

# Kliničke i laboratorijske značajke influence u sezoni 2016/2017.

---

**Tonković, Milena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:038414>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike**

**Milena Tonković**

**KLINIČKE I LABORATORIJSKE  
ZNAČAJKE INFLUENCE U SEZONI  
2016./2017.**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike**

**Milena Tonković**

**KLINIČKE I LABORATORIJSKE  
ZNAČAJKE INFLUENCE U SEZONI  
2016./2017.**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

Rad je ostvaren u: Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

Mentor rada: doc.dr.sc. Mirjana Stupnišek

Rad ima 50 listova, 28 tablica i 1 sliku.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Mirjani Stupnišek na savjesnom i stručnom vođenju kroz proces izrade diplomskog rada te pomoći i suradnji.

Također se zahvaljujem Ljiljani Katić, dipl. ing. iz HZJZ na susretljivosti i ustupljenim podacima o podtipovima influence za sve pacijente koji su obrađeni u radu.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji na beskrajnoj podršci, razumijevanju i povjerenju.

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Influenca</b> .....	1
1.1.1. Definicija.....	1
1.1.2. Povijest .....	1
<b>1.2. Etiologija</b> .....	2
1.2.1. Opća obilježja virusa .....	2
1.2.2. Struktura virusa .....	3
<b>1.3. Epidemiologija</b> .....	4
<b>1.4. Patogeneza</b> .....	5
<b>1.5. Klinička slika influence</b> .....	6
<b>1.6. Komplikacije influence</b> .....	8
1.6.1. Upale pluća u influenci .....	8
<b>1.7. Dijagnoza / Laboratorijska dijagnostika influence</b> .....	9
<b>1.8. Liječenje</b> .....	10
<b>1.9. Prevencija</b> .....	11
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	13
<b>3. CILJ RADA</b> .....	14
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	15
4.1. Ustroj studije.....	15
4.2. Ispitanici .....	15
4.3. Metode .....	15
<b>5. REZULTATI</b> .....	17
<b>6. RASPRAVA</b> .....	39
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	44
<b>8. SAŽETAK</b> .....	45
<b>9. SUMMARY</b> .....	46
<b>10. LITERATURA</b> .....	47
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	50

# 1. UVOD

## 1.1. Influenca

### 1.1.1. Definicija

Influenca ili gripa akutna je infektivna bolest dišnog sustava uzrokovana virusima influence. Pojavljuje se gotove svake zime u manjim ili većim epidemijama. Lako se prenosi, može uzrokovati brojne komplikacije, među kojima su vrlo česte i osobito teške upale pluća.

Naziv inflenca nastao je početkom 15. stoljeća u Italiji, kada se mislilo da je bolest pod "utjecajem" (influenca - utjecaj) zvijezda. Riječ gripa potječe od francuske riječi "la grippe" (gripper), što znači ščepati (1).

### 1.1.2. Povijest

Influenca je odavna dobro poznata bolest i spominje se u mnogim povijesnim zapisima. Prvi vjerodostojan opis bolesti potječe od Hipokrata još iz petog stoljeća prije Krista. Prvi opis pandemijske pojave influence potječe iz 1580. (2). Velike pandemije influence su bile: 1889. – 1890., 1918. – 1919. (španjolska gripa-A1/H1N1), 1957. – 1958. (azijska gripa – A2/H2N2) i 1968. (hongkonška gripa – A2/H3N2) (3). Najveća i svakako najdramatičnija pandemija bila je ona iz 1918., nazvana španjolskom, kada je od influence umrlo više od 20 milijuna ljudi diljem svijeta. Te brojne epidemije imale su vrlo važan utjecaj na razvoj cjelokupne civilizacije i kulture (4). Nakon pandemije gripe 1918. spoznalo se da uzročnici influence nisu bakterije, nego virusi. To je bilo i potvrđeno otkrićem virusa influence A (1933.), zatim influence B (1939.) i influence C (1949.) (1, 4).

U proljeće 2009. godine u Meksiku i Kaliforniji pojavio se novi virus influence A(H1N1), a budući da je nastao rekombinacijom čak četiriju virusa influence A (dva svinjska, jedan humani i jedan ptičji) u organizmu svinje, bolest je prigodno nazvana svinjskom gripom (2).

Zbog potrebe što boljeg praćenja i sprječavanja bolesti, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 1947. godine osniva Svjetski centar za praćenje influence u Londonu te niz manjih područnih centara (1).

## **1.2. Etiologija**

### **1.2.1. Opća obilježja virusa**

Virusi su jedinstveni primjer infektivnih agenasa čije se osobitosti temelje na jednostavnoj građi, načinu umnožavanja i nestaničnom ustrojstvu. Cjelovita virusna čestica, ili virion, sadržava jednu ili više molekula DNA ili RNA (genom) koje ovija proteinska ljuska, a katkad i druge ovojnice (3). Umnožavaju se samo unutar žive, primljive stanice domaćina (bakterije, biljke, životinje, čovjeka) prema zapisu vlastitog genoma kojeg čini jedna od nukleinskih kiselina (5). Za razliku od drugih organizama metabolički su neaktivni potpuno ovise o stanici napadnutog organizma, o njezinu mehanizmu stvaranje energije i bjelančevina. Za vlastito umnožavanje koriste se biokemijskim reakcijama stanice domaćina, ali tek nakon unošenja vlastitih nasljednih uputa u stanične. Umnožavanje virusa provodi se genski programiranom tvorbom virusnih dijelova te sastavljanjem nastalih dijelova u novu infektivnu česticu. Ciklus umnožavanja obuhvaća: pričvršćivanje virusa odgovarajućim receptorima na površinu stanice, prodiranje kroz staničnu membranu stanice (penetracija), razgradnju kapside i aktivaciju nukleinske kiseline, iskorištavanje stanične sinteze bjelančevina i nukleinske kiseline za prijenos svoje nasljedne upute te stvaranje nukleokapside i izlazak iz inficirane stanice.

Veličina virusnih čestica izražava se u nanometrима, a iznosi između najvećih molekula i najmanjih bakterija, 18 – 300 nm. Virus influenzae su razmjerno otporni. Pri niskim temperaturama infektivnost se održava do tjedan dana, a na sobnoj temperaturi više sati ili dana. Pri temperaturi od 56 °C gube infektivnost (3, 4).



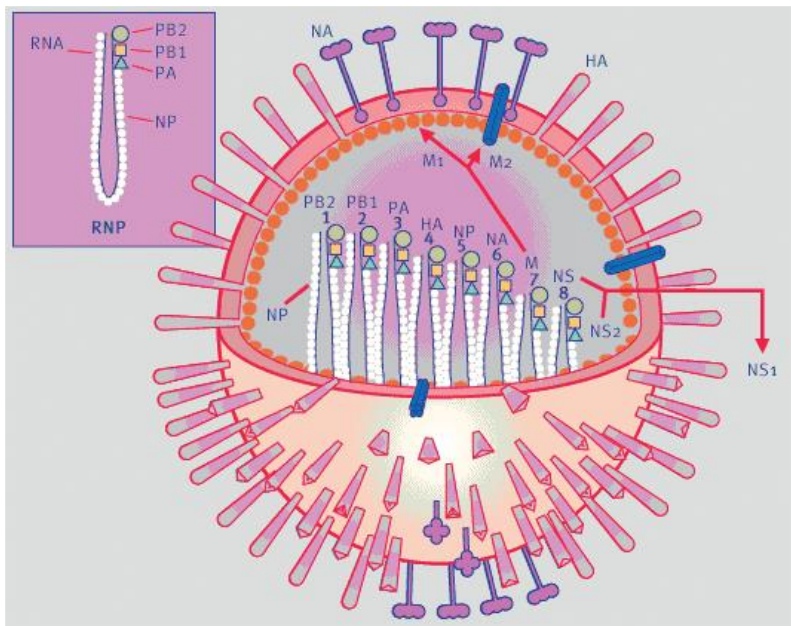
### 1.2.2. Struktura virusa

Virus influenzae je pleomorfan, uglavnom kuglast virus, koji sadržava obavijenu jednolančanu RNK. Nitasti se oblici susreću u svježe izdvojenih virusa influenzae i pri izlasku viriona iz stanice, u trenutku kada se novooblikovani virus kao ispušteni dio stanične ovojnice odvoji od inficirane stanice (4). Nakon što se virus umnoži u epitelnim stanicama dišnog sustava, novonastale virusne čestice oslobođene iz stanica napadaju nove susjedne stanice. Posljedica infekcije jest gubitak cilija, nekroza i ljuštenje stanica (1, 3).

Virusi influenzae pripadaju porodici *Orthomyxoviridae*. Tri različita tipa virusa influenzae A, B i C, razlikuju se na osnovi glavnih antigenih razlika između njihova nukleoproteina (NP) i proteina matriksa (M). Uz to, postoje značajne razlike u genskoj organizaciji, strukturi, domaćinu, epidemiologiji i kliničkim osobitostima između tri tipa virusa gripe. S druge strane, sva tri tipa virusa posjeduju neke značajke koje su temeljne za njihovo biološko funkcioniranje, kao što su prisutnost glukoproteinskog omotača koji je nužan za ulazak i izlazak virusa iz stanice, segmentiranoga genoma i jednolančane RNK (1).

Na površini lipidne ovojnice (Slika 1.) strše glikoproteinski izdanci, hemaglutinin koji ima sposobnost spajanja na stanicu domaćina i fuziju ovojnice te neuraminidaza. Površina virusa prekrivena je s oko 500 takvih nastavaka. Nestabilni su i neprestano mijenjaju svoja antigenska svojstva pa tako nastaju mutacije virusa koje su osobito karakteristične za virus influenzae A. Manje promjene (antigensko skretanje, engl. *drift*) događaju se češće, svake 2 do 3 godine, a veće (antigenski otklon, engl. *shift*) rjeđe, u prosjeku svakih 10 do 50 godina (2).

Kod manjih promjena tzv. antigenog skretanja, riječ je o promjeni sekvencija nekoliko aminokiselina u polipeptidnim lancima HA i NA. Zbog toga, iako postoji imunosna zaštita u pučanstvu, virus može svake godine inficirati manji broj ljudi i uzrokovati epidemiju gripe. Virusne pak antigenske varijacije posljedica su korjenitih promjena i sastava i redoslijeda aminokiselina u polipeptidnom lancu. Na tu antigensku promjenu virusa pučanstvo nije imuno i obolijeva u obliku pandemije (3).



Slika 1. Shematski prikaz virusa influence A

Uz dozvolu preuzeto iz Puljiz Ivan, Kuzman Ilija. Gripa – uvijek aktualna bolest. Medicus 2005, Vol.14 No.1

### 1.3. Epidemiologija

Za postavljanje kliničke dijagnoze vrlo su važni epidemiološki podaci o većem broju slično oboljelih osoba. U Hrvatskoj se posljednjih godina cijepi više od 400 000 ljudi, što predstavlja dobar cijepni obuhvat (1). Influenca se pojavljuje u obliku pandemija, epidemija i sporadičnih infekcija. Na infekciju su podjednako osjetljive sve dobne skupine. Virus se u okolišu najbolje održava zimi kada su temperata i vlažnost zraka niski. Prenosi se aerosolom, pri govoru, kašljanju ili kihanju, a rjeđe sasušanim sekretom. Pandemije nastale nakon antigenskih izmjena obično započinju u jednom području, a odatle se brzo šire po cijelom svijetu. Epidemije tipa A nastaju svake dvije do pet godina, a tipom B svakih četiri do šest godina. Virus influence B neprekidno cirkulira od 1940. godine (3).

Veća promjena antigenske strukture pridonosi većem pobolu, a influenza također može biti uzročnik intrahospitalnih infekcija. Imunost je tipospecifična, stoga preboljenje bolesti uzrokovane jednim virusom ne pruža zaštitu za drugi tip virusa influence. Budući da imunost najviše ovisi o hemaglutininu i neuraminidazi, koji se neprestano mijenjaju, čovjek je

neprekidno izložen infekciji virusima influence, odnosno njihovim promijenjenim antigenskim varijantama (4).

Epidemije influence tipa A pojavljuju se u zimskim mjesecima u umjerenom klimatskom pojasu, a tipom B u kasnu zimu i u rano proljeće. U tropskim i subtropskim krajevima epidemije se pojavljuju u vlažnom razdoblju godine. Epidemija gripe pojavljuje se svaki mjesec tijekom godine u nekim dijelovima svijeta, slijedeći kalendarsku zimu na južnoj i sjevernoj polutki (3).

#### **1.4. Patogeneza**

Najvažniji izvor zaraze je čovjek. Virus se prenosi respiratornim sekretima od inficirane na osjetljivu osobu kapljičnim aerosolom. Nakon infekcije i za vrijeme bolesti virusi influence nalaze se u epitelnim stanicama dišnoga sustava. U tim se stanicama virusi razmnožavaju, a one propadaju nakon oslobađanja virusa (1, 4).

U lakšim oblicima bolesti upala je kataralna, a zahvaćena je samo sluznica gornjeg dijela dišnoga sustava. U težim je slučajevima izražena jača hiperemija, katkad i hemoragije, a upalom može biti zahvaćena sluznica cijeloga dišnoga sustava (2).

Zapažen je izrazit afinitet virusa prema mucinu. Prvi korak u infekciji obavlja neuraminidaza. Ona svojom enzimskom aktivnošću smanjuje viskoznost sluzi na respiratornim sluznicama, čime ogoli receptore na površini epitelnih stanica te omogućuje vezanje virusnog hemaglutinina na njih. To doprinosi prodiranju virusa u stanicu i nastaje upalna reakcija.

Razrijeđena sluz s virusima lakše dopijeva u donji dio dišnoga sustava (2, 4).

Virusi influence općenito smanjuju otpornost organizma i izravno oštećuju respiratornu sluznicu, stoga izrazito pogoduju nastanku i širenju bakterijskih infekcija. Najčešći uzročnici takvih sekundarnih bakterijskih upala su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, rjeđe *Staphylococcus aureus* i gram-negativne enterobakterije. U takvim infekcijama početna kataralna upala ubrzo postaje gnojna, a klinički tijek bolesti teži i dulji. Gnojna upala može zahvatiti sve dijelove dišnoga sustava, uključujući srednje uho, paranazalne šupljine te bronhe i pluća. Osobito težak oblik bolesti, s brojnim bakterijskim komplikacijama i smrtnim ishodom, imaju stariji i iscrpljeni kronični bolesnici (srčane i plućne bolesti, dijabetes, imunodeficijencija) (2, 4).

## 1.5. Klinička slika influence

U diferencijalnoj dijagnozi influence dolaze u obzir sve bolesti s kratkim febrilnim tokom, poglavito one s respiratornim simptomima. Vrlo je važno influencu razlikovati od drugih akutnih virusnih respiratornih infekcija. One su u pravilu blažeg i kraćeg tijeka, rjeđe su sklone komplikacijama i obično su od početka praćene kataralnim simptomima (1, 3).

Klinička je dijagnoza influence moguća tek kada je bolest potpuno izražena, odnosno kada se pojave i respiratorni simptomi (4). Ne postoji jasna definicija i jednoznačnost termina koji bi označavao kliničku sliku influence. Nakon inkubacijskog razdoblja od 1 do 2 dana, dolazi do naglog početka bolesti s izraženim općim simptomima: vrućicom, tresavicom, glavoboljom, bolovima u mišićima, kostima i zglobovima. Respiratorni znakovi uz konjuktivitis, suhi nadražajni kašalj, osjećaj suhoće nosa i grla javljaju se kasnije, a mogu se pojaviti i probavni simptomi. Prostracija se registrira u težim slučajevima. Najizraženiji simptomi su mialgije i glavobolja. Osobito je izražena bol u mišićima ekstremiteta i u križima, a u djece bol u listovima. Javlja se bol u mišićima očiju te suženje i pečenje očiju (1).

Respiratorni simptomi, poglavito suhi kašalj, jaka bol u ždrijelu te začepljenost ili curenje iz nosa obično su prisutni na početku bolesti, no oni su u sjeni općih simptoma. Vrućica je najvažniji simptom bolesti. Obično brzo raste i doseže vrijednost i višu od 40 °C unutar 12 sati od početka bolesti, istodobno s razvojem drugih općih simptoma. Na početku bolesti izražena je toksemija, lice je zažareno, a koža topla i vlažna. Izražen je konjunktivitis te bistra sekrecija iz nosa. Sluznica nosa i ždrijela je hiperemična, ali obično bez eksudata. Često su povećani cervikalni limfni čvorovi. Auskultacijom pluća registriraju se generalizirani ili lokalizirani hropčići u manje od petine bolesnika. Razdoblje rekonvalescencije do potpunog ozdravljenja traje nekoliko tjedana, a za to vrijeme dominiraju kašalj, umor i malaksalost. Temperatura je obično povišena 3 – 5 dana, no može potrajati do 8 dana (1).

**Tablica 1. Razlike između influence i drugih virusnih respiratornih infekcija**

<b>Simptomi</b>	<b>Influenca</b>	<b>Prehlada</b>
<b>Nastup (početak bolesti)</b>	vrlo naglo	Postupno
<b>Temperatura</b>	visoka	normalna ili umjereno povišena
<b>Glavobolja</b>	redovito	Rijetko
<b>Bol u mišićima</b>	često	Rijetko
<b>Umor i iscrpljenost</b>	jače istaknuti	Ne
<b>Kašalj</b>	nadražajan, vrlo neugodan	odsutan ili blag
<b>Hunjavica</b>	katkad	Redovito
<b>Kihanje</b>	katkad	Uobičajeno
<b>Komplikacije</b>	često	vrlo rijetko

Uz dozvolu preuzeto iz Kuzman Ilija. Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije. Medicus 2011, Vol. 20, No. 1

**Tablica 2. Simptomi gripe uzrokovani virusom influence A i B**

<b>Simptom</b>	<b>Učestalost simptoma %</b>	
	Tip A	Tip B
<b>Vrućica</b>	70 – 90	55 – 80
<b>Glavobolja</b>	90	75
<b>Bolovi u mišićima i zglobovima</b>	60 – 80	60 – 80
<b>Rinitis</b>	25	80
<b>Kašalj</b>	75	80 – 90
<b>Gastrointestinalne smetnje</b>	10 – 25	10 – 45

Preuzeto iz Vladimir Presečki i suradnici. Virologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.

## **1.6. Komplikacije influence**

Brojne su i raznovrsne komplikacije influence. Mogu biti uzrokovane samim virusom influence ili sekundarnim bakterijskim infekcijama. Najčešće se odnose na dišni sustav, osobito upale pluća, ali mogu biti zahvaćeni i drugi organi. Komplikacije i smrtnost česte su u starijih i kroničnih bolesnika, zbog znatnijih fizioloških poremećaja u vitalnim organima te sekundarnih bakterijskih infekcija (1, 4). Osim upala pluća, treba spomenuti laringitis i krup kod male djece, pogoršanje kroničnog bronhitisa i astme te bakterijske superinfekcije s upalom uha i paranazalnih šupljina. Komplikacije izvan dišnog sustava mogu biti: miokarditis, perikarditis, mijelitis, miozitis i mioglobinurija s povišenom vrijednosti kreatinfosfokinaze, Guillan-Barréov sindrom, Reyeov sindrom itd. (1, 2).

Reyeov sindrom važna je, nedovoljno proučena komplikacija influence. Češće se povezuje s virusom influence B. Karakteriziran je encefalopatijom koja nastaje zbog edema mozga i masnom degeneracijom jetre, a susreće se samo kod djece. Uočena je povezanost pojave Reyeova sindroma s uzimanjem acetilsalicine kiseline kao antipiretika u virusnim infekcijama, stoga se preporučuju drugi antipiretici (4).

Smrt od gripe se, nažalost, događa svake sezone i uglavnom umiru osobe oslabljenog imunološkog sustava koje razviju komplikacije (prvenstveno upalu pluća) i osobe s kroničnim bolestima kod kojih se osnovna bolest zbog gripe pogorša, prvenstveno osobe starije životne dobi. Pravi broj umrlih od gripe se službeno ne registrira iz više razloga: kod umrle se osobe ne posumnja na gripu kao mogući uzrok smrti, ne uzmu se na vrijeme uzorci za testiranje ili se iz nekog drugog razloga umrle osobe ne testira na gripu (6, 7).

### **1.6.1. Upale pluća u influenci**

Upala pluća najvažnija je i najteža komplikacija influence. Dva su osnovna patofiziološki i klinički različita oblika nastanka upale pluća u influenci: primarna virusna pneumonija uzrokovana samim virusom influence i sekundarna pneumonija nastala zbog superinfekcije s različitim bakterijama. Susreće se još i treći oblik koji ujedinjuje kliničke značajke primarne virusne i sekundarne bakterijske pneumonije, nazvan miješanim oblikom.

Primarna pneumonija započinje tipičnim simptomima influence, nakon čega slijedi brza progresija, produktivni kašalj, često sa sukrvavim iskašljajem, dispneja i ciroza (1, 4).

Fizikalnim pregledom i rendgenskom snimkom pluća otkrivaju se obostrani upalni infiltrati. U krvi je prisutna hipoksemija, mikroskopski pregled iskašljaja po Gramu pokazuje normalnu bakterijsku floru, a iz iskašljaja se može izolirati virus influence (4). Od primarne pneumonije najčešće obolijevaju bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, bolesnici sa srčanim manama, trudnice, alkoholičari i druge osobe sa smanjenom otpornošću. Takvi bolesnici ne reagiraju na antimikrobnu terapiju, a stopa smrtnosti je visoka. Prognoza bolesti je loša, jer sama pojava primarne virusne pneumonije kod bolesnika znak je neotpornosti organizma. No, ne mora uvijek pokazivati težak tijek. U nekih se bolesnika registriraju intersticijski infiltrati ograničeni na jedan segment, obično s dobrim ishodom bolesti (4).

Sekundarna bakterijska pneumonija obično se pojavljuje na kraju bolesti ili u rekonvalescenciji. Učestalije se pojavljuje u starijih bolesnika, s kroničnim plućnim, srčanim ili metaboličkim bolestima. Ponovni porast temperature, pogoršanje općeg stanja i pojava produktivnog kašlja. Liječenje antibioticima je uspješno, a stopa smrtnosti mnogo niža nego u primarnoj virusnoj pneumoniji (2).

Istodobna virusna i bakterijska infekcija uzrokuje miješani oblik pneumonije u influenci. Već u ranoj fazi bolesti pojavljuje se bakterijska pneumonija s izrazito teškim općim te izraženim respiratornim simptomima. Patološke promjene u plućima posljedica su izravnog djelovanja virusa influence i bakterijskog uzročnika pneumonije. Brza progresija bolesti s visokom stopom smrtnosti (4).

### **1.7. Dijagnoza / Laboratorijska dijagnostika influence**

Dijagnoza influence temelji se na kliničkoj slici bolesti, epidemiološkim podacima te nalazima viroloških pretraga. Tipična klinička slika uz epidemiološki podatak o postojanju epidemije influence olakšava kliničaru dijagnostički problem. Kašalj i vrućica od svih simptoma imaju najbolju prediktivnu vrijednost za točnu dijagnozu influence. S druge strane, u male djece, kao i u starijih bolesnika, klinička slika je često atipična i dijagnoza se može postaviti samo s pomoću viroloških pretraga (1). Klinička dijagnoza potvrđuje se specifičnim serološkim pretragama, izolacijom virusa, utvrđivanjem porasta titra specifičnih protutijela dokazom antigena ili strukture virusne nukleinske kiseline (4).

Izolacija virusa je uspješna samo u početku bolesti, u prva 3 dana. Virus se može izolirati iz obriska nazofarinksa, obriska ždrijela, ispirka nazofarinksa ili kombinacijom spomenutih

uzoraka. Uzorak se stavlja u virusni transportni medij i transportira u laboratorij te inokulira u odgovarajuću kulturu stanica ili pileći embrij. Kod inokulacije uzorka virusa influence u oplođeno kokošje jaje, umnoženi virusi dokazuju se testom hemaglutinacije u amnionskoj i alantoisnoj tekućini. U više od 90 % slučajeva unutar prva tri dana nakon inokulacije virus se može otkriti (1, 4).

U novije vrijeme rabe se testovi direktnog otkrivanja nukleinske kiseline virusa influence, kao što su hibridizacija nukleinskih kiselina i lančana reakcija polimerazom (PCR). Od svih uzoraka iz dišnog sustava najveću osjetljivost imaju obrisak i aspirat nazofarinksa. Influenca se može dokazati i nalazom specifičnih protutijela u serumu bolesnika. Budući da je većina ljudi u tijeku života imala jednu ili više epizoda influence, nalaz specifičnih protutijela u serumu nije siguran dokaz bolesti. Zato se mora dokazati porast titra protutijela u parnim uzorcima seruma, uzetim u razmaku od 2 do 3 tjedna. Potrebno je dokazati porast titra protutijela u tijeku bolesti pa se ispituju parni uzorci seruma; jedan uzet na početku bolesti, a drugi nakon dva tjedna u rekonvalescenciji. Od seroloških testova najčešće se primjenjuje postupak inhibicije hemaglutinacije (IH) i reakcija vezanja komplementa (RVK) te enzimski imunotest (ELISA). Brzim postupcima izravne imunofluorescencije (ELISA) može se dokazati antigen virusa influence u bolesničkim uzorcima. U dijagnostici virusa influence, za razliku od respiratornog sincicijskog virusa, ove metode imaju slabu osjetljivost pa se rijetko koriste u svakodnevnoj praksi (1, 4). U razdoblju epidemije ne prakticiraju se specifične virološke pretrage u svakodnevnom radu.

## **1.8. Liječenje**

Osnovno liječenje influence je simptomatsko, a obuhvaća postupke za uklanjanje i ublažavanje pojedinih simptoma bolesti. Podrazumijeva mirovanje, nadoknadu tekućine, lakše probavljivu hranu te lijekove za snižavanje temperature i suzbijanje kašlja. Često je potrebno tekućinu i elektrolite dati u obliku infuzije. Budući da je influenza uzrokovana virusima, antibioticima se mogu liječiti samo bakterijske komplikacije influence, odnosno upala uha, upala sinusa i upala pluća (1, 4). Većina bolesnika s nekomplikiranom influencom može se liječiti samo simptomatskim mjerama.

U starijih bolesnika s težim simptomima i kroničnim bolestima, s povećanim rizikom za nastanak komplikacija, poželjno je liječenje specifičnim antivirusnim lijekovima. Amantadin i



rimantadin su blokatori M2-ionskih kanala koji na taj način zaustavljaju replikaciju virusa unutar stanice domaćina. Učinkoviti su samo protiv influence A, budući da virus influence B ne posjeduje M2-protein. Rabe se u liječenju i prevenciji influence A više od 30 godina (1). Zanamivir i oseltamivir su inhibitori virusne neuraminidaze, a otkriveni su prije desetak godina. Njihovim djelovanjem virus influence ne može se osloboditi iz inficirane stanice te ostaje “zarobljen” na površini stanice domaćina. Daju se u liječenju influence A i B. Liječenje antibioticima pomaže samo u sekundarnim bakterijskim infekcijama (1).

## **1.9. Prevencija**

Budući da je influenza teška bolest, a za starije i kronične bolesnike i pogibeljna važne su javnozdravstvene mjere za sprječavanje i suzbijanje ove infekcije. Najučinkovitija i najjednostavnija mjera za kontrolu influence je cijepljenje. Cijepljenje se preporučuje za sve osobe koje imaju povećan rizik od nastanka komplikacija, osobama koje mogu bolest prenijeti na visokorizične osobe te zdravstvene radnike jer su pod povećanim profesionalnim rizikom. (1, 4). Cjepivo stvara kratkotrajan imunitet, oko pola godine pa se gotovo svake godine mijenja sastav cjepiva. Zbog toga je i potrebno cijepiti se svake godine. Cjepivo sadržava dva podtipa virusa influence A (H1N1 i H3N2) te virus influence B. Sastav cjepiva se određuje na osnovi epidemiološke i antigene analize aktualnih cirkulirajućih sojeva virusa influence, no ne postoji pouzdani način za predviđanje antigenskih promjena virusa (8). Sustavne reakcije, kao što su vrućica, nelagodnost i mialgije vrlo su rijetke, a pojavljuju se 6 – 12 sati nakon cijepljenja i traju 1 – 2 dana. Cijepljenje je kontraindicirano u osoba koje su alergične na jaja te privremeno u osoba s akutnim febrilnim bolestima. Učinkovitost cjepiva kreće se od 70 % do 90 % u mlađih odraslih, a u starijih i kroničnih bolesnika je oko 50 % (1). Imunitet nakon cijepljenja nastupa u razdoblju od 2 do 3 tjedna.

Za profilaksu influence mogu se rabiti i antivirusni lijekovi, amantadin, rimantadin te oseltamivir. Antivirusni lijekovi imaju važnu ulogu, a nekada predstavljaju i jedino moguće sredstvo u kontroli influence (4, 8). Njihova uporaba indicirana je u necijepljenih osoba s visokim rizikom od teškog oblika bolesti i komplikacija te kod cijepljenih osoba s visokim rizikom u fazi dok cjepivo još nije proizvelo imunitet.

### Tablica 3. Preporuka za cijepljenje protiv influence

<p>1. <u>Osobe koje imaju visok rizik od nastanka komplikacija</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• svi stariji od 65 godina</li><li>• osobe smještene u umirovljeničkim domovima ili gerijatrjskim ustanovama</li><li>• odrasli i djeca s kroničnim plućnim i srčanim bolestima</li><li>• odrasli i djeca s kroničnim metaboličkim bolestima (uključujući dijabetes), bolestima bubrega, hemoglobinopatijama i imunokompromitirani (uključujući HIV-pozitivne)</li><li>• djeca i adolescenti koji su na dugotrajnoj terapiji salicilatima</li><li>• žene koje će biti u drugom ili trećem trimestru trudnoće u vrijeme epidemije influence</li><li>• djeca u dobi od 6 do 23 mjeseca</li><li>• osobe s bolestima koje ugrožavaju funkciju disanja (bolesti ili oštećenja središnjeg i perifernoga živčanog sustava i kronične mišićne bolesti)</li></ul>
<p>2. <u>Osobe u dobi od 50 do 64 godine</u></p>
<p>3. <u>Osobe koje mogu prenijeti influencu na visokorizične bolesnike</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• liječnici, medicinske sestre i drugo medicinsko osoblje</li><li>• radnici u umirovljeničkim domovima i drugim ustanovama za kroničnu njegu bolesnika</li><li>• osobe koje kod kuće njeguju visokorizične bolesnike</li><li>• kućni kontakti (uključujući djecu) visokorizičnih osoba</li><li>• kućni kontakti djece u dobi do dvije godine</li></ul>

Uz dozvolu preuzeto iz Puljiz Ivan, Kuzman Ilija. Gripa – uvijek aktualna bolest. Medicus 2005, Vol.14 No.1

## **2. HIPOTEZA**

Pretpostavlja se da bolesnici oboljeli od influence u sezoni 2016./2017. imaju kliničke i laboratorijske značajke bolesti karakteristične za influencu te da osobe starije od 65 godina i bolesnici s kroničnim bolestima imaju statistički značajno povišen rizik od komplikacija i teškog oblika bolesti.

Diferencijalno dijagnostički postupci koji uključuju bolesnikovu anamnezu, simptome bolesti i laboratorijske nalaze, ključni su za postavljanje dijagnoze influence.

### 3. CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je prikazati kliničke i laboratorijske značajke sezonske influence u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u sezoni 2016./2017. te ukazati na specifične pokazatelje infekcije, obzirom da za sada ne postoji jasna definicija i jednoznačnost termina koji bi označavao kliničku i laboratorijsku sliku sezonske influence.

Specifični ciljevi:

1. Odrediti učestalost pojedinih podtipova virusa influence u odnosu na dob bolesnika, kliničke manifestacije influence i prisustvo kroničnih bolesti ili stanja koja mogu predstavljati rizik za nastanak komplikacija.
2. Prikazati i usporediti kliničke simptome sezonske influence u ispitivanih bolesnika prema dobi, spolu i tipu influence.
3. Prikazati i usporediti rezultate učinjenih laboratorijskih pretraga prema dobi, spolu, danu bolesti i tipu influence.
4. Utvrditi odstupaju li vrijednosti laboratorijskih parametara od referentnih vrijednosti za pojedine dobne i spolne skupine.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Retrospektivna studija

### **4.2. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni bolesnici oba spola, s laboratorijski potvrđenom dijagnozom influence, liječeni u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u razdoblju od prosinca 2016. do ožujka 2017. godine te su analizirane njihove povijesti bolesti. Podaci su prikupljeni za 233 bolesnika, od toga 93 muškaraca i 140 žena.

### **4.3. Metode**

Podaci o bolesnicima s laboratorijski potvrđenom dijagnozom influence u sezoni 2016./2017. prikupljeni su iz povijesti bolesti te su prikazani: dob, spol, mjesec prijema u bolnicu, trajanje bolesti u danima, težina bolesti, klinički simptomi, komplikacije te laboratorijski nalazi. Prisutnost virusa influence u bolesnika laboratorijski je dokazana iz briseva analiziranih u laboratoriju Nacionalnog referentnog centra za gripu pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo.

Pri izradi ovog rada poštivani su etički standardi. Dobiveni podaci su statistički obrađeni.

#### **4.4. Statističke metode**

Od statističkih metoda korištene su mjere centralne tendencije (aritmetička sredina ili medijan) i mjere varijabilnosti (raspon) ovisno o dobivenoj raspodjeli (distribuciji) podataka mjerenih varijabli. Testiranje razlike za rezultate koji su izraženi kao kontinuirane numeričke varijable učinjeno je t-testom. Kod usporedbe dvaju ili više nezavisnih uzoraka (kvalitativni podatci) korišten je neparametrijski  $\chi^2$ -test. Rezultati su prikazani tablično. Za statističku obradu podataka rabljen SPSS program (inačica 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

## 5. REZULTATI

U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u razdoblju od prosinca 2016. do ožujka 2017. godine, liječeno je 244 bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence. Iz ovog istraživanja isključeni su bolesnici kojima nisu učinjene hematološke laboratorijske analize te bolesnici mlađi od 18 godina.

Za potrebe ovog rada iz medicinske dokumentacije (iz povijesti bolesti) prikupljeni su podaci za 233 bolesnika oba spola u dobi  $\geq 18$  godina, liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u razdoblju od prosinca 2016. do ožujka 2017. godine, s potvrđenom dijagnozom influence.

Bolesnici su po dobi razvrstani u dvije skupine: 18 – 64 i 65  $\geq$  godina.

A+ tip virusa influence potvrđen je u 95,3 % bolesnika, a najčešći virusni podtip bio je A/H3N2, 84,6 % bolesnika (A/H1N1/pdm09 10,7 %, B-Yamagata 2,6 %, B-Victoria 2,1 %). (Tablica 4.)

**Tablica 4. Učestalost pojedinih podtipova virusa influence**

Tipizacija		Broj bolesnika	%
Tip virusa	A+	222	95,3%
	B+	11	4,7%
	Ukupno	233	100,0%
Podtipovi	H3N2	197	84,6%
	H1N1/pdm09	25	10,7%
	B YAMAGATA	6	2,6%
	B VICTORIA	5	2,1%
	Ukupno	233	100,0%

Po dobi 126 bolesnika je u dobnoj skupini do 65 godina, a 107 u dobnoj skupini 65 godina i stariji. Po spolu 93 bolesnika muškog i 140 ženskog spola. (Tablica 5.)

**Tablica 5. Dob i spol bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence**

		Broj bolesnika	%
Dob	< 65	126	54,0 %
	65 ≥	107	46,0 %
Spol	M	93	40,0 %
	Ž	140	60,0 %
	Ukupno	233	100,0 %

Prosječna dob bolesnika zaraženog najčešćim virusnim podtipom A/H3N2, iznosila je 58,50 godina. Najmlađi bolesnik uključen u istraživanje s A/H3N2 virusom imao je 18, a najstariji 98 godina. (Tablica 6.)

#### 6. Učestalost pojedinih tipova virusa influence u odnosu na dob bolesnika

		Tipizacija			
		B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Dob	Broj pacijenata	5	6	25	197
	M*	49,4	60,5	47,68	58,50
	MIN†	31	46	18	18
	MAX‡	85	84	89	98

\*M aritmetička sredina; †MIN minimalna vrijednost podatka; ‡MAX maksimalna vrijednost podatka

U devet skupina su razvrstani simptomi koje su bolesnici s potvrđenom dijagnozom influence navodili. Rezultatima je utvrđeno da su povišena tjelesna temperatura i kašalj najučestaliji simptomi, a slijede ih sekrecija iz nosa te zimice i tresavice. (Tablica 7.)



**Tablica 7. Učestalost pojedinih kliničkih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na podtipove virusa influence**

Simptomi	Tipizacija			
	B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Glavobolja	2	2	14	78
Kašalj	5	3	22	163
Povraćanje	2	0	7	49
Zimice i tresavice	3	3	15	92
Sekrecija iz nosa	1	4	13	93
Grlobolja	2	0	8	30
Bolovi u mišić./zglob./kostima	1	3	9	56
Opća slabost	0	1	11	74
Febrilitet > 38 °C	5	4	21	168

Najveće temperaturne razlike unutar pojedinih podtipova dokazane su u bolesnika zaraženih virusima A/H3N2 i A/H1N1/pdm09. Maksimalna temperatura utvrđena je u bolesnika zaraženih virusom A/H3N2 te iznosi 41 °C, dok je i najmanja izražena u bolesnika istog virusa i iznosi 36,6 °C. (Tablica 8.)

**Tablica 8. Tjelesna temperatura u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na podtipove virusa influence**

°C	Tipizacija			
	B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Broj bolesnika	5	6	25	197
M*	38,6	38,4	38,88	38,92
MIN†	38,3	37,2	37,2	36,6
MAX‡	39	39	40	41
Medijan	38,5	38,6	39	39

\*M aritmetička sredina; †MIN minimalna vrijednost podatka; ‡MAX maksimalna vrijednost podatka

Nema većih razlika u prisutnosti kroničnih bolesti u oboljelih od influence virusima B-Victoria i B-Yamagata. Virus A/H1N1/pdm09 učestaliji je u bolesnika bez kroničnih bolesti dok je A/H3N2 učestaliji u bolesnika s kroničnim bolestima. (Tablica 9.)

**Tablica 9. Prisutnost kroničnih bolesti u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na podtipove virusa influence**

Kronične bolesti	Tipizacija			
	B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Ne	3	2	16	91
Da	2	4	9	106

U obje dobne skupine, bolesnika do 65 godina i 65 godina i stariji, dokazani su podtipovi virusa influence. Prema rezultatima, veća je učestalost influence u dobnoj skupni do 65 godina. (Tablica 10.)

**Tablica 10. Dob bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na podtipove virusa influence**

Dobna skupina	Tipizacija			
	B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
< 65	4	4	18	100
≥ 65	1	2	7	97

Prema rezultatima veći broj oboljelih s potvrđenom dijagnozom influence ne boluje od diabetes mellitusa. U ispitivanih bolesnika s prisutnom bolesti srca i hipertenzijom češće su izolirani virusi B-Yamagata i A/H3N2. (Tablica 11.)

**Tablica 11. Bolesnici s potvrđenom dijagnozom influence s kroničnim bolestima u odnosu na podtipove virusa influence**

Bolesti		B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Diabetes mellitus	ne	4	5	22	162
	da	1	1	3	45
Bolesti srca + hipertenzija	ne	3	2	16	97
	da	2	4	9	100

Rezultatima je utvrđena povezanost kliničkih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence, s kroničnim bolestima. Veći broj kliničkih simptoma nalazimo u skupini bolesnika s kroničnim bolestima ( $p < 0,01$ ). (Tablica 12.)

**Tablica 12. Povezanost kliničkih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence s kroničnim bolestima**

Kronične bolesti	Broj bolesnika	Broj kliničkih simptoma		t-test	
		M†	SD†	t	P
Ne	112	4,75	1,53	5,61	$p < 0,01$
Da	121	3,56	1,70		

\*M aritmetička sredina; †SD standardna devijacija

Komplikacije kod B-Victoria virusa razvile su se u 60 % bolesnika (sinusitis i ostale komplikacije). U 50 % bolesnika zaraženih virusom B-Yamagata kao komplikacija influence razvila se pneumonija. U bolesnika zaraženih A/H1N1/pdm09 virusom pneumonija se razvila u 32 %, a kod virusa A/H3N2 u 27,8 % bolesnika. (Tablica 13.)

**Tablica 13. Učestalost komplikacija u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na podtipove virusa influence**

Komplikacije		B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Bez komplikacija	Da	2	3	13	111
	Ne	3	3	12	86
Pneumonija	Da	0	3	8	55
	Ne	5	3	17	143
Sinusitis	Da	1	0	1	9
	Ne	4	6	24	188
Bronhitis	Da	0	0	0	5
	Ne	5	6	25	192
Pijelonefritis	Da	0	0	1	5
	Ne	5	6	24	192
Ostale komplikacije (glavobolja, traheitis, enterokolitis...)	Da	2	0	2	15
	Ne	3	6	23	182

Dob bolesnika ima važnu ulogu u razvoju pneumonije kao komplikacije virusa influence. U dobnoj skupini  $65 \geq$  godina pneumonija se razvila u 43,93 % bolesnika, dok je u skupini do 65 godina pneumoniju razvilo 12,70 % bolesnika. Osim toga, pripadnici muškog spola zaraženi nekim od tipova virusa influence češće kao komplikaciju razviju pneumoniju, njih 34,41 % u odnosu na 22,14 % oboljelih žena. (Tablica 14.)

**Tablica 14. Razvoj pneumonije kao komplikacije u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence po spolu i dobi**

		Spol		Godine	
		Muški	Ženski	< 65	$65 \geq$
Razvitak pneumonije	Broj bolesnika	32	31	16	47
	%	34,41 %	22,14 %	12,70 %	43,93 %
		t-test (M – Ž)		t-test (< 65 – $65 \geq$ )	
		t	p	t	p
		2,07	0,0391	5,68	$p < 0,01$

Utvrđena je razlika u broju kliničkih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence s obzirom na spol, pri čemu ženski spol ima više simptoma ( $p = 0.045$ ) (Tablica 15.)

**Tablica 15. Prikaz broja kliničkih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema spolu**

Klinički simptomi			t-test	
Spol	Broj pacijenata	M*	T	p
M	93	3,86	2,006	0,045
Ž	140	4,32		

\*M aritmetička sredina

Kod simptoma povraćanja dokazana je statistički značajna razlika između promatranih skupina. Simptom povraćanje češće se pojavljuje u bolesnika ženskog spola (32,9 %). U bolesnica se također češće javlja glavobolja, kašalj, bolovi u mišićima i opća slabost dok su febrilitet, zimice i tresavice te sekrecija iz nosa simptomi koji se podjednako pojavljuju u obje spolne skupine. (Tablica 16)

**Tablica 16. Klinički simptomi u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema spolu**

	Broj (%) ispitanika s obzirom na spol		p*
	muško	žensko	
Glavobolja			
Ne	58 (62,4)	79 (56,4)	0,563
Da	35 (37,6)	61 (43,6)	

Kašalj			
Ne	20 (21,5)	20 (14,3)	0,172
Da	73 (78,5)	120 (85,7)	
Febrilitet > 38 °C			
Ne	15 (16,1)	21 (15,0)	0,824
Da	78 (83,9)	119 (85,0)	
Povraćanje			
Ne	81 (87,1)	94 (67,1)	0,000
Da	12 (12,9)	46 (32,9)	
Zimice i tresavice			
Ne	48 (51,6)	77 (53,1)	0,929
Da	44 (48,4)	68 (46,9)	
Sekrecija iz nosa			
Ne	52 (52,5)	72 (51,4)	0,902
Da	47 (47,5)	68 (48,6)	
Grlobolja			
Ne	76 (81,7)	117 (85,6)	0,697
Da	17 (18,3)	23 (16,4)	
Bolovi u mišićima/zglobovima/kostima			
Ne	71 (76,3)	93 (66,4)	0,125
Da	22 (23,6)	47 (33,6)	
Opća slabost			
Ne	61 (65,6)	86 (61,4)	0,889
Da	32 (34,4)	54 (38,6)	

\* $\chi^2$  test

Dobna skupina do 65 godina općenito je češće iskazivala simptome nego dobna skupina  $65 \geq$  godina. (Tablica 17.) Skupina do 65 godina češće je iskazivala simptome glavobolje, povraćanja, sekrecije iz nosa, grlobolje i bolova u mišićima/zglobovima/kostima. (Tablica 18.)

**Tablica 17. Broj kliničkih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema dobi**

Dob	Broj kliničkih Simptoma		t-test	
	Broj bolesnika	M*	t	p
< 65	126	4,61	4,83	p < 0,01
$65 \geq$	107	3,57		

\*M aritmetička sredina

**Tablica 18. Prikaz utvrđenih kliničkih simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema dobi**

	Broj (%) ispitanika s obzirom na dob		p*
	< 64	$65 \geq$	
Glavobolja			0,000
Ne	60 (47,6)	77 (72,0)	
Da	66 (52,4)	30 (28,0)	
Kašalj			0,628
ne	23 (18,3)	17 (15,9)	
da	103 (81,7)	90 (84,1)	

Febrilitet > 38 °C			
Ne	15 (11,9)	20 (18,7)	0,125
Da	111 (88,1)	87 (81,3)	
Povraćanje			
Ne	92 (73,0)	83 (77,6)	0,413
Da	34 (27,0)	24 (22,4)	
Zimice i tresavice			
Ne	56 (44,4)	64 (59,8)	0,055
Da	70 (55,6)	43 (40,2)	
Sekrecija iz nosa			
Ne	55 (43,7)	67 (62,6)	0,003
Da	71 (56,3)	40 (37,4)	
Grlobolja			
Ne	96 (76,2)	97 (90,7)	0,002
Da	30 (23,8)	10 (9,3)	
Bolovi u mišićima/zglobovima/kostima			
Ne	80 (63,5)	84 (78,5)	0,006
Da	46 (36,5)	23 (21,5)	
Opća slabost			
Ne	75 (59,5)	72 (67,3)	0,232
Da	51 (40,5)	35 (32,7)	

\* $\chi^2$  test



T-test je ukazao na statistički značajnu razliku između B-Yamagata i A/H1N1/pdm09 virusa. Rezultati pokazuju kako bolesnici zaraženi virusom B-Yamagata imaju manje simptoma od bolesnika s A/H1N1/pdm09,  $p < 0,05$ . (Tablica 19.)

**Tablica 19. Odnos kliničkih simptoma prema podtipovima virusa influence**

	Tipizacija			
	B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Broj bolesnika	5	6	25	197
Klinički simptomi				
M*	4,2	3,33	4,8	4,07
MIN†	2	2	3	0
MAX‡	5	5	8	9
t-test				
Skupine	t		p	
B-Victoria – B-Yamagata	1,14213		0,282875	
B-Victoria – A/H1N1/pdm09	-0,90927		0,370968	
B-Victoria – A/H3N2	0,15451		0,877361	
B-Yamagata – A/H1N1/pdm09	-2,42491		0,021771 ( $p < 0,05$ )	
B-Yamagata – A/H3N2	-1,0147		0,311471	
A/H1N1/pdm09 – A/H3N2	1,9627		0,050942	

\*M aritmetička sredina; † MIN minimalna vrijednost podatka; ‡ MAX maksimalna vrijednost podatka

Prikazana je srednja vrijednost leukocita i trombocita prema podtipovima virusa influence koji se nalaze unutar referentnih granica. Limfopenija u rel % prisutna u bolesnika s A/H1N1/pdm09 i A/H3N2 virusom. Monocitoza (u rel %) prosječno se javlja u svim podtipovima influence. (Tablica 20.)

**Tablica 20. Prikaz krvne slike u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema podtipovima virusa influence**

		Tipizacija			
		B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
Leukociti x 10 <sup>9</sup> /L		5	6	25	197
	M*	5,22	6,333	8,104	7,303
	Medijan	4	5,95	7,5	6,8
Limfociti rel %		5	6	25	197
	M*	22,7	20,1	17,2	17,1
	Medijan	19,3	18,9	12,7	14,3
Monociti rel %		5	6	25	197
	M*	14,4	12,1	11,2	10,6
	Medijan	11,9	11,6	10,8	10,4
Neutrofilni granulociti rel %		5	6	25	197
	M*	61,7	66,3	70,3	70,7
	Medijan	63,2	63,4	73,5	73,6
Eozinofilni granulociti rel %		5	6	25	197
	M*	0,6	1,1	0,7	1,1
	Medijan	0,5	0,2	0,5	0,6
Bazofilni granulociti rel %		5	6	25	197
	M*	0,6	0,4	0,6	0,6
	Medijan	0,6	0,4	0,5	0,5
Trombociti x10 <sup>9</sup> /L		5	6	25	197
	M*	212,8	174,33	205	193
	Medijan	185	188	197	184

\*M aritmetička sredina

Kod utvrđivanja odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara od referentnih vrijednosti, u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema podtipovima virusa, nije dokazana statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ). (Tablica 21.)

**Tablica 21. Prikaz odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara od referentnih vrijednosti u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema podtipovima virusa influence**

	Broj (%) ispitanika s obzirom na tipizaciju				p*
	H3N2	H1N1/pdm09	B VICTORIA	YAMAGATA	
<b>Leukociti</b>					0,331
Referentna vrijednost	159 (80,7)	18 (72,0)	4 (80,0)	4 (66,7)	
Snižena vrijednost	11 (5,6)	1 (4,0)	1 (20,0)	1 (16,7)	
Povišena vrijednost	27 (13,7)	6 (24,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	
<b>Limfociti</b>					0,115
Referentna vrijednost	53 (27,0)	7 (28,0)	1 (20,0)	3 (50,0)	
Snižena vrijednost	139 (70,5)	18 (72,0)	3 (60,0)	3 (50,0)	
Povišena vrijednost	5 (2,5)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
<b>Monociti</b>					0,978
Referentna vrijednost	89 (45,2)	9 (36,0)	1 (20,0)	2 (33,3)	
Snižena vrijednost	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	105 (53,3)	16 (64,0)	4 (80,0)	4 (66,7)	
<b>Eozinofilni granulociti</b>					0,905
Referentna vrijednost	24 (12,2)	2 (8,0)	5 (100,0)	2 (33,3)	
Snižena vrijednost	168 (85,3)	23 (92,0)	0 (0,0)	4 (66,7)	
Povišena vrijednost	5 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Bazofilni granulociti</b>					0,705
Referentna vrijednost	184 (93,4)	23 (92,0)	5 (100,0)	5 (83,3)	
Snižena vrijednost	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	13 (6,6)	2 (8,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	
<b>Neutrofilni granulociti</b>					0,498
Referentna vrijednost	98 (49,7)	15 (60,0)	2 (40,0)	4 (66,7)	
Snižena vrijednost	9 (4,6)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	90 (45,7)	10 (40,0)	2 (40,0)	2 (33,3)	
<b>Trombociti</b>					0,995
Referentna vrijednost	140 (71,1)	19 (76,0)	3 (60,0)	4 (66,7)	
Snižena vrijednost	56 (28,4)	6 (24,0)	2 (40,0)	2 (33,3)	
Povišena vrijednost	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

C reaktivni protein					
Referentna vrijednost	10 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,556
Snižena vrijednost	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	116 (92,0)	14 (100,0)	3 (100,0)	4 (100,0)	
Fibrinogen					
Referentna vrijednost	6 (12,2)	1 (16,7)	-	1 (50,0)	0,315
Snižena vrijednost	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	43 (87,8)	5 (83,3)	-	1 (50,0)	
D- dimer					
Referentna vrijednost	13 (35,1)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0,139
Snižena vrijednost	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	24 (64,9)	6 (100,0)	-	2 (100,0)	
AST					
Referentna vrijednost	65 (58,6)	7 (58,3)	3 (100,0)	2 (40,0)	0,571
Snižena vrijednost	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	46 (41,4)	5 (41,7)	0 (0,0)	3 (60,0)	
ALT					
Referentna vrijednost	90 (80,4)	10 (83,3)	3 (100,0)	3 (75,0)	0,841
Snižena vrijednost	4 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	18 (16,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (25,0)	
GGT					
Referentna vrijednost	73 (67,6)	8 (66,7)	3 (100,0)	2 (66,7)	0,950
Snižena vrijednost	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Povišena vrijednost	33 (30,5)	4 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	

\* $\chi^2$  test

Prosječne vrijednosti CRP povišene su u svim podtipovima virusa influence, u prosjeku najviše u bolesnika zaraženih A/H3N2 virusom, a najmanje u bolesnika zaraženih virusom B-Victoria. Pretraga je određivana u 147 bolesnika.

Vrijednosti fibrinogena i D-dimera nisu određivane u bolesnika s virusom B-Victoria, a kod ostalih virusa u manjem broju. Prosječne vrijednosti su povišene u svim određivanim skupinama, najviše su u bolesnika s A/H1N1/pdm09 virusom, a najmanje u bolesnika s virusom B-Yamagata. (Tablica 22.)

**Tablica 22. CRP, fibrinogen i D-dimer u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema podtipovima virusa influence**

		B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
CRP (mg/L)		3	4	14	126
	M*	29,5	45,55	43,542	62,235
	Medijan	12,1	27,2	20,35	42,15
Fibrinogen (g/L)		0	2	6	49
	M*	/	4,2	5,35	4,797
	Medijan	/	4,2	4,9	4,5
D-DIMERI (mg/L)		0	2	6	37
	M*	/	0,685	1,8	1,361
	Medijan	/	0,685	1,275	0,79

\*M aritmetička sredina

Prosječna vrijednost AST enzima povišena je u svim podtipovima influence osim u bolesnika s B-Victoria virusom, a najviša je u bolesnika s A/H3N2 virusom. Prosječne vrijednosti ALT enzima nalaze se unutar referentnih raspona u svim ispitivanim skupinama, dok su prosječne vrijednosti GGT povišene u bolesnika s A/H1N1/pdm09 i A/H3N2 virusom, pri čemu najviše vrijednosti GGT nalazimo u bolesnika s A/H1N1/pdm09 virusom. (Tablica 23.)

**Tablica 23. Prikaz vrijednosti jetrenih enzima u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema podtipovima virusa influence**

		B-Victoria	B-Yamagata	A/H1N1/pdm09	A/H3N2
AST		3	4	12	111
	M*	22,666	30,5	37,416	39,261
	Medijan	22	26,5	29,5	28
ALT		3	4	12	111
	M*	18,666	31,75	34,916	26,486
	Medijan	22	30	25,5	22
GGT		3	3	12	108
	M*	20	34	43,75	37,148
	Medijan	20	29	20,5	25

\*M aritmetička sredina

Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju leukocita u bolesnika s razvijenom pneumonijom kao komplikacijom influence u odnosu na one bez pneumonije (Tablica 24.)

**Tablica 24. Prikaz broja leukocita u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence s/bez razvijene pneumonije kao komplikacije influence**

	S pneumonijom			Bez pneumonije			t-test	
		Leukociti x 10 <sup>9</sup> /L			Leukociti x 10 <sup>9</sup> /L			
Tipizacija	Bolesnici	M*	Medijan	Bolesnici	M*	Medijan	T	p
B-Victoria	0	/	/	5	5,2	4	/	/
B-Yamagata	2	5,9	5,9	4	6,5	5,9	-	0,6
A/H1N1/pdm09	8	9,1	8,4	17	7,6	7,2	1,6	0,1
A/H3N2	54	7,5	6,9	143	7,2	6,8	0,6	0,6
Ukupno	64	7,6	7	169	7,2	6,8	1,1	0,3

\*M aritmetička sredina

Nema značajne razlike u vrijednostima krvne slike u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema spolu. Vrijednost CRP-a razlikuje se promatrano prema spolu,  $p = 0,005$ . Vrijednosti CRP-a u oba spola su povišene, u prosjeku više u bolesnika muškog spola (100 %). Vrijednosti fibrinogena također su značajno povišene u bolesnika muškog spola (96,6 %). (Tablica 25.)

**Tablica 25. Prikaz odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara od referentnih vrijednosti u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema spolu**

	Broj (%) ispitanika s obzirom na spol		p*
	muško	žensko	
Leukociti			
Referentna vrijednost	73 (78,5)	112 (80,0)	0,168
Snižena vrijednost	3 (3,2)	11 (7,9)	
Povišena vrijednost	17 (18,2)	17 (12,1)	
Limfociti			
Referentna vrijednost	24 (25,8)	40 (28,6)	0,897
Snižena vrijednost	68 (73,1)	97 (69,3)	
Povišena vrijednost	1 (1,1)	3 (2,1)	
Monociti			
Referentna vrijednost	62 (66,6)	89 (63,6)	0,635
Snižena vrijednost	2 (2,2)	1 (0,1)	
Povišena vrijednost	29 (31,2)	50 (36,3)	
Eozinofilni granulociti			
Referentna vrijednost	92 (99,0)	138 (98,6)	0,797
Povišena vrijednost	1 (1,0)	2 (1,4)	
Bazofilni granulociti			
Referentna vrijednost	86 (92,5)	131 (93,6)	0,789
Povišena vrijednost	7 (7,5)	9 (6,4)	
Neutrofilni granulociti			
Referentna vrijednost	37 (39,8)	59 (42,1)	0,927
Snižena vrijednost	5 (5,4)	8 (5,7)	
Povišena vrijednost	51 (54,8)	73 (52,2)	

Trombociti			
Referentna vrijednost	61 (65,6)	105 (75,0)	0,120
Snižena vrijednost	31 (33,3)	35 (25,0)	
Povišena vrijednost	1 (1,1)	0 (0,0)	
C reaktivni protein			
Referentna vrijednost	0 (0,0)	11 (12,0)	0,005
Povišena vrijednost	60 (100,0)	80 (88,0)	
Fibrinogen			
Referentna vrijednost	1 (3,4)	7 (25,0)	0,019
Povišena vrijednost	28 (96,6)	21 (75,0)	
D- dimer			
Referentna vrijednost	7 (38,9)	6 (22,2)	0,227
Povišena vrijednost	11 (61,1)	21 (77,8)	
AST			
Referentna vrijednost	41 (75,0)	46 (60,5)	0,081
Povišena vrijednost	14 (25,0)	30 (39,5)	
ALT			
Referentna vrijednost	43 (78,2)	63 (82,9)	0,495
Snižena vrijednost	5 (9,0)	3 (3,9)	
Povišena vrijednost	7 (12,8)	10 (13,2)	
GGT			
Referentna vrijednost	41 (77,4)	53 (72,6)	0,823
Snižena vrijednost	1 (1,9)	2 (2,7)	
Povišena vrijednost	11 (20,8)	18 (24,7)	

\* $\chi^2$ -test

Kod odstupanja vrijednosti krvne slike u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema dobi, utvrđena je statistički značajna razlika kod trombocita ( $p=0,033$ ) i D-dimera ( $p=0,019$ ), te bolesnici u dobnoj skupini do 65 godina u većem postotku imaju trombocite i D-dimere unutar referentnih vrijednosti. (Tablica 26)



**Tablica 26. Prikaz odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema dobi**

	Broj (%) ispitanika s obzirom na dob		p*
	< 64 godina	65≥	
<b>Leukociti</b>			
Referentna vrijednost	101 (80,2)	84 (78,5)	0,941
Snižena vrijednost	7 (5,5)	7 (6,5)	
Povišena vrijednost	18 (14,3)	16 (15,0)	
<b>Limfociti</b>			
Referentna vrijednost	35 (27,8)	29 (27,1)	0,524
Snižena vrijednost	88 (69,8)	77 (72,0)	
Povišena vrijednost	3 (2,4)	1 (0,9)	
<b>Monociti</b>			
Referentna vrijednost	81 (64,3)	70 (65,4)	0,071
Snižena vrijednost	0 (0,0)	3 (2,8)	
Povišena vrijednost	45 (35,7)	34 (31,8)	
<b>Eozinofilni granulociti</b>			
Referentna vrijednost	124 (98,4)	106 (99,1)	0,712
Povišena vrijednost	2 (1,6)	1 (0,9)	
<b>Bazofilni granulociti</b>			
Referentna vrijednost	117 (92,9)	100 (93,5)	0,993
Povišena vrijednost	9 (7,1)	7 (6,5)	
<b>Neutrofilni granulociti</b>			
Referentna vrijednost	48 (38,1)	48 (44,9)	0,286
Snižena vrijednost	10 (7,9)	3 (2,8)	
Povišena vrijednost	68 (54,0)	56 (52,3)	
<b>Trombociti</b>			
Referentna vrijednost	98 (77,8)	68 (63,6)	<b>0,033</b>
Snižena vrijednost	28 (22,2)	38 (35,5)	
Povišena vrijednost	0 (0,0)	1 (0,9)	
<b>C reaktivni protein</b>			
Referentna vrijednost	7 (10,8)	3 (3,5)	0,053
Povišena vrijednost	58 (89,2)	82 (96,5)	

Fibrinogen g/L			
Referentna vrijednost	4 (23,5)	4 (10,0)	0,179
Povišena vrijednost	13 (76,5)	36 (90,0)	
D- dimer			
Referentna vrijednost	7 (53,8)	6 (18,8)	0,019
Povišena vrijednost	6 (46,2)	26 (81,3)	
AST			
Referentna vrijednost	41 (74,5)	46 (60,5)	0,081
Povišena vrijednost	14 (25,5)	30 (39,5)	
ALT			
Referentna vrijednost	48 (87,3)	58 (76,3)	0,151
Snižena vrijednost	1 (1,8)	7 (9,2)	
Povišena vrijednost	6 (10,9)	11 (14,5)	
GGT			
Referentna vrijednost	41 (80,4)	53 (70,7)	0,467
Snižena vrijednost	1 (2,0)	2 (2,7)	
Povišena vrijednost	9 (17,6)	20 (26,7)	

\* $\chi^2$ -test

Prosječne vrijednosti CRP, fibrinogena i D-dimera u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence povišene u odnosu na njihove referentne granice, bez obzira na dob bolesnika.

Vrijednosti se prema dobi bolesnika razlikuju ( $p < 0,01$ ), te bolesnici od  $65 \geq$  godina imaju povišeniji prosječni CRP (76,23 mg/L) i D-dimere (1,71 mg/L) u odnosu na bolesnike do 65 godina (36,41 mg/L). (Tablica 27.)

**Tablica 27. Prikaz vrijednosti CRP, fibrinogena i D-dimera u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema dobi**

PRETRAGA (mjerna jedinica)		Dob		t-test	
		< 65	65 ≥	t	p
CRP ( < 5 mg/L)		65	85	3,79	p < 0,01
	M*	36,41	76,23		
	Medijan	19,9	50,6		
Fibrinogen g/L (1,8 – 3,5 g/L)		17	40	1,93	0,058
	M*	4,23	5,09		
	Medijan	4,2	4,6		
D-dimer ( < 0.5 mg/L)		13	32	2,79	p < 0,01
	M*	0,60	1,71		
	Medijan	0,41	1,20		

\*M – aritmetička sredina

Vrijednosti AST i GGT također se razlikuju prema dobi bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence,  $p < 0,05$  te su vrijednosti niže u bolesnika do 65 godina. (Tablica 28.)

**Tablica 28. Prikaz vrijednosti jetrenih enzima u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence prema dobi**

PRETRAGA		Dob i referentne vrijednosti				t-test	
		< 65	Ref. vrijednosti	65 ≥	Ref. vrijednosti	t	P
AST		54	8 – 38 U/L	76	8 – 38 U/L	2,23	0,0271 (p < 0,05)
	M*	29,20		45			
	Medijan	24,5		29			
ALT		54	10 – 48 U/L	76	10 – 48 U/L	0,58	0,559
	M*	26,07		28,07			
	Medijan	23		22			
GGT		51	11 – 55 U/L	75	11 – 55 U/L	2,35	0,0203 (p < 0,05)
	M*	28,25		43,44			
	Medijan	21		27			

\*M aritmetička sredina

## 6. RASPRAVA

Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije, sezona influence u Europi 2016./2017. godine započela je ranije nego uobičajeno (46. tjedan/2016.). Najviše oboljelih bilo je u razdoblju od 52. tjedna/2016. do 4. tjedna/2017. Od 12. tjedna/2017. godine većina država je izvijestila o smanjenoj aktivnosti influence (9). U Hrvatskoj je također sezona influence započela ranije. U prosjeku se influenza pojavljuje početkom godine, no sezona 2016./2017. započela je oko 4 tjedna ranije nego prethodnih godina (6).

Prema navodima Europskog centra za prevenciju i nadzor bolesti, u sezoni 2016./2017. zabilježen je najraniji početak sezone influence u posljednjih 5 godina. Sezona influence trajala je 27 tjedana, što je u prosjeku duže nego u prethodnim sezonama (20 – 22 tjedna) s dominantnim virusom A/H3N2 (76 %) (9).

Za potrebe ovog rada uključeni su bolesnici oboljeli od influence u razdoblju od 48. tjedna/2016. do 12. tjedna/2017.

Prema navodima Agencije za javno zdravstvo Švedske, u Švedskoj je sezona influence započela 47. tjedan/2016. i trajala 25 tjedana, do 20. tjedna/2017. (11).

U Nizozemskoj je sezona influence 2016./2017. godine trajala 15 tjedana dok uobičajeno trajanje influence u Nizozemskoj u posljednjih 20 sezona iznosi 9 tjedana. Virus A/H3N2 je dokazan kao dominantan već u 46. tjednu/2016., a procijenjeno je da je 500,000 pacijenata imalo simptome influence (12). U SAD-u je također najrašireniji bio virus A/H3N2 s 94,8 % oboljelih. U oboljelih od B virusa influence, u 59,8 % bolesnika, dokazan je B-Victoria virus (13).

Za razliku od sezone 2015./2016. kada je dominantan virus bio A/H1N1/pdm09, u sezoni 2016./2017. i u Japanu dominirao je virus A/H3N2 (14).

U razdoblju od prosinca 2016. do ožujka 2017. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu liječeno je 244 bolesnika s laboratorijski potvrđenom dijagnozom influence. Za potrebe ovog rada prikazali smo podatke prikupljene iz povijesti bolesti za 233 bolesnika oba spola u dobi  $\geq 18$  godina. Analiza kliničkih i laboratorijskih značajki influence u sezoni 2016./2017. u ispitivanih bolesnika pokazala je da su najčešći bili virusi podtipa

A/H3N2/ i A/H1N1/pdm09. Virusom H3N2 bilo je zaraženo ukupno 84,5 % bolesnika, a virusom H1N1/pdm09 11% bolesnika. B-Victoria i B-Yamagata bili su rjeđe zastupljeni, 2 % i 3 %.

Prosječna dob iznosila je 58,50 godina za bolesnike oboljele od H3N2 virusa, 47,68 godina za bolesnike s H1N1/pdm09 virusom.

Istraživanje provedeno u Švedskoj pokazalo je u sezoni 2016./2017. dominantan virus influence A H3N2 (95 %), a prosječna dob bolesnika iznosila je 73 godine. Također i u sezoni 2014./2015. je dominirao virus H3N2, a većina bolesnika, 65 %, bili su u dobi od 65 godina i stariji (11).

U Bugarskoj je također zabilježen raniji početak influence u sezoni 2016./2017., a istraživanje je pokazalo da je dominantan virus i ovdje bio A H3N2 virus, obuhvaćajući 93 % oboljelih od virusa influence. Zabilježena je niska cirkulacija virusa A H1N1/pdm09 (4,2 %) i B tipa virusa (2,5 %) (15).

Za razliku od sezonskog virusa influence, bolest uzrokovana pandemijskim virusom influence A(H1N1) akutna je bolest koja se najčešće javlja u djece i mladih odraslih i ne razlikuje se bitno od bolesti uzrokovane sezonskim virusom (16). Od pandemijskog virusa influence A (H1N1) koji se brzo proširio na sve kontinente pa tako i na Hrvatsku, u razdoblju od srpnja 2009. do ožujka 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pregledano je 3.856 bolesnika s dijagnozom influence i/ili komplikacijama. Prosječna dob svih bolesnika s dokazanim pandemijskim virusom iznosila je 30,2 godine. Muškaraca je bilo znatno više 58,5 %, a žena 41,5 % (17).

U istoj sezoni, 2009./2010., u Splitsko-dalmatinskoj županiji prijavljeno je ukupno 8,490 oboljelih s pandemijskim virusom influence A(H1N1), a u bolnici je liječeno ukupno 266 bolesnika. Sljedeće sezone 2010./2011. ukupno su prijavljena 7,468 bolesnika. U bolnici je liječeno 368 bolesnika. Prema dobnim skupinama, veći je broj oboljelih u dobi do 19 godina i dobi > 65 godina, a manji u dobi od 30 do 64 godine (18).

Može se utvrditi kako je influenza uzrokovana pandemijskim virusom klinički slična bolesti koju izaziva sezonski virus influence, no treba istaknuti sposobnost pandemijskog virusa da izaziva komplikacije u prethodno zdravih i mlađih osoba (2).

U sezonama kad prevladava podtip A/H3N2 obično bude nešto veća zastupljenost osoba starije dobi među oboljelima nego u sezonama kad prevladava podtip A/H1N1 (6).

U kliničkoj slici influence izraženi su opći simptomi. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su povišena tjelesna temperatura i kašalj najučestaliji simptomi, a slijede ih sekrecija iz nosa te zimice i tresavice. Ostali simptomi bili su glavobolja, povraćanje, grlobolja, bolovi u mišićima/zglobovima/ kostima, opća slabost. Istraživanje influence u Francuskoj, u razdoblju od 2009. do 2014., također je potvrdilo kašalj i temperaturu  $\geq 39$  °C kao simptome koji najvjerojatnije ukazuju na influencu (19). Uz kašalj i povišenu temperaturu, ostali simptomi su u dobi  $\geq 65$  bili mialgija, zimice i tresavice i opća slabost, dok u istraživanju influence provedenom u svrhu diplomskog rada, u sezoni 2016./2017. uz kašalj i povišenu temperaturu, ostali simptomi u dobi  $\geq 65$  bili su glavobolja, sekrecija iz nosa te zimice i tresavice. U oba istraživanja dokazivanje virusa influence izvršeno je metodom RT –PCR.

Vrijednosti prosječne tjelesne temperature bolesnika s obzirom na tip virusa kreću se u rasponu između 38 i 39 °C. Najveće temperaturne razlike unutar pojedinih podtipova dokazane su u bolesnika s virusima H3N2 i H1N1/pdm09. Najviša zabilježena tjelesna temperatura utvrđena je u bolesnika s virusom H3N2 te iznosi 41 °C.

Rezultati ukazuju da se simptom povraćanja češće pojavljuje u bolesnika ženskog spola. Izraženo je u 12,9 % bolesnika muškog i 32,9 % bolesnika ženskog spola. Također, utvrđeno je da ženski spol ima više simptoma (prosječno 4,32). Općenito, više bolesnika bilo je ženskog spola, 140, a muškog spola 93. Istraživanje provedeno u Švedskoj također pokazuje veći broj bolesnika ženskog spola, 52 % (11), dok istraživanje provedeno u Japanu pokazuje veći broj bolesnika muškog spola 57,7 % (14).

U istraživanju provedenom u odraslih bolesnika oboljelih od virusa influence H1N1/pdm09 u sezoni 2009./2010. i 2010./2011., u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici Mostar utvrđeno je kako su u postpandemijskom razdoblju pacijenti duže hospitalizirani, imali veće vrijednosti upalnih parametara i češće liječeni antibioticima. Rizični faktori pacijenata se nisu bitno razlikovali u pandemijskom i postpandemijskom razdoblju (20).

U razdoblju pandemije zabilježen je znatno veći broj pretilih bolesnika i bolesnika s kroničnom plućnom bolesti dok je u postpandemijskoj sezoni statistički značajan broj pacijenata sa simptomima kroničnih srčanih i neuromuskularnih bolesti. Virusna upala pluća je češće utvrđena u mlađih odraslih bolesnika tijekom pandemijskom razdoblja dok je u postpandemijskom razdoblju bilo više bolesnika s bakterijskom upalom pluća (20).

Influenca virusom H1N1/pdm09 uzrokuje epidemiju i klinički tešku bolest, uz pneumoniju kao komplikaciju (20, 21). Rizik od teškog oblika bolesti influence posebno je naglašen u osoba starijih od 65 godina, djece ispod 2 godine starosti i bolesnika s kroničnim bolestima koji imaju povišen rizik od komplikacija. U provedenom istraživanju za potrebe rada virus H1N1/pdm09 pokazao se učestalijim u bolesnika bez kroničnih bolesti dok je H3N2 učestaliji u bolesnika s kroničnim bolestima. I u istraživanju provedenom u Japanu u sezoni 2016./2017. virus H3N2 pokazao se učestalijim u bolesnika s kroničnim bolestima (14).

Rezultati istraživanja influence u sezoni 2016./2017. pokazali su da dob bolesnika ima važnu ulogu u razvoju pneumonije kao komplikacije virusa influence. U dobnoj skupini  $65 \geq$  godina pneumonija se razvila u 43,93 % bolesnika dok je u skupini do 65 godina pneumoniju razvilo 12,70 % bolesnika. Osim toga, pripadnici muškog spola zaraženi nekim od tipova virusa influence češće kao komplikaciju razviju pneumoniju, njih 34,41 % u odnosu na 22,14 % oboljelih žena. U istraživanju provedenom u Japanu pneumoniju kao komplikaciju virusa influence razvilo je 84,6 % oboljelih (14).

Povezanost postoji između dobi bolesnika i broja kliničkih simptoma, gdje bolesnici do 65 godina imaju više simptoma od bolesnika  $65 \geq$  godina. Zanimljiv je podatak da bolesnici zaraženi tipom virusa influence B-Yamagata (bez obzira na mali broj ispitanika u ovoj studiji) imaju manje simptoma od ispitanika zaraženih tipom virusa influence H1N1/pdm09.

Leukopenija, a posebno limfopenija, trombocitopenija i umjereno povišene transaminaze, smatraju se najčešćim laboratorijskim pokazateljima infekcije. U rezultatima krvne slike u ispitivanih bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence, srednja vrijednost leukocita i trombocita prema podtipovima virusa influence unutar je referentnih granica (22). Limfopenija u rel % prisutna je u bolesnika s H1N1/pdm09 i H3N2 virusom. Monocitoza (u rel %) prosječno se javlja u svim podtipovima influence.

Dokazane su umjereno povišene transaminaze. Prosječna vrijednost AST povišena u svim podtipova influence osim u bolesnika s B-Victoria virusom, a najviša je u bolesnika s H3N2 virusom, dok su prosječne vrijednosti GGT povišene u bolesnika s H1N1/pdm09 i H3N2 virusom, pri čemu najviše vrijednosti GGT nalazimo u bolesnika s H1N1/pdm09 virusom. U istraživanju provedenom u Japanu, bolesnici s H1N1/pdm09 virusom imali su više vrijednosti transaminaza od bolesnika s H3N2 virusom (14).

Prosječne vrijednosti C reaktivnog proteina povišene su u svim podtipovima virusa influence, u prosjeku najviše u bolesnika zaraženih s H3N2 virusom, a najmanje u bolesnika s virusom



B-Victoria. Statistički značajnu razliku u vrijednostima CRP nalazimo prema dobi s obzirom na to da bolesnici od  $65 \geq$  godina imaju povišeniji prosječni CRP (76,23 mg/L) u odnosu na bolesnike do 65 godina (36,41 mg/L). Pretraga je određivana u 150 bolesnika. Prosječne vrijednosti fibrinogena i D-dimera povišene su u svim određivanim skupinama, najviše su u bolesnika s H1N1/pdm09 virusom, a najmanje u bolesnika s virusom B-Yamagata.

Rezultati provedenog istraživanja potvrđuju hipotezu da bolesnici oboljeli od influence u sezoni 2016./2017. imaju kliničke i laboratorijske značajke bolesti karakteristične za influencu te da bolesnici s kroničnim bolestima imaju povišen rizik od komplikacija i teškog oblika bolesti.

Imajući u vidu sve dobivene i analizirane podatke u ovom istraživanju, kao i činjenici da za sada ne postoji jasna definicija i jednoznačnosti termina koji bi označavao kliničku i laboratorijsku sliku sezonske influence, radi se o zanimljivom području medicinske problematike koju bi trebalo pratiti i kroz nadolazeće sezone kako bi se mogli sagledati višegodišnji rezultati.

## 7. ZAKLJUČAK

Na osnovi provedenog istraživanja i analize dobivenih podataka mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Analiza kliničkih i laboratorijskih značajki influence u Hrvatskoj, u sezoni 2016./2017., pokazala je najčešći tip virusa A/H3N2 (84,5 % oboljelih) s prosječnom dobi 58,5 godina. Najčešće kliničke manifestacije influence bile su kašalj i povišena temperatura, a veći broj simptoma imali su bolesnici s kroničnim bolestima.
- S obzirom na spol, utvrđena je statistički značajna razlika u broju kliničkih simptoma, pri čemu ženski spol ima više simptoma dok prema dobi bolesnici do 65 godina imaju više simptoma od bolesnika  $65 \geq$  godina.
- Virus A/H1N1/pdm09 izoliran je u 10,7 % oboljelih te se dokazao učestalijim u bolesnika bez kroničnih bolesti dok je A/H3N2 učestaliji u bolesnika s kroničnim bolestima.
- Limfopenija je prisutna u bolesnika s A/H1N1/pdm09 i A/H3N2 virusom, monocitoza se prosječno javlja u svim podtipovima influence, transaminaze su umjereno povišene. Vrijednosti C-reaktivnog proteina povišene su u svim podtipovima virusa influence, u prosjeku su najviše u bolesnika zaraženih A/H3N2 virusom. Vrijednosti fibrinogena i D-dimera su također povišene u svim određivanim skupinama, a najviše su u bolesnika zaraženih A/H1N1/pdm09 virusom.

## 8. SAŽETAK

**Uvod:** Influenca je relativno teška akutna bolest dišnog sustava uzrokovana virusima influence. Uzrokuje brojne komplikacije, a one mogu imati smrtni ishod ili zahtijevaju bolničko liječenje.

**Ciljevi istraživanja:** Prikazati kliničke i laboratorijske značajke sezonske influence u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u sezoni 2016./2017..

**Ustroj studije:** Retrospektivna studija

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključeni bolesnici oba spola u dobi  $\geq 18$  godina s laboratorijski potvrđenom dijagnozom influence, liječeni u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u razdoblju od prosinca 2016. do ožujka 2017. godine. Iz istraživanja su isključeni bolesnici kojima nisu učinjene hematološke laboratorijske analize.

**Rezultati:** Statističkom obradom podataka određena je učestalost pojedinih podtipova influence i prisutstvo kroničnih bolesti ili stanja koja mogu predstavljati rizik za nastanak komplikacija. Učinjena je usporedba kliničkih simptoma sezonske influence u ispitivanih bolesnika i rezultata laboratorijskih pretraga prema dobi, spolu, danu i tipu influence.

**Zaključak:** Analizom kliničkih i laboratorijskih značajki influence u ispitivanih bolesnika u Hrvatskoj, u sezoni 2016./2017., dokazan je najčešći tip virusa A/H3N2/, 84,5 % oboljelih, prosječne dobi 58,5 godina. Virus A/H1N1/pdm09 izoliran je u 10,7 % oboljelih te se dokazao učestalijim u bolesnika bez kroničnih bolesti dok je A/H3N2/ učestaliji u bolesnika s kroničnim bolestima. Limfopenija je prisutna u bolesnika s A/H1N1/pdm09 i A/H3N2/ virusom, monocitoza se prosječno javlja u svim podtipovima influence, transaminaze umjereno povišene.

**Ključne riječi:** H3N2, klinički simptomi, laboratorijski nalaz, virus influence A

## 9. SUMMARY

### **Clinical and Laboratory Characteristics of Influenza in the Season of 2016/2017**

**Introduction:** Influenza is a relatively severe acute respiratory disease caused by influenza viruses. It causes numerous complications which may have a mortal outcome or require hospitalization.

**Aims:** To show the clinical and laboratory characteristics of seasonal influenza in patients treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb in the season 2016/2017.

**Structure of the study:** A retrospective study

**Subjects and Methods:** The study involved population in adults ( $\geq 18$  years of age) with a laboratory confirmed influenza diagnosis, treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb, in the period from December, 2016 to March, 2017. Patients without hematological laboratory analysis have been excluded from the study.

**Results:** Statistical data processing has determined the frequency of individual influenza subtypes and the presence of chronic illnesses or conditions that may pose a risk of complications. A comparison was made between the clinical symptoms of seasonal influenza of the examined patients and the laboratory examination results according to age, gender, day and type of influence.

**Conclusion:** By analyzing the clinical and laboratory characteristics of influenza of the patients in Croatia in the 2016/2017 season, the most prevalent type of virus was A/H3N2/ (84.5 %), with a mean age of 58.5 years. Virus H1N1/pdm09 was isolated in 10.7 % of patients and proved more frequent in patients without a chronic disease while H3N2 was more common in patients with a chronic disease. Lymphopenia is present in patients with H1N1/pdm09 and H3N2 viruses, monocytosis occurs on average in all influenza subtypes and transaminases are moderately elevated.

**Keywords:** H3N2, clinical symptoms, laboratory findings, influenza virus A

## 10. LITERATURA

1. Puljiz I, Kuzman I. Gripa-uvijek aktualna bolest. *Medicus* 2005. Vol. 14, No. 1 137-146
2. Kuzman I. Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije. *Medicus* 2011. Vol. 20, No. 1, 25-30
3. Presečki V. i suradnici. *Virologija*. Medicinska naklada, Zagreb 2002. str. 195-200.
4. Begovac J. Božinović D. Lisić M. Baršić B. Schönwald S. *Infektologija*, Tisak Profil, 1. izdanje, Zagreb 2006. str. 490-496
5. Volner Z. Batinić D. i suradnici. *Opća mikrobiologija i imunologija*. Školska knjiga, Zagreb 2005. str. 65-70.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Gripa u sezoni 2016./2017. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-sezoni-2016-2017>. Datum pristupa: 10.03.2018.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Gripa u sezoni 2016./2017. Smrtnost u sezoni gripe. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-sezoni-2016-2017-2/>. Datum pristupa: 10.03.2018.
8. Radmanov Jelena. Zastupljenost i karakterizacija influenza A virusa izolovanih iz respiratornih uzoraka pacijenata sa teritorije Južnobačkog okruga. Doktorska teza. Univerzitet u Novom Sadu, prirodno-matematički fakultet, departman za biologiju i ekologiju. Novi Sad, 2016.
9. World Health Organization. End of the 2016-2017 influenza season. Dostupno na adresi: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2017/06/end-of-the-20162017-influenza-season>. Datum pristupa: 10.03.2018.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the influenza 2016–2017 season in Europe. Dostupno na adresi: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-influenza-2016-2017-season-europe>. Datum pristupa: 8.4.2018.

11. Public Health Agency of Sweden. Influenza in Sweden 2016-2017 season. Dostupno na adresi: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/b5f8b9e9e0654de38d557b4a55d19496/influenza-in-sweden-2016-2017.pdf>. Datum pristupa: 10.03.2018.
12. National Institute for Public Health and the Environment, Ministry of Health, Welfare and Sport. Influenza epidemic winter 2016/2017 longer than average. Dostupno na adresi: [https://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Common\\_and\\_Present/Newsmessages/2017/Influenza\\_epidemic\\_winter\\_2016\\_2017\\_longer\\_than\\_average](https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Common_and_Present/Newsmessages/2017/Influenza_epidemic_winter_2016_2017_longer_than_average). Datum pristupa: 17.04.2018.
13. Healio Infectious Disease News. Influenza A/H3N2 predominates 2016-2017 season in US. Dostupno na adresi: <https://www.healio.com/infectious-disease/influenza/news/online/%7B0bfecec9-bc8f-4a2b-88c4-83217010b9c9%7D/influenza-ah3n2-predominates-2016-2017-season-in-us>. Datum pristupa: 17.04.2018.
14. Oikawa N. Seki M. Clinical Differences in Hospitalized Adult Influenza Patients between the A (H1N1) pdm09 and the A (H3N2) Seasons in Japan. *J Infect Dis Ther* 2018. SSN:2332-0877. Volume 6, Issue 1
15. Korsun N. Angelova S. Trifonova I. Tzotcheva I. Voleva S. Georgieva I. i sur. Predominance of influenza A(H3N2) viruses during the 2016/2017 season in Bulgaria. *J Med Microbiol* 2018 Feb;67(2):228-239.
16. Perić Lj, Pavlović I. Pandemijska influenza: izvješće iz Osijeka. *Medicus* 2011. Vol. 20, No. 1, 77-82
17. Kuzman I, Čeljuska-Tošev E. Pandemijski virus influenza A (H1N1): prve dvije sezone pojavnosti. *Medicus* 2011. Vol. 20, No. 1, 61-67
18. Bradarić N. Klišmanić Z. Ivić I. Brzović M. Pandemijska influenza A(H1N1)2009. u Splitsko dalmatinskoj županiji 2009/2010. i 2010/2011: neke kliničke i epidemiološke značajke. *Medicus* 2011. Vol. 20, No. 1, 69-76
19. Casalegno, Eibach D, Valette Ł, Enouf V, Daviaud I, Behillil S i sur. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Euro Surveill.* 2017

20. Grgić S. Skočibusić S. Čeljuska-Tošev E. Nikolić J. Arapović J. Kuzman I. Different features of influenza A H1N1pdm09 virus infection among adults in 2009/10 and 2010/11. *Infect Dev Ctries.* 2016 Feb 28;10(2):155-62.
21. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017 Aug 12.;390(10095):697-708
22. Hrvatska komora medicinskih biokemičara. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije, Medicinska naklada, Zagreb 2007. str. 15-21

## 11. ŽIVOTOPIS

### Opći podatci:

- Ime i prezime: Milena Tonković
- Datum i mjesto rođenja: 30. listopada 1990. godine, Gospić
- Adresa stanovanja: Smiljansko Polje 71, Gospić
- Telefon: 053 677 021
- E-mail: milena300@gmail.com

### Zaposlenje:

Opća Bolnica Gospić, prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike

### Obrazovanje:

- Osnovna škola Gospić
- Srednja škola u Gospiću, smjer: opća gimnazija
- Medicinski fakultet u Rijeci, preddiplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike
- Pedagoški fakultet u Zadru, pedagoško-psihološko obrazovanje
- Medicinski fakultet u Osijeku, sveučilišni diplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike