD46	limfocitni biljeg 46, od engl. <i>Cluster of Differentiation 46</i>
CK	kreatin fosfokinaza
CRP	C-reaktivni protein
GGT	gama-glutamiltransferaza
GUK	glukoza u krvi
LDH	laktat dehidrogenaza
MCV	prosječni volumen eritrocita, engl. <i>Mean Corpuscular Volume</i>
NPC	kompleks jezgrinih pora, engl. <i>Nuclear Pore Complex</i>
PCR	lančana reakcija polimerazom, engl. <i>polymerase chain reaction</i>

## 1. UVOD

Adenoviroze su akutne zarazne bolesti uzrokovane adenovirusima – DNA virusima iz roda *Mastadenovirus*. Odlikuju se širokim spektrom kliničkih sindroma, najčešće kratkotrajnim febrilnim stanjem, blagim infekcijama dišnog sustava, probavnog trakta i konjunktiva. U novorođenčadi i imunokompromitiranih bolesnika mogu se razviti životno ugrožavajuće diseminirane infekcije. Od adenoviroza najčešće oboljevaju djeca (1).

### 1.1. Etiologija

Uzročnici adenovirusnih infekcija u ljudi su DNA virusi iz porodice *Adenoviridae*, roda *Mastadenovirus*. (1, 2). Promjer im iznosi između 70 i 90 nm, nemaju ovojnicu i posjeduju linearnu dvolančanu DNA dugu oko 36 kb. Adenovirusna kapsida oblika je ikozaedra, a sastavljena je od 252 proteinske jedinice kapsomere, od kojih razlikujemo 240 heksona građenih od šest podjedinica i 12 pentona građenih od pet podjedinica. Sa svakog pentona izdvaja se vlaknasti izdanak (3). Antigenske determinante heksona zajedničke su humanim adenovirusima (2). Pentoni posreduju spajanje sa stanicom i imaju ulogu u prepoznavanju receptora, a antigeni njihovih baza zajednički su svim adenovirusima (2, 4). Kapsida sadrži i male proteine – IIIa, VI VIII i IX, kojima je uloga stabilizacija virionske strukture i olakšavanje rastavljanja kapside (5, 6).

Umnažanje adenovirusa odvija se u stanici domaćinu. Ono započinje vezanjem za receptor na površini stanice. Različiti sojevi adenovirusa vežu se za različite molekule koje imaju ulogu receptora, a neke dosad poznate su coxsackievirus i adenovirus receptor (CAR, od engl. *Coxsackievirus and Adenovirus Receptor*), integrini i CD46 (limfocitni biljeg 46, od engl. *Cluster of Differentiation 46*). (7 – 9) Nakon vezanja za receptor, virus u stanicu domaćina ulazi procesom endocitoze u obliku endosoma, a zatim iz endosoma izlazi u citoplazmu (8, 9). U citoplazmi se heksoni virusne kapside vežu na dineine te sustavom mikrotubula nastavljaju svoj put prema staničnoj jezgri. Poznato je da osim dineina, u transportu adenovirusa preko sustava mikrotubula sudjeluju i kinezini (5, 10). Uslijed kontakta s kompleksom jezgrinih pora (NPC, od engl. *Nuclear Pore Complex*) dolazi do odvajanja virusne kapside i srži pa srž, uključujući DNA, ulazi u jezgru stanice domaćina. Virusna se DNA zatim prepisuje te uz djelovanje „ranih“ gena mijenja stanični ciklus i inhibira apoptozu stanice domaćina. Nakon toga slijedi sinteza viralne DNA i ekspresija „kasnih“ gena koja rezultira proizvodnjom virusnih strukturnih



proteina. Završno, slijedi formiranje novih virusnih čestica koje se oslobađaju lizom stanice (3, 5, 8, 9). Poznato je da adenovirusi godinama mogu latentno perzistirati u stanici (3, 11).

Humani adenovirusi su s obzirom na svojstvo hemaglutinacije podijeljeni u sedam skupina (A – G) i dosad je poznato oko 60 različitih serotipova. Pripadnici različitih skupina pokazuju tropizam prema različitim tkivima – skupine C i E, a ponekad i B najčešće zahvaćaju respiratorni sustav, skupina D (također B i E) oči i konjunktive, a skupine A, F i G probavni sustav (12 – 14).

## **1.2. Epidemiologija**

Adenovirusne infekcije prisutne su diljem svijeta. Prenose se sa čovjeka na čovjeka aerosolom, fekalno-oralnim putem i direktnom konjunktivalnom inokulacijom. Moguća je i zaraza pri kontaktu s kontaminiranim predmetima i vodom (1, 2, 14 – 17). Javljaju se sporadično, ali i epidemijski. Epidemije se najčešće javljaju u većim populacijama koje borave u zatvorenom prostoru, kao što su dječji vrtići, učenički domovi, bolnice i vojne ustanove, međutim one često ostaju neprepoznate i ne bivaju prijavljene zbog blage kliničke slike (11). Istraživanja opisuju i epidemije faringokonjunktivalne vrućice povezane s kupanjem u bazenima (14, 18). Iako se pojavljuju tijekom cijele godine, neki klinički sindromi pokazuju sklonost češćoj pojavnosti u određenom dijelu godine pa se tako akutne respiratorne infekcije češće javljaju u proljeće i zimu, a rjeđe u ljetnim mjesecima (16, 17).

Adenovirusne infekcije zahvaćaju sve dobne skupine, a naročito često obolijevaju djeca. Najčešće se javljaju u ranom djetinjstvu, a smatra se kako je većina ljudi bila inficirana barem jednim tipom adenovirusa do desete godine života (15, 17, 19). Rizične skupine za razvoj teške kliničke slike su novorođenčad i imunokompromitirani bolesnici (11, 17, 19).

## **1.3. Klinička slika**

Spektar adenovirusnih kliničkih sindroma je raznolik: kratkotrajno febrilno stanje, faringokonjunktivalna vrućica, epidemijski keratokonjunktivitis, traheobronhitis, bronhilitis, pneumonija, dijarealni sindrom, hemoragijski cistitis, meningoencefalitis, miokarditis, hepatitis, nefritis, a u novorođenčadi i imunokompromitiranih bolesnika uzrokuju teške, životno ugrožavajuće diseminirane infekcije. Unatoč tome, većina se adenovirusnih infekcija

manifestira blagom kliničkom slikom ili ostaje asimptomatska, dok su teže kliničke slike rijetka pojava, osobito u imunokompetentnih osoba (1, 19 – 21).

Respiratorne adenovirusne infekcije vrlo su učestale u djece – čine čak i do 10 % svih respiratornih dječjih bolesti (1, 15). Zahvaćenost respiratornog sustava najčešće se prezentira blagim faringitisom i traheitisom, a u novorođenčadi i djece do jedne godine starosti i upalom srednjeg uha (1, 3). Kliničke prezentacije adenovirusnih infekcija gornjeg respiratornog sustava raznolike su i obuhvaćaju stanja poput prehlade, febrilnog respiratornog katara, faringitisa, i laringotraheitisa. Uobičajeni simptomi u bolesnika s adenovirusnom infekcijom gornjeg respiratornog sustava su vrućica, grlobolja, kašalj, glavobolja, rinoreja, kongestija nosa i mialgije (15, 17, 18, 22 – 24). Za adenovirusni faringitis u djece karakteristična je pojava prateći eksudativni tonzilitis koji uz cervikalnu limfadenopatiju, vrućicu i grlobolju nalikuje faringitisu uzrokovanom beta-hemolitičkim streptokokom grupe A (BHS-A) (3, 17, 23).

Kliničke prezentacije adenovirusnih infekcija donjeg respiratornog sustava su traheobronhitis, bronhiolitis i pneumonija (17, 23, 24). Pneumonija uzrokovana adenovirusima obično se javlja kod novorođenčadi i djece, a rijetko kod imunokompetentnih odraslih osoba (15). Prezentira se pretežito kao srednje teška atipična pneumonija čiji fizikalni nalaz dobro korelira s rendgenskom snimkom pluća, međutim kod novorođenčadi i dojenčadi javljaju se i pneumonije s naglim početkom, vrućicom većom od 39 °C, upornim kašljem, dispnejom i tahipnejom te auskultacijskim nalazom zviždanja i hropaca (1, 23, 25). Istraživanja navode i razvoj teških pneumonija sa smrtnim ishodom u imunokompetentnih muškaraca (24, 26).

Klinički sindromi u sklopu adenovirusnih infekcija oka uključuju folikularni konjunktivitis, faringokonjunktivalnu vrućicu i epidemijski keratokonjunktivitis (1, 23). Adenovirusni folikularni konjunktivitis zahvaća osobe svih dobnih skupina. Inkubacija traje od pet do sedam dana, zahvaćeno je jedno oko, a simptomi i znakovi uključuju svrbež, peckanje, osjećaj stranog tijela u oku, pojačano suženje oka te crvenilo konjunktiva. Bolest obično traje od deset dana do tri tjedna (23).

Faringokonjunktivalna vrućica klinički je sindrom koji obuhvaća konjunktivitis, faringitis, vrućicu, cervikalnu limfadenopatiju i rinitis. Konjunktivitis može započeti na jednom oku, ali u pravilu prelazi u bilateralan. Inkubacijski period obično traje između pet i deset dana. Pojavljuje se sporadično, ali i epidemijski, osobito u kampovima ili bazenima (1, 3, 17). Simptomi koji se mogu javiti uključuju grlobolju, glavobolju, kašalj, kihanje i umor (18).

Epidemijski keratokonjunktivitis teška je adenovirusna infekcija oka. Vrlo je zarazan, češće zahvaća odrasle osobe nego djecu, a prenosi se bliskim kontaktom, kontaminiranim predmetima i oftalmološkim instrumentima (1, 23). Period inkubacije dug je pet do deset dana (23). Početno se javlja jednostrani konjunktivitis obilježen fotofobijom, crvenilom i edemom konjunktiva te pojačanim suzenjem očiju, često praćen preaurikularnom limfadenopatijom (1, 17, 23, 27). Nakon konjunktivitisa dolazi do infiltracije rožnice i razvoja keratitisa. Ponekad zamućenje rožnice i smetnje vida mogu perzistirati mjesecima (1, 17). U novorođenčadi mogu biti pridruženi i vrućica, faringitis, proljev, povraćanje i upala srednjeg uha (23).

Važno je naglasiti kako je značajna razlika između faringokonjunktivalne vrućice i epidemijskog keratokonjunktivitisa u tome što se epidemijski keratokonjunktivitis obično javlja na jednome oku i prezentira se uglavnom lokalnim simptomima, a faringokonjunktivalna vrućica obostranim konjunktivitisom uz pristutnost općih i respiratornih simptoma (27).

Adenovirusne infekcije probavnog sustava obično se prezentiraju dijarealnim sindromom (enteritisom) ili gastroenteritisom. Prenose se fekalno-oralnim putem, najčešće oboljevaju djeca, ali javljaju se i u odraslih (1, 17, 23). Vodenasti proljev bez patoloških primjesa krvi i sluzi obično traje oko deset dana, a pridruženi mogu biti vrućica i bolovi u trbuhu (1, 17). Adenoviruse se povezuje i s invaginacijom crijeva, apendicitisom i mezenterijskim limfadenitisom (23).

Rijetke manifestacije adenovirusnih infekcija uključuju hemoragijski cistitis, meningoencefalitis, miokarditis, perikarditis, hepatitis i nefritis. Javljaju se gotovo isključivo kod imunokompromitiranih bolesnika, novorođenčadi i djece, uz pneumoniju ili diseminiranu bolest (3, 23).

#### **1.4. Laboratorijski pokazatelji i dijagnoza**

Laboratorijski pokazatelji u bolesnika s adenovirozom mijenjaju se kroz tijek bolesti. U inicijalnoj fazi bolesti prisutna je leukocitoza s neutrofilijom i umjereno povišen C-reaktivni protein (CRP). Zbog inicijalne leukocitoze te sumnje na bakterijsku infekciju oboljeli ponekad primaju i antimikrobne lijekove (28 – 30). U kasnijoj fazi bolesti dolazi do pada ukupnog broja leukocita i CRP-a, a inicijalnu neutrofiliju zamijeni limfocitoza (29, 30). Kod hospitaliziranih bolesnika s težim tijekom bolesti potrebno je budno pratiti i bilježiti vitalne parametre i laboratorijske pokazatelje upale (31).

Dijagnoza se obično postavlja na osnovu kliničke slike, a za mikrobiološku potvrdu su dostupne različite dijagnostičke metode (1). Uzorci za dijagnostiku, ovisno o težini kliničke slike, obuhvaćaju krv, stolicu, urin, bronhoalveolarni lavat i bris nazofarinksa. Dijagnostičke metode korištene za dokazivanje adenovirusne infekcije uključuju direktnu i indirektnu imunofluorescenciju, virusne kulture i lančanu reakciju polimerazom (PCR – od engl. *polymerase chain reaction*) (15, 21).

Imunokromatografski test koristi monoklonska protutijela za detekciju adenovirusnih antigena. Jednostavan je za korištenje, a rezultati su brzo dostupni (32). Kao uzorak za testiranje može se koristiti bris ili aspirat nazofarinksa (32, 33).

FilmArray® Respiratory Panel koristi PCR tehnologiju kako bi se amplificirala količina genetskog materijala u uzorku te zatim automatski softverski analizirala i interpretirala. Osobito je koristan za dijagnostiku infekcija sa širokom diferencijalnom dijagnozom jer se istodobno vrši detekcija više uzročnika (34). PCR tehnologija u dijagnostici respiratornih bolesti pokazala je visoku specifičnost i osjetljivost, međutim te vrijednosti variraju među testiranim uzročnicima. Nedostatak je i što paneli ipak ne mogu detektirati sve adenovirusne serotipove (35).

### **1.5. Liječenje**

S obzirom na blagu kliničku sliku, terapijski pristup za adenovirusne infekcije čine simptomatsko i potporno liječenje (1). U teških kliničkih slika u imunokompromitiranih bolesnika mogu se primijeniti i antiviralni lijekovi. U literaturi se navode cidofovir, ribavarin, ganciklovir i brancidofovir. Cidofovir se pokazao učinkovitim za smanjenje smrtnih ishoda u imunokompromitiranih bolesnika. Brancidofovir se spominje kao terapijska opcija u bolesnika u kojih je izostao dobar terapijski odgovor na cidofovir ili se manifestirala nefrotoksičnost (20, 35, 36). Ganciklovir, zalcitabin, ribavarin i vidarabin pokazali su se učinkovitim protiv adenovirusa u istraživanjima na životinjskim modelima (20).

### **1.6. Prevencija**

Higijenske mjere prevencije adenovirusnih infekcija uključuju često pranje ruku, korištenje maske, učestalo provjetrovanje i dezinfekciju prostora te higijenske mjere pripreme hrane (1,

37). Razvijeno je i učinkovito peroralno cjepivo za adenoviruse tipa 4 i 7. Ono se danas koristi za cijepljenje vojnika u Sjedinjenim Američkim Državama (1, 3).

## **2. CILJEVI RADA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. ispitati razlike između laboratorijskih pokazatelja pri prvom pregledu te kontrolnom pregledu bolesnika s adenovirusnom infekcijom;
2. ispitati kliničko-epidemiološke osobitosti u bolesnika s adenovirusnom infekcijom;
3. ispitati postoji li povezanost dobi bolesnika s razvojem komplikacija i težinom kliničke slike.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Povijesno kohortno istraživanje (38).

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo sve bolesnike, njih 63, s dokazanom adenovirozom (uključni faktor) pregledane na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. listopada 2022. do 1. listopada 2023. godine, odnosno u periodu od ukupno godinu dana.

#### 3.3. Metode

Nakon izdvajanja bolesnika s mikrobiološki dokazanom adenovirozom iz Povijesti bolesti prikupljeni su i analizirani sljedeći podaci:

- dob, spol;
- dan bolesti pri prvom pregledu, dan bolesti pri prvom kontrolnom pregledu;
- duljina hospitalizacije (kod onih koji su bili hospitalizirani);
- komorbiditeti;
- prisutnost kliničkih simptoma i znakova: opći infektivni, respiratorni, gastrointestinalni simptomi i znakovi, limfadenopatija, smetnje s mokrenjem;
- razvoj kliničkih sindroma: faringitis, tonzilitis, konjunktivitis, pneumonija, bronhitis;
- laboratorijski nalazi pri prvom te kontrolnom pregledu bolesnika (ako je bolesnik kontrolno pregledan): kompletna i diferencijalna krvna slika, C-reaktivni protein (CRP), glukoza (GUK), urea, kreatinin, natrij, kalij, laktat dehidrogenaza (LDH), kreatin fosfokinaza (CK), alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT), prokalcitonin (PCT), biokemijski pregled urina i sedimenta urina;

- podatak o učinjenim mikrobiološkim pretragama: pozitivan nalaz brisa nazofarinksa na adenovirus (imunokromatografski ili PCR test) i pozitivni nalazi mikrobioloških pretraga na druge uzročnike (brisa nazofarinksa na gripu – imunokromatografski test i brisa ždrijela – kultura aerobno);
- podatak o učinjenim radiološkim pretragama: rendgenska snimka pluća;
- antimikrobno liječenje;
- ishod bolesti.

Laboratorijske pretrage krvi i urina napravljene su standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Zavodu za dijagnostičku i laboratorijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek, a mikrobiološke pretrage u Zavodu za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije Kliničkog bolničkog centra Osijek. Radiološke pretrage učinjene su u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirane varijable prikazane su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim varijablama kod prvog pregleda i kod prvog kontrolnog pregleda testirane su Wilcoxonovim testom. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*)



#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 63 ispitanika od kojih je 36 (57,1 %) ispitanika muškog, a 27 (42,9 %) ispitanika ženskog spola (Tablica 1).

*Tablica 1. Zastupljenost bolesnika prema spolu*

Spol	Broj (%) bolesnika
Muški	36 (57,1)
Ženski	27 (42,9)

Medijan dobi ispitanika je osam godina, u rasponu od dvije do 69 godina (Tablica 2).

*Tablica 2. Mjere sredine i raspršenja dobi*

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum	Aritmetička sredina
Dob (godine)	8 (5 – 13)	2 – 69	35,5

U dobi do 18 godina su 53 (84,1 %) ispitanika (Tablica 3).

*Tablica 3. Podjela bolesnika po dobnim skupinama*

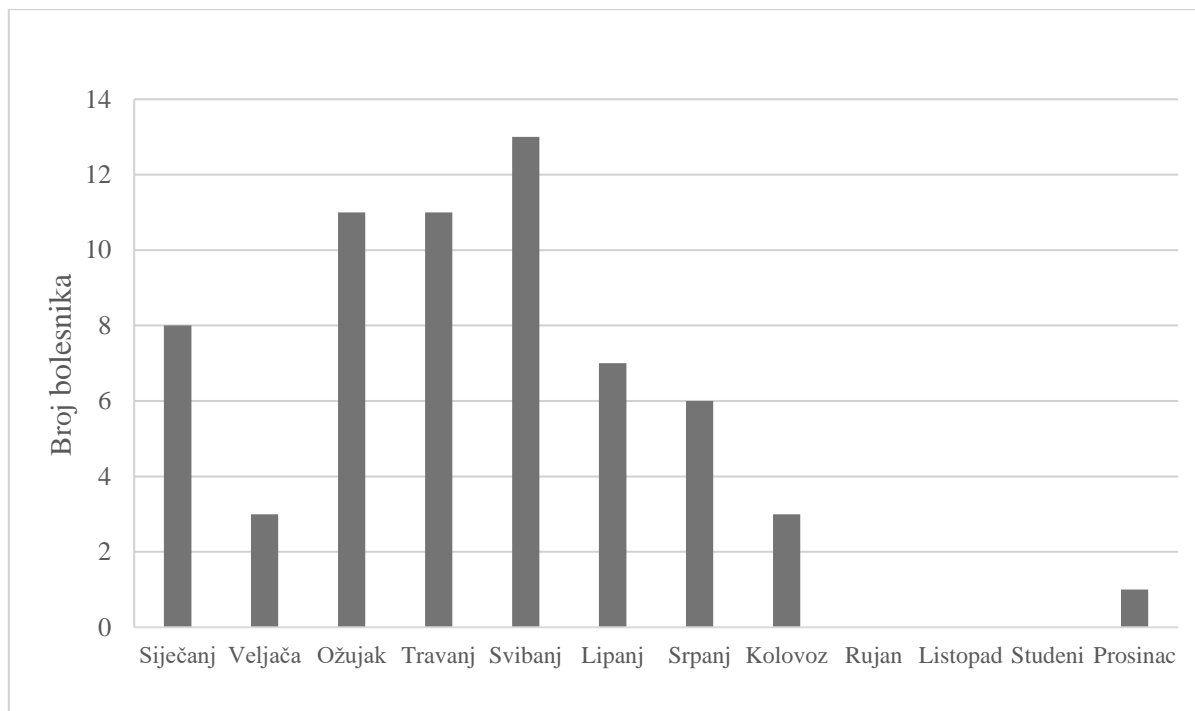
Dob	Broj (%) bolesnika
< 18 godina	53 (84,1)
≥ 18 godina	10 (15,9)

Medijan dana bolesti pri prvom pregledu je četvrti dan bolesti, u rasponu od prvog do 14. dana bolesti (Tablica 4).

*Tablica 4. Mjere sredine i raspršenja dana bolesti pri prvom kontrolnom pregledu*

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum	Aritmetička sredina
Dan bolesti pri prvom pregledu	4 (3 – 5)	1 – 14	7,5

Najveći broj ispitanika, njih 13 (20,6 %), na prvi je pregled došao u svibnju, a zatim u ožujku i travnju po njih 11 (17,5 %). Niti jedan ispitanik na prvi pregled nije došao u rujnu, listopadu ni studenom (Slika 1).



*Slika 1. Raspodjela bolesnika prema kalendarskom mjesecu prvog pregleda*

Hospitalizirana su dva (3 %) ispitanika, od kojih je jedan hospitalno liječen tri, a drugi deset dana.

Komorbidity koji su se pojavili u promatranoj skupini bolesnika su atopija i arterijska hipertenzija, a neki od bolesnika su ranije podvrgnuti tonzilektomiji ili transplantaciji srca. Komorbidity su prisutni kod 15 (23,8 %) ispitanika, najučestalije atopija kod njih osam, a potom tonzilektomija u anamnezi kod njih pet (Tablica 5).

*Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima*

	Broj (%) ispitanika
Bolesnici s komorbiditetom	15 (23,8)
<b>Komorbidity</b>	
Atopija	8 / 15
Tonzilektomija u anamnezi	5 / 15
Arterijska hipertenzija	1 / 15
Transplantacija srca u anamnezi	1 / 15

S obzirom na opće infektivne simptome, svi ispitanici su imali vrućicu, a zimicu ih je imalo 19 (30,2 %). Od respiratornih simptoma najčešći su kašalj kod 60,3 % ispitanika, grlobolja kod 55,6 % ispitanika te sekrecija iz nosa kod 47,6 % ispitanika. (Tablica 6).

*Tablica 6. Raspodjela ispitanika s obzirom na kliničke simptome*

Simptomi	Broj (%) ispitanika
<b>Opći infektivni</b>	
Vrućica	63 (100)
Glavobolja	6 (9,5)
Zimica	19 (30,2)
Mučnina	23 (36,5)
Mialgije	3 (4,8)
<b>Respiratorni</b>	
Kašalj	38 (60,3)
Grlobolja	35 (55,6)
Pojačana sekrecija iz nosa	30 (47,6)
Otagija	1 (1,6)
Pojačana sekrecija iz očiju	4 (6,3)
<b>Ostali</b>	
Proljevi	12 (19)
Povraćanje	23 (36,5)
Osip	8 (12,7)
Smetnje s mokrenjem	2 (3,2)

Od kliničkih nalaza, faringitis se bilježi kod 43 (68,3 %) ispitanika, a tonzilitis kod 49 (77,8 %) ispitanika. U promatranoj skupini bio je jedan ispitanik s pneumonijom te četiri bolesnika s bronhitisom (Tablica 7).

*Tablica 7. Ispitanici prema kliničkom nalazu i plućnim komplikacijama*

	Broj (%) ispitanika
<b>Klinički nalaz</b>	
Faringitis	43 (68,3)
Tonzilitis	49 (77,8)
Cervikalna limfadenopatija	29 (46)
Konjunktivitis	7 (11,1)
<b>Plućne komplikacije</b>	
Pneumonija	1 (1,6)
Bronhitis	4 (6,3)

Nema značajnih razlika u pojavnosti komorbiditeta s obzirom na to radi li se o ispitanicima mlađim od 18 godina ili s 18 i više godina. Od ukupno 15 (24 %) ispitanika s komorbiditetom, značajno je više onih od 18 godina ili starijih s hipertenzijom ili s transplantacijom srca u anamnezi, u odnosu na mlađe ispitanike (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima u odnosu na dob

	Broj (%) ispitanika u odnosu na dob			$P^*$
	< 18 godina	≥ 18 godina	Ukupno	
Prisutan komorbiditet	12 (23)	3 (30)	15 (24)	0,69
Komorbiditet				
Atopija	8/12	0	8/15	
Tonzilektomija u anamnezi	4/12	1/3	5/15	<b>0,01</b>
Arterijska hipertenzija	0	1/3	1/15	
Transplantacija srca u anamnezi	0	1/3	1/15	

\*Fisherov egzaktni test

Nema statistički značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema općim infektivnim i respiratornim simptomima u odnosu na dob ispitanika (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema općim infektivnim i respiratornim simptomima u odnosu na dob ispitanika

	Broj (%) ispitanika u odnosu na dob			P*
	< 18 godina	≥ 18 godina	Ukupno	
<b>Opći infektivni</b>				
Vrućica	53	10	63	-
Glavobolja	4 (7,5)	2/10	6 (9,5)	0,24
Zimica	16 (30,2)	3/10	19 (30,2)	> 0,99
Mučnina	20 (37,7)	3/10	23 (36,5)	0,73
Mialgije	1 (1,9)	2/10	3 (4,8)	0,06
<b>Respiratorni</b>				
Kašalj	30 (56,6)	8/10	38 (60,3)	0,29
Grlobolja	29 (54,7)	6/10	35 (55,6)	> 0,99
Pojačana sekrecija iz nosa	25 (47,2)	5/10	30 (47,6)	> 0,99
Otalgija	1 (1,9)	0	1 (1,6)	> 0,99
Pojačana sekrecija iz očiju	3 (5,7)	1/10	4 (6,3)	0,51
<b>Ostali</b>				
Proljev	11 (20,8)	1/10	12 (19)	0,67
Povraćanje	21 (39,6)	2/10	23 (36,5)	0,30
Osip	8 (15,1)	0	8 (12,7)	0,34
Smetnje s mokrenjem	1 (1,9)	1/10	2 (3,2)	0,29

\*Fisherov egzakti test

Koinfekciju su imala ukupno tri (4,8 %) ispitanika, dvoje ih je imalo pozitivan nalaz kulture ždrijela na *Streptococcus pyogenes* (BHS-A), a jedan pozitivan imunokromatografski test na gripu.

Medijan dana bolesti kod prvog kontrolnog pregleda je šesti dan bolesti, u rasponu od drugog do najviše 16. dana bolesti.

Pri prvom kontrolnom pregledu, u odnosu na prvi pregled, značajno su niže vrijednosti leukocita (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ), segmentiranih neutrofila (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ), gama-glutamil transferaze (Wilcoxonov test,  $P = 0,004$ ), te C-reaktivnog proteina (Wilcoxonov test,  $P = 0,003$ ); a značajno su više vrijednosti limfocita (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ). U drugim biokemijskim pokazateljima nema značajne razlike u vrijednostima pri prvom pregledu i pri kontrolnom pregledu (Tablica 10).

Tablica 10. Vrijednosti biokemijskih pokazatelja pri prvom pregledu i prvom kontrolnom pregledu

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Pri prvom pregledu	Pri prvom kontrolnom pregledu	
Eritrociti ( $\times 10^{12}/L$ )	4,62 (4,50 – 4,99)	4,58 (4,33 – 4,93)	0,09
Hemoglobin (g/L)	125 (118,75 – 135,5)	123 (114 – 135)	0,06
Hematokrit (L/L)	0,368 (0,353 – 0,402)	0,368 (0,346 – 0,394)	0,07
MCV (fL)	80,75 (76,48 – 82,4)	80,3 (76,7 – 83)	0,90
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	242 (213 – 303)	256 (186 – 317)	0,27
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	11,2 (8,7 – 15,05)	7,1 (5,8 – 9,9)	< <b>0,001</b>
Segmentirani neutrofili (%)	68,5 (60,75 – 73,25)	52 (34 – 68)	< <b>0,001</b>
Nesegmentirani neutrofili (%)	0 (0 – 2,25)	0 (0 – 1)	0,12
Limfociti (%)	17 (12,75 – 26,25)	32 (17,5 – 54)	< <b>0,001</b>
Monociti (%)	10 (8 – 13)	10 (6 – 12)	0,47
AST (U/L)	29 (22 – 36)	28 (21,75 – 35,5)	0,27
ALT (U/L)	15 (12,25 – 20,75)	14 (12 – 18,25)	0,57
GGT (U/L)	15 (10 – 18)	14 (10,5 – 17,5)	<b>0,004</b>
CK (U/L)	67 (56 – 117,25)	155 (59,25 – 260,5)	0,47
LDH (U/L)	235 (204 – 271)	260,5 (221,25 – 311,25)	0,12
GUK (mmol/L)	5,5 (5,2 – 5,8)	5,05 (4,65 – 6,45)	0,40
Urea (mmol/L)	3,8 (3,3 – 4,6)	3,85 (3,28 – 4,33)	0,96
Kreatinin ( $\mu\text{mol}/L$ )	48 (37 – 65)	40 (37 – 68,75)	0,29
CRP (mg/L)	66,3 (17,68 – 113,55)	41,4 (20,1 – 71,8)	<b>0,003</b>
Prokalcitonin ( $\mu\text{g}/L$ )	0,15 (0,09 – 0,49)	0,28 (0,07 – 0,74)	0,24
Natrij (mmol/L)	137 (135 – 138)	137 (136,5 – 139,25)	0,08
Kalij (mmol/L)	4,0 (3,8 – 4,3)	4,25 (4,05 – 4,53)	0,92

\*Wilcoxonov test

Nalaz urina imalo je devet (14 %) ispitanika, a njihovu raspodjelu prikazuje Tablica 11.

*Tablica 11. Raspodjela ispitanika prema nalazu urina (n = 9)*

Urin nativno	Broj (%) ispitanika
<b>Nitriti</b>	
Negativni	9/9
+	0
++	0
+++	0
<b>Proteini</b>	
Negativni	6/9
+	1/9
++	2/9
+++	0
<b>Sediment urina</b>	
<b>Leukociti</b>	
0 - 15	8/9
16 - 30	0
>30	1/9
<b>Eritrociti</b>	
0 – 15	9/9
<b>Cilindri</b>	
Nema	7/9
Malo	2/9
Dosta	0
<b>Bakterije</b>	
Nema	2/9
Malo	7/9
Dosta	0

Od dijagnostičkih pretraga, rendgenska snimka pluća je učinjena kod 20 (32 %) ispitanika, od kojih jedan (2 %) pokazuje pneumoniju, a 19 (30 %) ih je bez pneumonije. Rendgenska snimka pluća je statistički značajno više učinjena kod ispitanika od 18 i više godina (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,004$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela ispitanika prema nalazu rendgenske snimke pluća i dobnim skupinama

	Broj (%) ispitanika			P*
	< 18 godina	≥ 18 godina	Ukupno	
Rendgenska snimka pluća				
Nije učinjena	40 (76)	3/10	43 (68)	
Pneumonija	0	1/10	1 (2)	<b>0,004</b>
Bez pneumonije	13 (25)	6/10	19 (30)	

\*Fisherov egzaktni test

Antimikrobno je liječeno 42 (66,7 %) bolesnika, od kojih je monoterapiju primalo 30 (71,4 %) bolesnika. Od antimikrobno liječenih bolesnika cefalosporine je primalo 26 (61,9 %), peniciline 11 (26,2 %) i azitromicin 4 (9,52 %) bolesnika. Ambulantno je antimikrobno liječeno 14 (33,3 %) bolesnika.

Kod svih promatranih bolesnika je u konačnici nastupilo potpuno ozdravljenje.



## 5. RASPRAVA

Provedeno je povijesno kohortno istraživanje kliničkih, laboratorijskih i epidemioloških značajki bolesnika s adenovirozom, u razdoblju od jedne godine (od listopada 2022. godine do listopada 2023. godine). Istraživanje je provedeno u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a uključeni su svi bolesnici s mikrobiološki dokazanom adenovirusnom infekcijom.

U ovom istraživanju bilo je nešto više bolesnika muškog nego ženskog spola. U različitim istraživanjima podaci o učestalosti adenovirusnih infekcija s obzirom na spol variraju, od podjednake učestalosti u oba spola do veće učestalosti u muškog spola (17, 24, 39). Bolesnici su podijeljeni u dvije dobne skupine – mlađe od 18 godina i one s 18 i više godina. Velika većina bolesnika bila je mlađa od 18 godina, s medijanom dobi bolesnika od osam godina, a značajno veća pojavnost u maloljetnika – konkretno djece, opisana je u brojnoj literaturi (1, 17, 39). Raspon dobi bolesnika u ovom istraživanju bio je između dvije i 69 godina. Da adenoviroze zahvaćaju sve dobne skupine, a predominantno djecu, pokazalo je i dvadesetogodišnje istraživanje hospitaliziranih pacijenata s adenovirozom u Bernu iz 2020. godine koje su proveli Akello i sur. (39).

Komorbiditete je imala manjina bolesnika, što je bilo očekivano kod uzorka koji većinski čine bolesnici mlađi od 18 godina. Nije pronađena značajna razlika u pojavnosti komorbiditeta između dobnih skupina. Najučestaliji su bili atopija i tonzilektomija u anamnezi. Može se pretpostaviti da je razlog tome što atopijske bolesti bilježe povećanje prevalencije u dječjoj dobi, a većinu su bolesnika u ovome istraživanju činila djeca (40). Jedan je bolesnik imao arterijsku hipertenziju, jedan transplantaciju srca u anamnezi. Iako je rezultat raspodjele bolesnika s komorbiditetom u odnosu na dob na razini statističke značajnosti treba ga uz oprez interpretirati, s obzirom na činjenicu da se radi o izrazito malom uzorku (samo po jedan bolesnik sa svakim od tih komorbiditeta). Poznato je da primatelji solidnih organa pripadaju skupini imunokompromitiranih bolesnika i u povećanom su riziku razvoja teških adenovirusnih infekcija (19). S druge strane, arterijska je hipertenzija vrlo česta bolest odrasle dobi, a prema podacima Eurostata iz 2019. godine zahvaća čak 37 % Hrvata starijih od 15 godina pa je bilo očekivano da će se arterijska hipertenzija kao komorbiditet pojaviti u punoljetnoj skupini bolesnika (41).

Bolesnici su na prvi pregled dolazili u rasponu od prvog do 14. dana bolesti (medijan – četvrti dan bolesti). Hospitalizirana su samo dva bolesnika od kojih je jedan bolesnik s akutnim gastroenteritisom (mlađi od 18 godina) hospitalno liječen tri dana, a drugi bolesnik s pneumonijom (skupina od 18 ili više godina) hospitalno liječen deset dana. To se podudara s navodima u literaturi kako se većina adenovirusnih infekcija manifestira blagom kliničkom slikom (1, 20). Bolesnici su na kontrolni pregled dolazili u rasponu od drugog do 16. dana bolesti (medijan – šesti dan bolesti).

Najveći je broj bolesnika na prvi pregled dolazio u svibnju, ožujku i travnju, dok se u rujnu, listopadu i studenom nije zabilježio niti jedan dolazak. Za razliku od rezultata ovog rada, u istraživanju provedenom u Zagrebu 2011. godine (Tabain) zabilježena je pojava adenovirusnih infekcija tijekom cijele godine, nešto rjeđe u ljetnim mjesecima (17).

Simptomi bolesti analizirani su opisno i s obzirom na dobnu skupinu. Najčešći opći infektivni simptom vrućicu imali su svi bolesnici. Kod oko trećine bolesnika javile su se mučnina i zimica, a kod manjeg broja bolesnika glavobolja i mialgije. Od respiratornih simptoma najviše su bili prisutni kašalj, grlobolja i pojačana sekrecija iz nosa, dok se pojačana sekrecija iz oči i otalgija pojavila samo kod nekolicine bolesnika. Od ostalih simptoma povraćanje je imalo oko trećine, proljev oko petine, a osip i smetnje s mokrenjem tek manji broj bolesnika. U istraživanju kojeg su 2020. godine u Brazilu proveli Pscheidt i sur. analizirana je učestalost simptoma i znakova u ambulantno i bolnički liječenih bolesnika s respiratornom adenovirusnom infekcijom. Kao i u ovom istraživanju, vrućica, kašalj, pojačana sekrecija iz nosa i grlobolja bili su najčešći simptomi kod ambulantno liječenih bolesnika. U odnosu na ovaj rad, u istraživanju Pscheidt i sur. kod ambulantnih su se bolesnika nešto češće javljali glavobolja i mialgije, ali i otalgija (24). Prisutnost ovih simptoma u adenovirusnih infekcija navodi većina izvora te je bila očekivana i u bolesnika u ovom istraživanju. U ovom istraživanju nisu potvrđene statistički značajne razlike u pojavnosti simptoma među bolesnicima s obzirom na dobnu skupinu, a kako je velika većina bolesnika u tijeku bolesti bila dobrog općeg stanja unatoč prisutnosti simptoma bolesti, to se može objasniti činjenicom da se adenoviroze najčešće prezentiraju blagom kliničkom slikom svih dobnih skupina bolesnika (1, 3).

Prema nalazu u kliničkom statusu, u bolesnika u ovom radu najčešće su bili prisutni faringitis, tonzilitis, zatim cervikalna limfadenopatija, a rjeđe konjunktivitis. Plućne su komplikacije bile rijetke – samo je jedan bolesnik imao pneumoniju, a njih četiri bronhitis. Biserni i sur. u istraživanju provedenom u Italiji 2020. godine promatrali su kliničke nalaze u

hospitalizirane djece s adenovirusnom infekcijom gornjeg dišnog sustava i dobili slične rezultate – u 23 bolesnika najčešći su klinički nalazi bili faringitis i tonzilitis, samo je jedan bolesnik imao konjunktivitis, a bronhitis i pneumonija javili su se kod tri bolesnika (30). Navedeni rezultati o rjeđoj pojavi plućnih komplikacija te uobičajenom nekomplikiranom tijeku adenovirusnih infekcija u skladu su s dosadašnjim literaturnim spoznajama (1).

Analizirani su laboratorijski nalazi krvi i ispitana je dinamika laboratorijskih pokazatelja pri prvom i kontrolnom pregledu. Uočeno je kako je u većine bolesnika pri prvom pregledu bila prisutna leukocitoza, a na kontrolnom se pregledu broj leukocita značajno smanjio, s nalazima većinom unutar referentnih vrijednosti. Statistički je značajna bila i dinamika segmentiranih neutrofila i limfocita pri prvom i kontrolnom pregledu. Pri prvom pregledu, segmentirani su neutrofili činili više od dvije trećine leukocita, dok su limfociti činili manje od jedne petine. Pri kontrolnom pregledu pokazao se značajan pad segmentiranih neutrofila te značajan porast limfocita. Omjer segmentiranih neutrofila i limfocita pokazao se kao značajan pokazatelj stadija bolesti, s većim udjelom segmentiranih neutrofila i manjim udjelom limfocita u ranoj fazi bolesti, te padom udjela segmentiranih neutrofila i porastom udjela limfocita u kasnijoj fazi bolesti. Biserni i sur. opisali su sličnu dinamiku ovih laboratorijskih pokazatelja u svojim bolesnika. Prosječan je broj leukocita u akutnoj fazi bolesti iznosio  $12,88 \times 10^9/L$ , a u fazi oporavka  $8,14 \times 10^9/L$ , udio se neutrofila spustio od 55,6 % u akutnoj fazi do 29,6 % u fazi oporavka, dok je udio limfocita porastao od 34,6 % u akutnoj fazi do 60,1 % u fazi oporavka. Autori su ukazali i na statistički značajan pad udjela monocita – od 9,5 % u akutnoj fazi, do 6,4 % u fazi oporavka (30). Leukocitoza s neutrofilijom karakterizira bakterijske infekcije, stoga je u ranoj fazi adenoviroze teško pretpostaviti etiologiju bolesti na osnovu nalaza krvne slike (42). U ovom istraživanju ostali laboratorijski pokazatelji kompletne i diferencijalne krvne slike nisu se značajno mijenjali od prvog do kontrolnog pregleda i bili su u referentnim vrijednostima.

Analizirani su jetreni pokazatelji – aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT) i gama-glutamilttransferaza (GGT). S obzirom na dob i odsutnost komorbiditeta u bolesnika u ovom istraživanju, ne iznenađuje podatak da je većina ovih nalaza bila u referentnim vrijednostima i da niti jedan bolesnik nije razvio jetreno oštećenje adenovirusnom infekcijom (23). Iako je GGT statistički značajno niži pri kontrolnom nego pri prvom pregledu, sve su vrijednosti GGT-a bile u referentnom rasponu, a razlike klinički irelevantne. Izmjerene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LDH) bile su unutar referentnih vrijednosti i bez statistički značajne razlike pri prvom i kontrolnom pregledu.

Analizirani su C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT). CRP bio je povišen u gotovo svih bolesnika i pri prvom i kontrolnom pregledu, a što se tiče dinamike, uočen je statistički značajan pad vrijednosti od prvog do kontrolnog pregleda. Vrijednosti PCT-a bile su unutar referentnih i bez statistički značajne razlike pri prvom i kontrolnom pregledu. Biserni i sur. također su promatrali dinamiku ovih pokazatelja. U njihovom je istraživanju prosječna vrijednost CRP-a u akutnoj fazi bolesti iznosila 8,3 mg/L, a u fazi oporavka 2,9 mg/L te je također dokazan statistički značajan pad CRP-a u završnoj fazi bolesti. Ukazali su i na povišenu vrijednost PCT-a u akutnoj fazi bolesti te je dokazan statistički značajan pad – s 1,2 µg/L na 0,7 µg/L (30).

Nalazi biokemijskih laboratorijskih pokazatelja – uree, kreatinina, glukoze, natrija te kalija bili su u referentnim vrijednostima i bez statistički značajne razlike pri prvom i kontrolnom pregledu. Niti jedan od naših bolesnika nije imao nefritis (na što upućuju i uredne vrijednosti bubrežnih pokazatelja – uree i kreatinina), a takav tijek bolesti i inače je iznimno rijedak i javlja se u okolnostima diseminirane infekcije ili adenovirusnom infekcijom zahvaćenog transplantiranog bubrega (1, 23, 43). Sujeet i sur. su u nalazu krvi bolesnice s transplantiranim bubregom i diseminiranom adenovirusnom bolešću (hemoragijski cistitis i nefritis) pronašli značajno povišene vrijednosti uree – 98 mg/dL, odnosno oko 35 mmol/L i kreatinina – 4,2 mg/dL, odnosno oko 370 µmol/L (44).

Nalaz urina imao je manji broj bolesnika, a treba napomenuti kako niti jedan nije imao značajnu eritrocituriju, a samo je jedan bolesnik imao značajnu leukocituriju (pregled sedimenta urina). U ranije spomenutom prikazu bolesnice s nefritsom i hemoragijskim cistitisom (Sujeet i sur.), pronađena je značajna količina eritrocita i leukocita u sedimentu urina koja je inicijalno smatrana mikrotraumom nastalom pri postavljanju urinarnog katetera, no kasnije se otkrilo kako su u pozadini ipak nefritis i hemoragijski cistitis (44). Hemoragijski cistitis je rijetka manifestacija adenovirusne infekcije, opisuje se obično u dječjoj dobi i nije bila prisutna u bolesnika u ovom istraživanju (23, 44).

Rendgenska snimka pluća učinjena je u oko trećine bolesnika, od kojih je samo u jednog bolesnika dokazana pneumonija. Već je i ranije spomenuta rijetka pojava teških adenovirusnih infekcija dišnog sustava u općoj populaciji kao što je i opisano u dostupnoj literaturi (3). Kao dijagnostička pretraga, rendgenska snimka pluća je statistički značajno češće indicirana u bolesnika starije dobne skupine (18 ili više godina), za razliku od literaturnih podataka koji

navode češću pojavu pneumonije i drugih bolesti donjih dišnih puteva u djece nego u odraslih (1, 3, 23).

U ovome su istraživanju dokazanu koinfekciju imala samo tri bolesnika, od toga dva koinfekciju s BHS-A, a jedan s gripom. U istraživanju Malekshashi i sur. bilo je nešto više koinfekcija. Od 71 bolesnika mlađeg od 5 godina s dokazanom adenovirusnom infekcijom 6 (8,4 %) je imalo koinfekciju, od toga 3 s *Mycoplasma pneumoniae*, a 3 s virusom gripe (45).

U ovom istraživanju antimikrobno je liječeno gotovo dvije trećine bolesnika, najčešće monoterapijskim pristupom. Najveći broj bolesnika primao je cefalosporine (oko dvije trećine), četvrtina peniciline, a nekolicina azitromicin. Trećina bolesnika antimikrobno liječenje je započela ili u cijelosti provela, prije dolaska na prvi pregled, po liječniku obiteljske medicine. Adenoviroze ne zahtijevaju adenomikrobno liječenje. Na odluku o primjeni antimikrobika u ovih bolesnika možda su utjecali: protrahirana vrućica, težina općeg stanja (i potreba za hospitalizacijom), inicijalni upalni pokazatelji (leukocitoza, neutrofilija, elevirani CRP), koinfekcije (u dva bolesnika dokazan BHS-a), razvoj respiratornih komplikacija (bronhitis, pneumonija), imunokompromitiranost. Sve navedeno upućuje na potrebu dubljeg kliničkog promišljanja i primjene principa racionalnog antimikrobnog liječenja u svrhu izbjegavanja dalekosežnih posljedica poput rastuće antimikrobne rezistencije.

Iako su kliničke manifestacije u bolesnika s adenovirozom u ovom istraživanju bile raznolike, ishod bolesti u svih je bolesnika bio ozdravljenje, što još jednom ukazuje na uobičajeno blažu kliničku sliku i rjeđi razvoj teških životno ugrožavajućih stanja u adenovirusnoj infekciji (1). Za detektiranje značajnijih povezanosti dobi bolesnika s kompliciranim i težim tijekom bolesti, komorbiditetima i imunokompromitiranim stanjem, kao i praćenje dinamike laboratorijskih pokazatelja tijekom adenovirusnih infekcija potrebne su pomno planirane daljnje studije s većim brojem bolesnika.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Svi su bolesnici s adenovirusnom infekcijom imali vrućicu, a ostali česti simptomi bili su kašalj, grlobolja i pojačana sekrecija iz nosa; najčešći su klinički nalazi bili tonzilitis, faringitis i cervikalna limfadenopatija
- Nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi bolesnika s razvojem komplikacija i težinom kliničke slike
- Pri prvom pregledu u laboratorijskim nalazima prisutna je leukocitoza, granična neutrofilija, smanjen udio limfocita i povišen CRP. Pri kontrolnom pregledu broj leukocita, segmentiranih neutrofila i CRP su u padu, dok je u porastu udio limfocita (iako unutar referentnih vrijednosti)

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati razlike između laboratorijskih pokazatelja pri prvom pregledu i kontrolnom pregledu bolesnika s adenovirusnom infekcijom, ispitati kliničko-epidemiološke osobitosti bolesnika s adenovirusnom infekcijom te ispitati postoji li povezanost dobi bolesnika s razvojem komplikacija i težinom kliničke slike.

**NACRT STUDIJE:** Povijesno kohortno istraživanje.

**ISPITANICI I METODE:** S obzirom na uključni kriterij (mikrobiološki dokazana adenoviroza), istraživanje je obuhvatilo sve bolesnike s adenovirozom (njih 63) pregledane i kontrolirane u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od listopada 2022. do listopada 2023. godine. Iz povijesti bolesti prikupljeni su i analizirani demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci.

**REZULTATI:** Adenoviroza je najčešće utvrđena u bolesnika mlađih od 18 godina. Komorbiditete je imalo 23,8 % bolesnika, najčešće atopiju. Svi su bolesnici razvili vrućicu, a česti simptomi bili su i kašalj (60,3 %), grlobolja (55,6 %), pojačana sekrecija iz nosa (47,6 %). Simptomi se nisu značajno razlikovali u odnosu na dob bolesnika. Najčešći klinički nalazi bili su tonzilitis (77,8 %), faringitis (68,3 %) i cervikalna limfadenopatija (46 %). Pri prvom pregledu u laboratorijskim nalazima prisutna je leukocitoza, granična neutrofilija, smanjen udio limfocita i povišen CRP. Pri kontrolnom pregledu broj leukocita, segmentiranih neutrofila i CRP su u padu, dok je u porastu udio limfocita (iako unutar referentnih vrijednosti). U svih je bolesnika nastupilo ozdravljenje.

**ZAKLJUČAK:** Ispitivanje je pokazalo da epidemiološki podaci, klinička slika te nalazi laboratorijskih pretraga ispitanih bolesnika odgovaraju uobičajenoj adenovirozi.

**KLJUČNE RIJEČI:** adenoviridae, epidemiologija, leukociti

## 8. SUMMARY

### CLINICAL CHARACTERISTICS AND DYNAMICS OF LABORATORY INDICATORS IN PATIENTS WITH ADENOVIRUS INFECTION

**OBJECTIVES:** The aim of this study is to examine the differences between laboratory indicators at the first examination and follow-up examination of patients with adenovirus infection, to determine clinical and epidemiological characteristics of patients with adenovirus infection, and to examine whether there is a connection between patients' age and the development of complications and severity of clinical presentation.

**STUDY DESIGN:** A historic cohort study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** Based on the inclusion criterion (microbiologically confirmed adenovirus infection), the study included all patients with adenovirus infection (63 of them) examined and monitored at the Clinic for Infectology of Clinical Hospital Center Osijek in the period from October 2022 to October 2023. Demographic, epidemiological, clinical and laboratory data were collected and analyzed from the patients' medical histories.

**RESULTS:** Adenoviral infection was most commonly identified in patients under 18 years of age. Comorbidities were present in 23.8 % of patients, most frequently atopy. All patients developed fever, and common symptoms included cough (60.3 %), sore throat (55.6 %), and increased nasal secretion (47.6 %). Symptoms did not significantly differ with respect to the age of the patients. The most common clinical findings were tonsillitis (77.8 %), pharyngitis (68.3 %), and cervical lymphadenopathy (46 %). At the initial examination, laboratory results showed leukocytosis, borderline neutrophilia, decreased lymphocytes, and elevated CRP. At the follow-up, leukocytes, segmented neutrophils, and CRP levels were decreasing, while lymphocytes were increasing (although still within referent values). All patients recovered.

**CONCLUSION:** The study showed that epidemiological data, clinical presentation, and laboratory test results of examined patients are consistent with typical adenovirus infection.

**KEYWORDS:** adenoviridae, epidemiology, leukocytes



---

**9. LITERATURA**

1. Miše B. Adenovirusi. U: Begovac J, ur. i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 489-92.
2. Kalenić S, ur i sur. Medicinska mikrobiologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 403–9.
3. Rhee EG, Barouch DH. Adenoviruses. U: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. str. 1787–93.
4. Pied N, Wodrich H. Imaging the adenovirus infection cycle. FEBS Lett. 2019;593(24):3419–48.
5. Greber UF, Flatt JW. Adenovirus Entry: From Infection to Immunity. Annu Rev Virol. 2019;6(1):177–97.
6. Kulanayake S, Tikoo SK. Adenovirus Core Proteins: Structure and Function. Viruses. 2021;13(3):388.
7. Meier O, Greber UF. Adenovirus endocytosis. J Gene Med. 2004;6 Suppl 1:S152-163.
8. Charman M, Herrmann C, Weitzman MD. Viral and cellular interactions during adenovirus DNA replication. FEBS Lett. 2019;593(24):3531–50.
9. Nestić D. Karakterizacija ulaska adenovirusa tipa 26 u stanice epitela čovjeka [disertacija]. [Osijek]: Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij Molekularne bioznanosti; 2020.
10. Scherer J, Yi J, Vallee RB. Role of cytoplasmic dynein and kinesins in adenovirus transport. FEBS Lett. 2020;594(12):1838-1847
11. MacNeil KM, Dodge MJ, Evans AM, Tessier TM, Weinberg JB, Mymryk JS. Adenoviruses in medicine: innocuous pathogen, predator, or partner. Trends Mol Med. 2023;29(1):4–19.
12. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. Eur J Microbiol Immunol. 2014;4(1):26–33.
13. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. Microbiol Spectr. 2016;4(4).

14. Mao NY, Zhu Z, Zhang Y, Xu WB. Current status of human adenovirus infection in China. *World J Pediatr WJP*. 2022;18(8):533–7.
15. Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):586–602.
16. Ljubin-Sternak S, Meštrović T, Lukšić I, Mijač M, Vraneš J. Seasonal Coronaviruses and Other Neglected Respiratory Viruses: A Global Perspective and a Local Snapshot. *Front Public Health*. 2021;9:691163.
17. Tabain I. Virološke, kliničke i epidemiološke osobitosti adenovirusnih dišnih infekcija u djece u Zagrebu i okolici [disertacija]. [Zagreb]: Medicinski fakultet Zagreb; 2011.
18. Xie L, Yu XF, Sun Z, Yang XH, Huang RJ, Wang J, i sur. Two adenovirus serotype 3 outbreaks associated with febrile respiratory disease and pharyngoconjunctival fever in children under 15 years of age in Hangzhou, China, during 2011. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):1879–88.
19. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus infection in the immunocompromised host. *Adv Exp Med Biol*. 2010;659:153–74.
20. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus: an overview for pediatric infectious diseases specialists. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):626–7.
21. Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):441–62.
22. Cederwall S, Pählman LI. Respiratory adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised adult patients. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e328.
23. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico-pathologic correlation. *Biomed J*. 2022;45(1):38–49.
24. Pscheidt VM, Gregianini TS, Martins LG, Veiga ABGD. Epidemiology of human adenovirus associated with respiratory infection in southern Brazil. *Rev Med Virol*. 2021;31(4):e2189.
25. Zhang J, Zhu Y, Zhou Y, Gao F, Qiu X, Li J, i sur. Pediatric adenovirus pneumonia: clinical practice and current treatment. *Front Med*. 2023;10:1207568.

26. Sun B, He H, Wang Z, Qu J, Li X, Ban C, i sur. Emergent severe acute respiratory distress syndrome caused by adenovirus type 55 in immunocompetent adults in 2013: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18(4):456.
27. Hoffman J. Adenovirus: ocular manifestations. *Community Eye Health*. 2020;33(108):73–5.
28. Biçer S, Küçük O, Giray T, Cöl D, Ciler Erdağ G, Gürol Y, i sur. [Evaluation of clinical and laboratory findings of pediatric patients with adenovirus-associated respiratory tract infections]. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(2):295–304.
29. Biserni GB, Scarpini S, Dondi A, Biagi C, Pierantoni L, Masetti R, i sur. Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Adenovirus Respiratory Infection in Children and Young Adults. *Viruses*. 2021;13(9):1885.
30. Biserni GB, Dondi A, Masetti R, Bandini J, Dormi A, Conti F, i sur. Immune Response against Adenovirus in Acute Upper Respiratory Tract Infections in Immunocompetent Children. *Vaccines*. 2020;8(4):602.
31. Tang S, Qin R, Zhang D, He X, Yu C, Chen D, i sur. Liver injury and prolonged hospitalization as indicators of severity in patients with adenovirus infections. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):430.
32. Romero-Gómez MP, López RL, Montes RG, Ruiz CO, Cuesta SH, Crespo MAM, i sur. Immunochromatographic test for detection of adenovirus from respiratory samples: Is it a real solution for pediatric emergency department? *J Virol Methods*. 2014;195:236–9.
33. Nastavni zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije. Odjel za dijagnostiku infekcija dišnog sustava, kože i mekog tkiva. Dostupno na: <https://www.zzjzosijsjek.hr/odjel-za-ostale-bakterijske-bolesti>. Datum pristupa: 29.06.2024.
34. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(8):779–88.
35. Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation*. 2022;106(5):920–7.

36. Gu J, Su QQ, Zuo TT, Chen YB. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports. *Infection*. 2021;49(1):1–13.
37. Veković V, Stojanović JJ, Živković Z, Ostojić O, Veković B, Tomašević M. Kašalj i kada je prevencija moguća? *Prev Paediatr*. 2016;033–6.
38. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
39. Akello JO, Kamgang R, Barbani MT, Suter-Riniker F, Leib SL, Ramette A. Epidemiology of Human Adenoviruses: A 20-Year Retrospective Observational Study in Hospitalized Patients in Bern, Switzerland. *Clin Epidemiol*. 2020;12:353–66.
40. Richter D. Alergija i alergijske bolesti. U: Mardešić D, ur. i sur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 431–68.
41. Eurostat. 22% of people in the EU have high blood pressure. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210929-1>. Datum pristupa: 30.06.2024.
42. Ishimine N, Honda T, Yoshizawa A, Kawasaki K, Sugano M, Kobayashi Y, i sur. Combination of white blood cell count and left shift level real-time reflects a course of bacterial infection. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(5):407–11.
43. Mihić D, Mirat J, Včev A, ur. i sur. *Interna medicina*. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
44. Sujeet K, Vasudev B, Desai P, Bellizzi J, Novoa-Takara L, He C, i sur. Acute kidney injury requiring dialysis secondary to adenovirus nephritis in renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(2):174–7.
45. Malekshahi SS, Shafiei-Jandaghi NZ, Yavarian J, Shadab A, Naseri M, Azad TM. Detection of Respiratory Co-Infections in Children Less Than Five Years With Adenovirus Infection. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2017;5(1):e36953

**10. ŽIVOTOPIS**

## OPĆI PODACI:

Marina Duka

Datum i mjesto rođenja:

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Adresa stanovanja:

Sveučilišni integrirani prijediplomski i  
diplomski studij Medicina

Tel:

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

e-mail: marinaduka@gmail.com

## OBRAZOVANJE:

2017. – 2024. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2014. – 2017. III. gimnazija Osijek

2013. – 2014. I. gimnazija Osijek

2005. – 2013. Osnovna škola Antuna Mihanovića u Osijeku

## ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U UDRUGAMA I STUDENTSKIM SEKCIJAMA:

2017. – 2024.: članica Udruge hrvatskih studenata medicine „CroMSIC“

2023. – 2024.: predsjednica i članica Studentske sekcije za infektologiju Osijek „ContagiOs“

2023. – 2024. članica Studentske sekcije za internu medicinu „InternEdu“

## OSTALE AKTIVNOSTI:

2021. – održavanje radionice na Tjednu mozga u Osijeku

2021. – održavanje radionice u sklopu Bolnice za medvjediće 20.11.2021. u Semeljcima (EMSA)

2022. – aktivna sudionica na studentskom kongresu „OSCON“, koautorica radova: Duka M., Đukić S., Havliček B., Dusper I., Bartulić A.; Decompensated alcoholic liver cirrhosis with hyperbilirubinemia and hepatic encephalopathy i Dusper I., El Mourtada A., Dujmović M., Ištvanić S., Čvangić B., Duka M., Mihaljević D.; Autosomal dominant polycystic kidney disease