

# Kliničke manifestacije i laboratorijske osobitosti influence u sezoni 2017/2018

---

**Kosir, Tea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:152:993115>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ**  
**MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Tea Kosir**

**KLINIČKE MANIFESTACIJE I**  
**LABORATORIJSKE OSOBITOSTI**  
**INFLUENCE U SEZONI 2017./2018.**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ**  
**MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Tea Kosir**

**KLINIČKE MANIFESTACIJE I**  
**LABORATORIJSKE OSOBITOSTI**  
**INFLUENCE U SEZONI 2017./2018.**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Mentor rada: doc. dr. sc. Mirjana Stupnišek

Rad ima 53 listova, 26 tablica i 4 slike.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Stupnišek na odvojenom vremenu, trudu i strpljenju te svim savjetima pri izradi i pisanju diplomskog rada.

Veliko hvala Ljiljani Katičić, dipl. ing., iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na susretljivosti i ustupljenim podacima o podtipovima influence za pacijente koji su obrađeni u radu.

Veliko hvala Vlatki Božić na pomoći pri izradi statistike.

I na kraju, najveće hvala mojoj obitelji. Njihova vjera u mene, razumijevanje i neizmjeran ljubav bili su mi najveći oslonac tijekom studiranja.

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Etiologija .....	1
1.2. Epidemiologija .....	1
1.3. Patogeneza .....	2
1.4. Klinička slika.....	3
1.5. Komplikacije .....	4
1.6. Dijagnoza.....	5
1.7. Liječenje .....	5
1.8. Profilaksa.....	5
1.9. Izvješće o sezoni influence 2017./2018. na sjevernoj hemisferi .....	7
1.9.1. Sjeverna Amerika (Kanada i Sjedinjene Američke Države).....	7
1.9.2. Europa.....	7
1.9.3. Sjeverna Afrika i zapadna Azija .....	8
1.9.4. Istočna Azija.....	8
1.10. Izvješće o sezoni influence 2017./2018. na južnoj hemisferi.....	8
1.10.1. Južna Amerika.....	8
1.10.2. Južna Afrika .....	9
1.10.3. Australija .....	9
1.10.4. Novi Zeland.....	9
2. HIPOTEZA .....	10
3. CILJEVI .....	11
4. ISPITANICI I METODE .....	12
4.1. Ustroj studije .....	12
4.2. Ispitanici .....	12
4.3. Metode .....	12
4.4. Statističke metode .....	13
5. REZULTATI.....	14
6. RASPRAVA.....	33
7. ZAKLJUČAK .....	40
8. SAŽETAK.....	41
9. SUMMARY .....	42
10. LITERATURA.....	44
11. ŽIVOTOPIS .....	47

## POPIS KRATICA

ALP	alkalna fosfataza
ALT	alanin – aminotransferaza
AST	aspartat – aminotransferaza
CRP	C – reaktivni protein
DKS	diferencijalna krvna slika
GGT	gama – glutamiltransferaza
H	hemaglutinin
HA	hemaglutinin
HI	hemaglutinin inhibicija
KKS	kompletna krvna slika
LD	laktat – dehidrogenaza
N	neuraminidaza
NA	neuraminidaza
RNA	engl. <i>ribonucleic acid</i> ribonukleinska kiselina
RT-PCR	engl. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> reverzna transkripcija – lančana reakcija polimerazom
RVK	reakcija vezanja komplementa
SAD	Sjedinjene Američke Države

## 1. UVOD

Influenca je akutna respiratorna bolest koju uzrokuje virus influence. Bolest zahvaća gornji i/ili donji respiratorni trakt te je često popraćena specifičnim znakovima i simptomima poput vrućice, glavobolje, mialgije te slabosti. Epidemije bolesti varijabilnog su opsega i ozbiljnosti koje se javljaju gotovo svake zime (1).

Prvi opis influence ili gripe dao je Hipokrat u 5. st. pr. Kr. (2). Ime influenza dobila je početkom 15. stoljeća u Italiji kada se mislilo da je bolest pod „utjecajem“ zvijezda. Naziv dolazi od talijanske riječi „*influenza*“ što u prijevodu znači utjecaj. Riječ gripa potječe od francuske riječi „*la grippe*“ (gripper), što znači ščepati (3).

### 1.1. Etiologija

Virusi influence pripadaju porodici *Orthomyxoviridae* koju čine influenza A, B i C virusi. Kod ljudi su od epidemiološkog interesa samo virusi influence A i B (4).

Glavne antigenske odrednice virusa influence A i B su hemaglutinin (H ili HA) i neuraminidaza (N ili NA), transmembranski glikoproteini koji čine 40 % mase virusa. Na temelju antigenskih karakteristika tih glikoproteina, influenza A virusi imaju 18 H podtipova (H1 - H18) i 11N podtipova (N1 - N11), od kojih isključivo podtipovi H1, H2, H3, N1 i N2 su povezani s epidemijama bolesti kod ljudi. Virus može biti kuglastog, vlaknastog ili izduženog oblika, promjera 80 – 120 nm. Genomi influenza A i B virusa sastoje se od negativne jednolančane RNA (ribonukleinska kiselina, engl. *ribonucleic acid*) podijeljene u osam segmenata. Iz razloga što je genom segmentiran, mogućnost preslagivanja gena za vrijeme infekcije je velika. Virusi se na sobnoj temperaturi mogu održati nekoliko dana dok im temperature iznad 56 °C ne odgovaraju (1, 2, 4 – 8).

### 1.2. Epidemiologija

Veće ili manje epidemije influence pojavljuju se u određenim populacijama gotovo svake godine. Najčešće obolijeva 5 – 15 % populacije, a u određenim populacijskim skupinama taj broj raste i do 50 %. Epidemije počinju naglo, dosežu vrhunac za 2 - 3 tjedna, traju 2 - 3 mjeseca te naglo prestaju. One prouzročene virusom influence A pojavljuju se svake dvije do



tri godine, a one prouzročene virusom influence B svakih pet do šest godina te su manjih razmjera. Pandemije influence pojavljuju se u nepravilnim vremenskim razmacima, uobičajeno svakih nekoliko desetljeća. Zadnja pandemija zabilježena je 1968. godine, a uzrokovana je virusom influence A podtipom H3N2. Prema procjenama, smatra se da influenza svake godine zahvati nekoliko stotina milijuna ljudi diljem svijeta, pri čemu je 3 – 5 milijuna teških slučajeva, a 300.000 – 500.000 smrti povezanih s influencom. Što se tiče Hrvatske, procjenjuje se da godišnje oboli oko 50.000 ljudi, a tridesetak ih smrtno strada. U područjima s umjerenom klimom epidemije se pojavljuju isključivo u hladnijim mjesecima godine, i to najčešće od listopada do travnja na sjevernoj te od svibnja do rujna na južnoj hemisferi. Na južnoj hemisferi uzročnik je najčešće onaj tip virusa koji će cirkulirati sjevernom hemisferom sljedeće zime (3, 9 – 13).

Jedno od najvažnijih obilježja virusa influence su česte antigene promjene. Virus influence mijenja se pomoću dva različita mehanizma: antigenim skretanjem (engl. *antigenic drift*) i antigenom izmjenom (engl. *antigenic shift*). Antigenim skretanjem virus influence mijenja se kontinuirano dok se antigena izmjena odvija povremeno i u potpunosti je nepredvidljiva. Kod antigenog skretanja riječ je o malim promjenama unutar sastava aminokiselina koje su sastavni dio površinskih izdanaka virusa (hemaglutinin i neuraminidaza). Takve promjene dovode do pojave različitih sojeva podtipova virusa koji su i dalje međusobno vrlo slični. Antigena promjena nastaje isključivo na virusu influence A i omogućuje nastanak novog virusa na koji je populacija neimuna. To je iznenadna i velika promjena u građi površinskih glikoproteina virusa. Kada takav novi virus uđe u populaciju, rezultat će pojavom pandemije. Fenomen antigene promjene objašnjava kozmopolitsku narav influence (3, 14).

### 1.3. Patogeneza

Najvažniji izvor zaraze je čovjek. Kao inicijalni događaj influence navodi se infekcija respiratornog epitela influenza virusom stečena respiratornom sekrecijom akutno inficiranih pojedinaca. Virus se prenosi izravnim dodirrom ili kapljičnim putem (govor, smijanje, kihanje, kašljanje) te uporabom inficiranih predmeta. Općenito, influenza virusi smanjuju otpornost organizma te izravno oštećuju respiratornu sluznicu. Na taj način otvara se put nastanku i širenju bakterijskih infekcija (1, 3, 15, 16).

#### 1.4. Klinička slika

Vrlo je važno znati razlikovati influencu od drugih akutnih virusnih respiratornih infekcija (Tablica 1.). Tek kada je bolest potpuno izražena, tj. kada su se pojavili i respiratorni simptomi, moguće je postavljanje kliničke dijagnoze influence (16).

**Tablica 1. Razlika između influence i prehlade**

<b>Simptomi i znakovi</b>	<b>Influenca</b>	<b>Prehlada</b>
nastup (početak bolesti)	vrlo naglo	postupno
temperatura	visoka	normalna ili umjereno povišena
glavobolja	redovito	rijetko
mialgija	često	rijetko
umor i iscrpljenost	jače istaknuti	ne
kašalj	suh, vrlo neugodan	odsutan ili blag
začepljenost nosa	ponekad	redovito
kihanje	ponekad	uobičajeno
komplikacije	često	vrlo rijetko
izostanak s posla i iz škole	često	rijetko

Prilagođeno prema PLIVA zdravlje (17).

Nakon inkubacijskog razdoblja od 1 do 2 dana, početak bolesti je nagao. Na samom početku dominiraju opći simptomi, uključujući vrućicu, zimicu ili tresavicu, glavobolju, mialgije, slabost i gubitak apetita. Mialgije i glavobolja najizraženiji su simptomi, a težina bolesti povezana je s visinom vrućice. Respiratorni simptomi, osobito suhi kašalj, jaka bol u ždrijelu te začepljenost ili curenje iz nosa obično su prisutni na početku bolesti te se kao takvi javljaju u sjeni općih simptoma. Dominacija općih simptoma na početku bolesti glavni je znak koji razlikuje influencu od drugih virusnih infekcija gornjeg respiratornog trakta. Kašalj je najčešći simptom i može biti praćen osjećajem nelagode i pečenjem iza prsne kosti. Postoji širok raspon kliničkih pojava bolesti kod zdravih odraslih osoba, od klasične influence do blage bolesti ili asimptomatske infekcije. Vrućica je najvažniji simptom bolesti. U principu, brzo raste i doseže vrijednost i višu od 40 °C unutar 12 sati od početka bolesti, istodobno s razvojem drugih općih simptoma. Temperatura je obično povišena 3 – 5 dana, premda može potrajati do osam dana (3).

Klinički oblici bolesti izazvani virusom influence A i B obično se bitno ne razlikuju, iako postoje mišljenja da je influenza B blaža bolest nego influenza A. Također, influencu tip B češće prate gastrointestinalni simptomi, posebice kod djece (2, 18).

Razdoblje rekonvalescencije do potpunog ozdravljenja traje nekoliko tjedana, a za to vrijeme dominiraju kašalj, umor i malaksalost (3).

### 1.5. Komplikacije

Poseban problem predstavljaju komplikacije koje se mogu pojaviti tijekom influence. Mogu biti uzrokovane virusom influence ili sekundarnim bakterijskim infekcijama, tj. sinergističkim djelovanjem ovih dvaju čimbenika. Najčešće se javljaju unutar respiratornog trakta, osobito upale pluća, ali postoji mogućnost zahvaćanja i drugih organa (Tablica 2.) (15).

**Tablica 2. Komplikacije influence**

<b>Priroda komplikacija</b>	<b>U respiratornom sustavu</b>	<b>Izvan respiratornog sustava</b>
<b>VIRUSNE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– laringitis</li> <li>– krup</li> <li>– bronhiolitis</li> <li>– pneumonija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– miozitis</li> <li>– rabdomioliza</li> <li>– encefalopatija</li> <li>– meningoencefalitis</li> <li>– Guillain-Barréov sindrom</li> <li>– Reyeov sindrom</li> <li>– mioperikarditis</li> <li>– infarkt miokarda</li> </ul>
<b>BAKTERIJSKE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– upala uha</li> <li>– sinusitis</li> <li>– akutnaegzarcebacijakronične opstruktivne plućne bolesti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– bakterijemija/sepsa</li> <li>– gnojni meningitis</li> </ul>

Prilagođeno prema Kuzman I., Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije (9).

Komplikacije influence najčešće se pojavljuju kod pacijenata starijih od 65 godine te kod onih s kroničnim bolestima srca, pluća, jetre i bubrega, kroničnim endokrinološkim bolestima,

neurološkim i neuromišićnim bolestima, kroničnim metaboličkim bolestima te kod imunosuprimiranih pacijenata. Komplikacijama, također, predisponira drugi i treći trimestar trudnoće. U visokorizičnu kategoriju ubrajaju se djeca mlađa od dvije godine (posebice dojenčad) (1, 15).

### **1.6. Dijagnoza**

Dijagnoza influence temelji se na kliničkoj slici bolesti, epidemiološkim podacima te nalazima viroloških pretraga. Epidemiološki podatci mogu biti od velike koristi ako se radi o istodobno velikom broju oboljelih sa sličnim simptomima, teškom tijeku bolesti i sklonosti komplikacijama. Dijagnoza se potvrđuje virološkim pretragama. Virusna nukleinska kiselina određuje se RT-PCR (engl. *reverse transcription – polymerase chain reaction*) metodom. Izolacija virusa moguća je u prvim danima bolesti. Uz izolaciju virusa ili kada izolacija nije moguća, infekcija se dokazuje nalazom specifičnih antitijela u bolesnikovu serumu. Potrebno je dokazati porast titra antitijela u tijeku bolesti, stoga se ispituje parni serum. Od seroloških metoda, najčešće se upotrebljavaju RVK (reakcija vezanja komplementa) i metoda HI (hemaglutinin inhibicije) (1, 3, 8).

U influenci je broj leukocita varijabilan, nizak u početku bolesti, a normalan ili blago povišen u kasnijim fazama bolesti (1).

### **1.7. Liječenje**

Osnovno liječenje influence je simptomatsko. Bolesnici moraju mirovati, uzimati dovoljno tekućine te lakše probavljivu hranu. Često je potrebno tekućinu i elektrolite dati u obliku infuzije. Od lijekova se daju antipiretici, analgetici, dijaforetici te antitusici. Svi teži oblici bolesti liječe se u bolnici. Specifični antivirusni lijekovi mogu ublažiti simptome te skratiti trajanje bolesti za 1 do 2 dana. Učinkoviti su ako se primijene unutar 24 do 48 sati od početka bolesti. Liječenje antibioticima pomaže samo u sekundarnim bakterijskim infekcijama (3).

### **1.8. Profilaksa**

Cijepljenje protiv influence najjednostavnija je i najučinkovitija mjera u sprječavanju bolesti. Godišnje cijepljenje provodi se u rujnu na sjevernoj te u ožujku na južnoj hemisferi. Cjepivo

sadrži hemaglutinine po tipu virusa influence aktualnih za sezonu, tip A i tip B. Preporučuje se za posebno ugrožene populacijske skupine ljudi kod kojih influenza može biti teška bolest, za osobe koje mogu bolest prenijeti na spomenutu populaciju te zdravstvene djelatnike zbog povećanog profesionalnog rizika (Tablica 3.). Općenito, cjepivo se dobro tolerira. Od nuspojava se, najčešće, spominju blage lokalne reakcije na mjestu aplikacije. Cijepljenje je kontraindicirano kod osoba koje su alergične na bjelančevine jaja, pileće bjelančevine, neke od sastojaka cjepiva te u stanjima teških neželjenih reakcija nakon prethodne primjene cjepiva. Prehlada nije prepreka za cijepljenje (3, 7, 19 – 22).

**Tablica 3. Preporuke za cijepljenje protiv influence**

<b>Osobe s visokim rizikom od nastanka komplikacija</b>
– svi stariji od 65 godina
– osobe smještene u umirovljeničkim domovima ili gerijatrijskim ustanovama
– odrasli i djeca s kroničnim plućnim i srčanim bolestima
– odrasli i djeca s kroničnim metaboličkim bolestima (uključujući dijabetes), bolestima bubrega, hemoglobinopatijama i imunokompromitirani (uključujući HIV pozitivne)
– djeca i adolescenti koji su na dugotrajnoj terapiji salicilatima
– žene koje će biti u drugom ili trećem trimestru trudnoće u vrijeme epidemije influence
– djeca u dobi od 6 do 23 mjeseca
– osobe s bolestima koje ugrožavaju funkciju disanja (bolesti ili oštećenja živčanog sustava i kronične mišićne bolesti)
<b>Osobe u dobi od 50 do 64 godine</b>
<b>Osobe koje mogu prenijeti influencu na visokorizične bolesnike</b>
– liječnici, medicinske sestre i drugo medicinsko osoblje
– radnici u umirovljeničkim domovima i drugim ustanovama za kroničnu njegu bolesnika
– osobe koje kod kuće njeguju visokorizične bolesnike
– kućni kontakti (uključujući djecu) visokorizičnih osoba
– kućni kontakti djece u dobi do dvije godine

Prilagođeno prema Puljiz I, Kuzman I., Gripa – uvijek aktualna bolest (8).

Imunitet nakon cijepljenja nastupa za otprilike 2 – 3 tjedna. Učinkovitost cjepiva kreće se od 70 % do 90 % kod mlađih i odraslih, a kod starijih i kroničnih bolesnika je oko 50 % (3).

Prema preporukama Europskog vijeća, cilj je postići ciljnu stopu cijepljenja od 75 % kod starijih osoba te osoba s kroničnim bolestima. Hrvatski zavod za javno zdravstvo u sezoni influence 2017./2018. osigurao je 300.000 doza cjepiva. U Hrvatskoj se od gripe ne cijepi 94 % stanovništva (21).

## **1.9. Izvješće o sezoni influence 2017./2018. na sjevernoj hemisferi**

### **1.9.1. Sjeverna Amerika (Kanada i Sjedinjene Američke Države)**

Aktivnost influence počela je rasti sredinom studenoga 2017. godine te dosegula vrhunac krajem siječnja i početkom veljače 2018. godine. Aktivnost je počela padati krajem veljače, ali je ostala visoka sve do ožujka, što je duže nego u prethodnim sezonama. Influenca A(H3N2) virusi prevladavali su u Sjevernoj Americi tijekom cijele sezone, ali su i influenza B virusi, također, viđeni tijekom sezone i to u višim razinama u odnosu na tipično kruženje na kraju sezone. 85 % (SAD, Sjedinjene Američke Države) i 91 % (Kanada) tipiziranih influenza A virusa bilo je A(H3N2) podtipa. S druge strane, 89 % (SAD) i 96 % (Kanada) tipiziranih influenza B virusa bilo je B/Yamagata podtipa (23).

### **1.9.2. Europa**

Sezona influence započela je u 47. tjednu 2017. godine te završila u 18. tjednu 2018. godine. Influenca virusi kružili su u visokim koncentracijama između 51. tjedna 2017. godine te 13. tjedna 2018. godine (24).

U sjevernoj i jugozapadnoj Europi aktivnost influence počela je rasti sredinom prosinca i početkom siječnja, slično sezoni 2016./2017., ali ranije u odnosu na prethodnih pet sezona. Porast aktivnosti influence u istočnoj Europi bio je sporiji (otprilike šest tjedana) nego u ostalom dijelu Europe. Vrhunac aktivnosti u jugozapadnoj Europi bio je početkom siječnja, a sredinom veljače u sjevernoj Europi. U nekim zemljama istočne Europe (Bjelorusija, Latvija, Poljska, Ruska Federacija, Slovačka) influenza nije dosegula vrhunac sve do sredine ožujka. Za razliku od prethodnih sezona, u većini europskih zemalja influenza B virus bio je dominantan ili u jednakom omjeru s cirkulirajućim influenza A virusom. Iznimka su Bjelorusija, Kazahstan i Ruska Federacija gdje je influenza A virus bio dominantan

cirkulirajući virus. Zabilježeno je kruženje influenza A(H3N2) i A(H1N1)pdm09 virusa te influenza B/Yamagata virusa (23).

### **1.9.3. Sjeverna Afrika i zapadna Azija**

U većini zemalja (Alžir, Azerbajdžan, Cipar, Egipat, Irak, Iran, Jordan, Maroko, Tunis i Turska) porast aktivnosti influence zabilježen je krajem studenoga te početkom prosinca. Vrhunac aktivnosti postignut je krajem prosinca i početkom siječnja. U sjevernoj Africi (osobito u Alžiru, Egiptu i Tunisu) i zapadnoj Aziji (Irak, Jordan, Kuvajt, Oman, Katar i Turska) dominirao je influenza A(H1N1)pdm09 virus. U otprilike jednakim omjerima kružili su influenza A i B virusi u Armeniji, Cipru, Izraelu i Maroku. Od influenza B virusa većina je bila podtipa Yamagata (23).

### **1.9.4. Istočna Azija**

U istočnoj Aziji aktivnost influence počela je rasti u listopadu i studenom 2017. te vrhunac dosegla početkom 2018. godine. U ovoj su sezoni kružili influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) te influenza B virusi. Od otkrivenih influenza A virusa, influenza A(H3N2) prevladavala je u Japanu (57 %) i Republici Koreji (87 %) dok je influenza A(H1N1)pdm09 virus prevladavao u Kini (73 %) i Mongoliji (67 %). Od influenza B virusa prevladavao je onaj Yamagata podtipa. Međutim, tijekom ove sezone u početku je prevladavao influenza B virus, a kasnije influenza A(H1N1)pdm09 virus (23).

## **1.10. Izvješće o sezoni influence 2017./2018. na južnoj hemisferi**

### **1.10.1. Južna Amerika**

Sezona influence u Argentini, Paragvaju i Urugvaju započela je krajem lipnja i u srpnju te vrhunac dosegla kasnije u odnosu na sve prethodne sezone od 2010. godine. Čile je o sezoni gripe počelo izvješćivati nekoliko tjedana ranije (od sredine do kraja svibnja) s vrhuncem početkom kolovoza. Influenca A(H3N2) virus prevladavao je u Čileu i Paragvaju, a influenza A(H1N1)pdm09 virus u Argentini i Urugvaju. Influenca B virus kružio je tijekom sezone kroz sve četiri zemlje. Otkriveni influenza B virusi pripadali su Yamagata podtipu (25).

### **1.10.2. Južna Afrika**

Od prvog tjedna travnja 2018. godine Južna Afrika izvijestila je o sporadičnom otkrivanju influenza A(H1N1)pdm09 virusa. Sezona influence započela je u prvom tjednu svibnja (18. tjedan). Influenca A(H1N1)pdm09 virus postiže vrhunac krajem svibnja, a aktivnost mu počinje padati sredinom srpnja kada počinje rasti aktivnost influenza B virusa. Najviše je bio zastupljen influenza A(H1N1)pdm09 virus (58,5 %), zatim influenza B virus (38,9 %) dok je influenza A(H3N2) virus bio prisutan u 2 % slučajeva (25).

### **1.10.3. Australija**

U Australiji, aktivnost influence znatno je niža nego prethodnih godina. Sezona je počela postupno, s početkom rasta krajem srpnja te dosezanjem vrhunca početkom rujna. Početkom listopada aktivnost se polako vraćala početnim vrijednostima. U razdoblju od 1. siječnja do 7. rujna 2018. prevladavao je influenza A virus u 76 % slučajeva, od kojih 66 % A virusa nije bilo tipizirano, 7 % bilo je A(H1N1)pdm09 te 3 % A(H3N2) tipa. Influenca B virus činio je 37 % slučajeva u 2017. godini te 23 % u 2018. godini (25).

### **1.10.4. Novi Zeland**

Općenito, u sezoni 2017./2018., kasnije je uočena aktivnost influence nego u prethodnih pet sezona. Vrhunac aktivnosti influence javlja se krajem kolovoza 2018. godine. Virus influence A bio je zastupljen u 88,3 % slučajeva dok se virus influence B javio u 11,7 % slučajeva. Od influenza A virusa 81,6 % bilo je A(H1N1)pdm09 te 18,4 % A(H3N2) podtipa. Od influenza B virusa prevladavao je Yamagata podtip (94,8 %) dok je 5,2 % bilo Viktoria podtipa (25).



## **2. HIPOTEZA**

Pretpostavlja se da bolesnici oboljeli od influence u sezoni 2017./2018. imaju kliničke manifestacije i laboratorijske osobitosti bolesti karakteristične za influencu. Diferencijalno dijagnostički postupci koji uključuju bolesnikovu anamnezu, simptome bolesti i laboratorijske nalaze ključni su za postavljanje dijagnoze influence.

Influenca kod odraslih bolesnika (stariji od 65 godina i bolesnici s kroničnim bolestima) povezana je s povećanim rizikom pojave komplikacija, teškog oblika bolesti i smrtnosti.

### 3. CILJEVI

Cilj ovog istraživanja je prikazati kliničke manifestacije i laboratorijske osobitosti sezonske influence kod bolesnika u sezoni 2017./2018., pod utvrđenom dijagnozom influence te ukazati na specifične pokazatelje infekcije kojima bismo nedvojbeno mogli definirati dijagnozu bolesti.

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 kod 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 praćenih laboratorijskih pretraga od referentnih vrijednosti za pojedine dobne i spolne skupine.
5. Utvrditi povezanost praćenih pokazatelja, posebice laboratorijskih sa stupnjem i težinom bolesti, nastupom komplikacija te tipom influence.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija (26).

### 4.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici dobi  $\geq 18$  godina, oba spola, s laboratorijski potvrđenom dijagnozom influence, liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, u sezoni influence 2017./2018.

Iz istraživanja su isključeni oni bolesnici kojima prilikom prvog pregleda u Klinici nisu učinjene laboratorijske pretrage te oni koji imaju nepotpunu medicinsku dokumentaciju.

Podatci su prikupljeni za 302 bolesnika.

### 4.3. Metode

Iz povijesti bolesti prikupljeni su podatci o bolesnicima s laboratorijski potvrđenom dijagnozom influence u sezoni 2017./2018. te su analizirani i prikazani: dob i spol bolesnika, mjesec (kalendarski) obolijevanja, dan trajanja bolesti prilikom prvog pregleda, tip/podtip virusa, klinički simptomi bolesti, prisustvo kroničnih bolesti, komplikacije te vrijednosti sljedećih laboratorijskih pretraga: krvna slika (leukociti, DKS, trombociti), elektroliti (natrij, kalij, kloridi), glukoza, enzimi (aspartat – aminotransferaza (AST), alanin – aminotransferaza (ALT), gama – glutamiltransferaza (GGT), alkalna fosfataza (ALP), laktat – dehidrogenaza (LD)), fibrinogen, D – dimeri i C - reaktivni protein (CRP).

Prisutnost virusa influence u bolesnika laboratorijski je dokazana iz briseva analiziranih u laboratoriju Nacionalnog referentnog centra za gripu pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo RT-PCR metodom.

Pri izradi ovog rada poštivane su etičke norme, hrvatski zakoni te međunarodne konvencije. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Dobiveni podatci statistički su obrađeni.

#### **4.4. Statističke metode**

Od statističkih metoda korištene su mjere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijan ili mod) i mjere varijabilnosti (standardna devijacija ili raspon varijacije). Rezultati su prikazani tablično ili grafički. Testiranje razlika za rezultate koji su izraženi kao kontinuirane numeričke vrijednosti učinjeno je t-testom. Sve p-vrijednosti su dvostrane, razina statističke značajnosti je postavljena na 0,05. Statistička analiza obavljena je u programu Microsoft Office – Excel 2016 tablični kalkulator (Verzija 16.0.4849.1000, Microsoft, Washington, SAD).

## 5. REZULTATI

U istraživanje su uključena 302 bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence, liječena u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, u razdoblju od studenog 2017. do travnja 2018. godine.

Bolesnici su po dobi razvrstani u dvije skupine: 18 – 64 i 65 ≥ godina. Najmlađi bolesnici uključeni u istraživanje imali su 18 godina te su bolovali od influence tipa B, dok je najstariji bolesnik imao 95 godina te je bolovao od influence tipa A.

Najčešće dokazan tip virusa influence u sezoni 2017./2018. bio je tip B, koji je potvrđen kod 63,9 % bolesnika, a najčešći podtip B/Yamagata od kojeg je oboljelo ukupno 57,6 % bolesnika (Tablica 4.).

**Tablica 4. Učestalost pojedinih tipova i podtipova influence**

Tipizacija	Broj bolesnika	Udio (%)
<b>A</b>	<b>109</b>	<b>36,1 %</b>
H1N1/pdm09	49	16,2 %
H3N2	47	15,6 %
Nepoznato	13	4,3 %
<b>B</b>	<b>193</b>	<b>63,9 %</b>
Victoria	1	0,3 %
Yamagata	174	57,6 %
Nepoznato	18	6,0 %
<b>Ukupno</b>	<b>302</b>	<b>100,0 %</b>

Gledajući zastupljenost pojedinih podtipova unutar tipova influence, vidljivo je da su podtipovi A/H1N1/pdm09 i A/H3N2 podjednako zastupljeni unutar tipa A, dok je kod tipa B u čak 90,2 % slučajeva zastupljen podtip B/Yamagata (Tablica 5.).

**Tablica 5. Zastupljenost podtipova unutar tipova influence**

Influenca A			Influenca B		
Podtip	Broj bolesnika	Udio (%)	Podtip	Broj bolesnika	Udio (%)
H1N1/pdm09	49	45,0 %	Victoria	1	0,5 %
H3N2	47	43,1 %	Yamagata	174	90,2 %
Nepoznato	13	11,9 %	Nepoznato	18	9,3 %
<b>Ukupno</b>	<b>109</b>	<b>100,0 %</b>	<b>Ukupno</b>	<b>193</b>	<b>100,0 %</b>

Analizom je obuhvaćeno 132 muškarca te 170 žena. Među promatranim bolesnicima 197 ih je bilo mlađe od 65 godina, dok je njih 105 imalo navršenih 65 i više godina života (Tablica 6.).

**Tablica 6. Podjela bolesnika prema dobi i spolu**

Dobna skupina	Spol		Ukupno
	M	Ž	
<b>18 – 64</b>	81	116	197
<b>65 i više</b>	51	54	105
<b>Ukupno</b>	132	170	302

U obje dobne skupine prevladavala je infekcija influenza B/Yamagata virusom, od čega je 106 bolesnika bilo mladih od 65 godina te njih 68 starijih od 65 godina (Tablica 7.).

**Tablica 7. Učestalost broja bolesnika prema dobi i podtipu virusa influence**

Dobna skupina	Tipizacija			
	A/H1N1/pdm09	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
<b>18 – 64</b>	36	33	0	106
<b>65 i više</b>	13	14	1	68

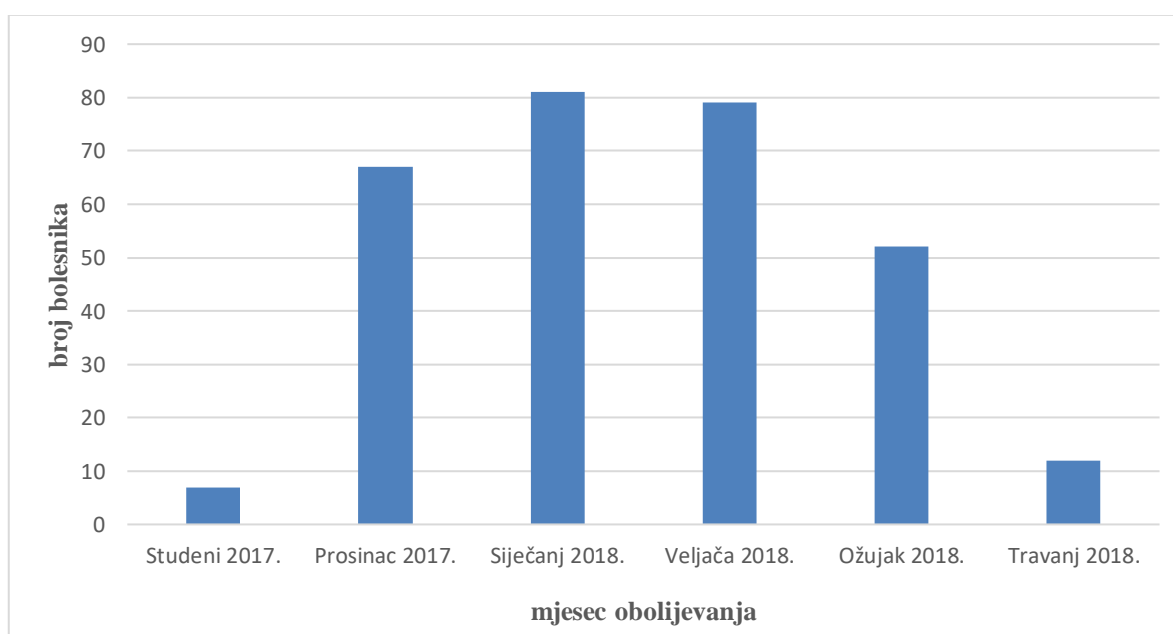
Prosječna starost bolesnika zaraženih influenza virusima bila je 54,7 godina, dok je prosječna starost bolesnika zaraženih B/Yamagata virusom bila 56,5 godina. Najmlađi bolesnik zaražen B/Yamagata podtipom virusa imao je 18, a najstariji 93 godine (Tablica 8.).

**Tablica 8. Analiza dobi bolesnika prema podtipu virusa influence**

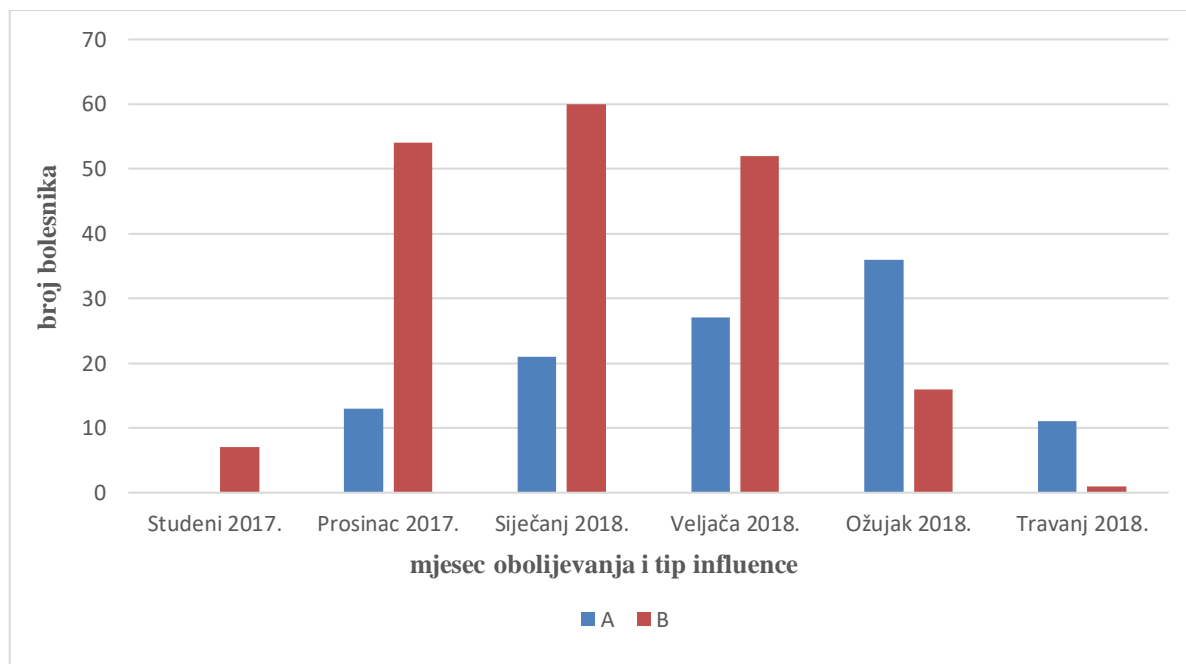
Dob	Tipizacija				
	A/H1N1/pdm09	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata	Svi
MIN	23	19	89	18	18
M	50,7	53,0	89,0	56,5	54,7
MAX	87	95	89	93	95

MIN – minimum, M – aritmetička sredina, MAX - maksimum

Iz dobivenih je podataka vidljivo je da je veći broj oboljelih bio između prosinca 2017. godine i ožujka 2018. godine (Slika 1.).

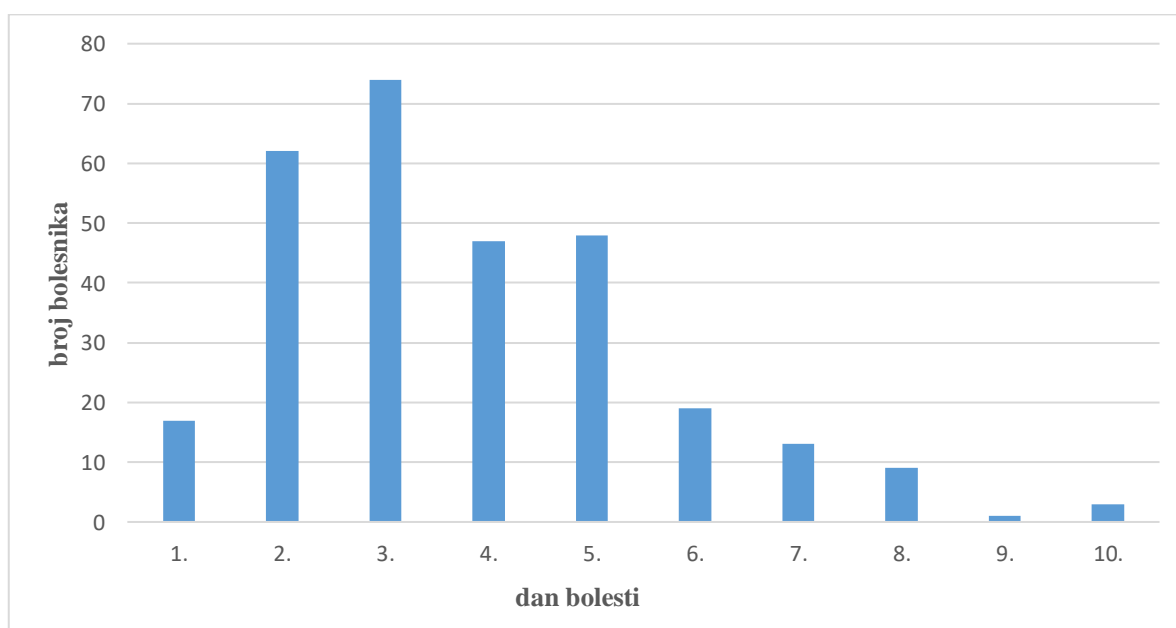
**Slika 1. Raspodjela broja bolesnika prema mjesecima obolijevanja**

Prema dobivenim podacima vidljivo je da su bolesnici oboljevali od infekcije influenza B virusom najčešće između prosinca i veljače, s najvećim brojem oboljelih u siječnju. Infekcija influenza A virusom najviše je oboljelih imala u ožujku 2018. godine (Slika 2.).



**Slika 2. Raspodjela broja bolesnika inficiranih influenza A i B virusom prema mjesecima obolijevanja**

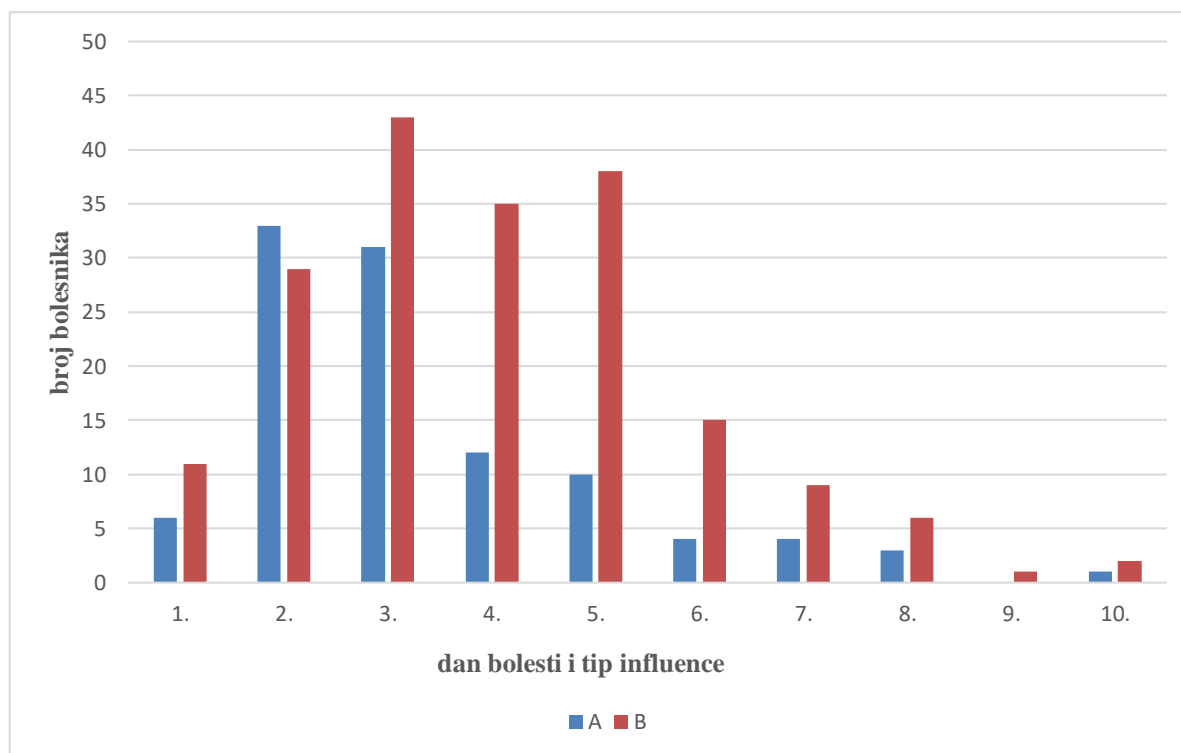
Temeljem dobivenih podataka vidljivo je da su se bolesnici inficirani influenza virusima najčešće javljali na prvi pregled između drugog i petog dana bolesti, s najvećim brojem javljanja trećega dana (Slika 3.).



**Slika 3. Raspodjela broja bolesnika prema danu bolesti prilikom prvog pregleda**



Gledajući raspodjelu broja bolesnika s obzirom na podtip virusa vidljivo je da kod infekcije influenza A virusom, bolesnici su se najčešće javljali na prvi pregled drugog i trećeg dana bolesti. Oni inficirani influenza B virusom najčešće su se javljali između trećeg i petog dana bolesti, s najvećim brojem javljanja trećeg dana (Slika 4.).



**Slika 4. Raspodjela broja bolesnika inficiranih influenza A i B virusom prema danu bolesti**

U devetnaest skupina razvrstani su simptomi koje su bolesnici s potvrđenom dijagnozom influence navodili prilikom pregleda. Iz dobivenih podataka utvrđeno je da su najčešći simptomi kašalj koji navodi 250 bolesnika te povišena tjelesna temperatura koju navodi 169 bolesnika, a slijede ih zimica i tresavica te umor i iscrpljenost (Tablica 9.).

Iz dobivenih rezultata vidljivo je da postoji veća učestalost broja simptoma influence u bolesnika mlađih od 65 godina u odnosu na one starije od 65. Također, prosječan broj simptoma po bolesniku veći je u žena nego u muškaraca. Stoga, možemo zaključiti da postoji statistički značajna razlika u prosječnom broju simptoma po bolesniku između bolesnika mlađih od 65 i onih starijih od 65 godina, ali se ta statistički značajna razlika ne odnosi na spol bolesnika (Tablica 10.).

Najučestaliji simptomi u B/Yamagata virusu bili su kašalj i povišena tjelesna temperatura, a isti simptomi su najučestaliji i za ostale podtipove influence. Uočena je statistički značajna razlika u prosječnom broju simptoma po bolesniku u odnosu na tip virusa. Prosječni broj simptoma po bolesniku u bolesnika zaraženih influencom tipa A veći je nego u bolesnika oboljelih od tipa B (Tablica 11.).

**Tablica 9. Učestalost simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence**

<b>Simptomi</b>	<b>Broj bolesnika</b>	<b>Udio(%)</b>
Glavobolja	99	32,8 %
Mučnina	37	12,3 %
Povraćanje	64	21,2 %
Mialgija	128	42,4 %
Artralgija	121	40,1 %
Zimica i tresavica	147	48,7 %
Umor i iscrpljenost	135	44,7 %
Grlobolja	59	19,5 %
Kašalj	250	82,8 %
Kihanje	5	1,7 %
Začepljenost nosa	2	0,7 %
Sekrecija iz nosa	120	39,7 %
Hiperemija ždrijela	58	19,2 %
Bljedoća kože	23	7,6 %
Edem udova	15	5,0 %
Slab apetit	60	19,9 %
Dehidracija	74	24,5 %
Smetnje mokrenja	32	10,6 %
Febrilitet	169	56,0 %

**Tablica 10. Učestalost simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence s obzirom na dob i spol**

Simptomi	Dob		Spol	
	18 - 64	65 i više	M	Ž
Glavobolja	78	21	35	64
Mučnina	29	8	11	26
Povraćanje	46	18	21	43
Mialgija	94	34	46	82
Artralgija	90	31	46	75
Zimica i tresavica	107	40	64	83
Umor i iscrpljenost	92	43	54	81
Grlobolja	47	12	24	35
Kašalj	160	90	110	140
Kihanje	4	1	2	3
Začepljenost nosa	1	1	0	2
Sekrecija iz nosa	81	39	58	62
Hiperemija ždrijela	45	13	29	29
Bljedoća kože	10	13	9	14
Edem udova	4	11	7	8
Slab apetit	37	23	27	33
Dehidracija	42	32	36	38
Smetnje mokrenja	121	55	73	103
Febrilitet	113	56	78	91
M broja simptoma po bolesniku	5,52	4,76	5,06	5,41
STD simptoma po bolesniku	2,54	2,22	2,50	2,42
p-vrijednost*	0,0083		0,2232	

\*t-test; M – aritmetička sredina, STD – standardna devijacija

**Tablica 11. Učestalost simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence s obzirom na podtip virusa**

Simptomi	Tipizacija			
	A/H1N1/pdm09	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
Glavobolja	22	15	0	50
Mučnina	5	7	0	24
Povraćanje	15	14	0	33
Mialgija	29	14	1	72
Artralgija	31	15	0	63
Zimica i tresavica	28	22	1	82
Umor i iscrpljenost	29	22	1	70
Grlobolja	11	8	0	37
Kašalj	34	36	1	152
Kihanje	3	0	0	2
Začepljenost nosa	0	0	0	2
Sekrecija iz nosa	22	12	1	77
Hiperemija ždrijela	12	9	0	31
Bljedoća kože	8	3	0	12
Edem udova	2	1	0	11
Slab apetit	13	7	0	34
Dehidracija	15	13	0	40
Mokrenje	4	4	0	11
Febrilitet	29	32	1	92
<b>Tip influence</b>	<b>A</b>		<b>B</b>	
Broj bolesnika	95		173	
M broja simptoma/bolesniku	5,75		5,21	
STD simptoma/bolesniku	2,26		2,45	
p-vrijednost*	0,018			

\*t-test; M – aritmetička sredina, STD – standardna devijacija

*Napomena: uzimani su u obzir samo pacijenti za koje je bio poznat podtip influence.*

Prosječne tjelesne temperature kod svih podtipova bile su iznad 38 °C. Najveće temperaturne razlike unutar pojedinih podtipova dokazane su kod bolesnika zaraženih B/Yamagata virusom, kod kojih su ujedno izmjerene maksimalna i minimalna tjelesna temperatura. Najveće prosječno odstupanje od prosječne tjelesne temperature prisutno je u bolesnika zaraženih A/H1N1/pdm09 virusom te iznosi 1,1 °C (Tablica 12.).

**Tablica 12. Prikaz tjelesne temperature u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na podtip virusa**

°C	Tipizacija			
	A/H1N1/pdm09	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
<b>M</b>	38,2	38,6	39,0	38,2
<b>MIN</b>	36,0	36,8	39,0	35,5
<b>MAX</b>	40,1	40,4	39,0	40,9
<b>MED</b>	38,2	38,6	39,0	38,0
<b>STD</b>	1,1	1,0	0,0	1,0

M – aritmetička sredina, MIN – minimum, MAX – maksimum, MED – medijan, STD – standardna devijacija

Prema dobivenim podacima prosječan broj leukocita u bolesnika mlađih od 65 godina iznosio je  $7,66 \times 10^9/L$ . Vrijednosti unutar referentnog intervala imalo je 69 % bolesnika. U bolesnika starijih od 65 prosječan broj leukocita bio je  $7,73 \times 10^9/L$ ., a 68,9 % bolesnika bilo je unutar referentnog intervala. Bolesnici mlađi od 65 godina imali su prosječan broj trombocita  $180,4 \times 10^9/L$ , a njih 69 % bilo je unutar referentnog intervala. Prosječan broj trombocita u osoba starijih od 65 godina iznosio je  $172,9 \times 10^9/L$ ., a njih manje od 50 % bilo je unutar referentnog intervala. Sukladno tome, ne postoji statistički značajna razlika između broja leukocita i trombocita u odnosu na dob bolesnika (Tablica 13.).

Iz dobivenih podataka vidljivo je da je prosječan broj leukocita u muškaraca iznosio  $8,19 \times 10^9/L$ ., a u žena  $7,29 \times 10^9/L$ . Više od 60 % bolesnika muškog i ženskog spola kretalo se unutar referentnog intervala. Prosječan broj trombocita u muškaraca iznosio je  $171,1 \times 10^9/L$ , a u žena  $183,1 \times 10^9/L$ . Više od 50 % bolesnika oba spola bilo je unutar referentnog intervala.

Prema tome, ne postoji statistički značajna razlika u odstupanju broja leukocita i trombocita prema spolu bolesnika (Tablica 14.).

**Tablica 13. Prikaz odstupanja vrijednosti laboratorijskih pretraga (leukocita i trombocita) od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na dob**

<b>Leukociti</b>	<b>Dob</b>	<b>18 - 64</b>	<b>65 i više</b>
	Broj bolesnika	197	103
	M	7,66	7,73
	MIN	1,8	2,1
	MAX	30	20,8
	Snižene vrijednosti	16 (8,1 %)	7 (6,8 %)
	Referentni interval	136 (69,0 %)	71 (68,9 %)
	Povišene vrijednosti	45 (22,8 %)	25 (24,3 %)
	STD	4,42	3,41
	p-vrijednost*	0,8795	
<b>Trombociti</b>	<b>Dob</b>	<b>18 - 64</b>	<b>65 i više</b>
	Broj bolesnika	197	103
	M	180,43	172,94
	MIN	53	41
	MAX	432	452
	Snižene vrijednosti	60 (30,5 %)	51 (49,5 %)
	Referentni interval	136 (69,0 %)	50 (48,5 %)
	Povišene vrijednosti	1 (0,5 %)	2 (1,9 %)
	STD	53,37	71,69
	p-vrijednost*	0,3527	

\*t-test; M – aritmetička sredina, MIN – minimum, MAX – maksimum, STD – standardna devijacija

**Tablica 14. Prikaz odstupanja vrijednosti laboratorijskih pretraga (leukocita i trombocita) od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na spol**

<b>Leukociti</b>	<b>Spol</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>
	Broj bolesnika	131	169
	M	8,19	7,29
	MIN	1,8	1,8
	MAX	30	27,1
	Snižene vrijednosti	8 (6,1 %)	15 (8,9 %)
	Referentni interval	89 (67,9 %)	118 (69,8 %)
	Povišene vrijednosti	34 (26,0 %)	36 (21,3 %)
	STD	4,37	3,83
	p-vrijednost*	0,0643	
<b>Trombociti</b>	<b>Spol</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>
	Broj bolesnika	131	169
	M	171,09	183,11
	MIN	41	66
	MAX	432	452
	Snižene vrijednosti	54 (41,2 %)	57 (33,7 %)
	Referentni interval	76 (58,0 %)	110 (65,1 %)
	Povišene vrijednosti	1 (0,8 %)	2 (1,2 %)
	STD	60,26	59,94
	p-vrijednost*	0,0883	

\*t-test; M – aritmetička sredina, MIN – minimum, MAX – maksimum,  
STD – standardna devijacija

Prema dobivenim podacima može se zaključiti da je prosječan broj leukocita u bolesnika inficiranih influenza A virusom  $8,32 \times 10^9/L$ , a u bolesnika inficiranih influenza B virusom  $7,32 \times 10^9/L$ . Prosječan broj trombocita u bolesnika inficiranih influenza A virusom iznosi  $186,7 \times 10^9/L$ , a u inficiranih influenza B virusom  $172,8 \times 10^9/L$ . Prema tome, ne postoji statistički značajna razlika u odstupanju broja leukocita i trombocita prema tipovima virusa influence (Tablica 15.).

**Tablica 15. Prikaz odstupanja vrijednosti laboratorijskih pretraga (leukocita i trombocita) od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na tip virusa**

<b>Leukociti</b>	<b>Tipizacija</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
	Broj bolesnika	109	191
	M	8,32	7,32
	MIN	2,1	1,8
	MAX	30	27,1
	Snižene vrijednosti	10 (9,2 %)	13 (6,8 %)
	Referentni interval	66 (60,5 %)	141 (73,8 %)
	Povišene vrijednosti	33 (30,3 %)	37 (19,4 %)
	STD	4,63	3,72
	p-vrijednost*	0,0565	
<b>Trombociti</b>	<b>Tipizacija</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
	Broj bolesnika	109	191
	M	186,67	172,83
	MIN	76	41
	MAX	452	432
	Snižene vrijednosti	35 (32,1 %)	76 (39,8 %)
	Referentni interval	72 (66,1 %)	114 (59,7 %)
	Povišene vrijednosti	2 (1,8 %)	1 (0,5 %)
	STD	66,76	55,80
	p-vrijednost*	0,07	

\*t-test; M – aritmetička sredina, MIN – minimum, MAX – maksimum, STD – standardna devijacija

U bolesnika muškog i ženskog spola u obje dobne skupine te sa infekcijom influenza A i B virusom vidljiv je porast broj neutrofilnih granulocita, smanjen broj limfocita te normalne vrijednosti monocita, eozinofilnih i bazofilnih granulocita (Tablica 16.).



**Tablica 16. Prikaz odstupanja vrijednosti diferencijalne krvne slike (neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita, eozinofilnih granulocita, bazofilnih granulocita) od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na dob i spol bolesnika te tip virusa**

Diferencijalna krvna slika		Spol		Dob		Tip	
		M	Ž	18 - 64	65 i više	A	B
Broj bolesnika		129	168	194	103	108	189
<b>Neutro</b>	M	71,2	69,8	70,4	70,4	71,4	69,8
	MIN	20,2	29,5	29,5	20,2	20,2	29,5
	MAX	95,3	96,4	94,6	96,4	95,3	96,4
	Sniženo (%)	6 (4,7)	10 (6,0)	9 (4,6)	7 (6,8)	7 (6,5)	9 (4,8)
	U normali (%)	56 (43,4)	71 (42,3)	83 (42,8)	44 (42,7)	37 (34,3)	90 (47,6)
	Povišeno (%)	67 (51,9)	87 (51,8)	102 (52,6)	52 (50,5)	64 (59,3)	90 (47,6)
<b>Limfo</b>	M	17,1	18,7	17,9	18,2	17,4	18,4
	MIN	2	2,5	2,5	2	2	2,5
	MAX	73,8	55,4	55,4	73,8	73,8	55,4
	Sniženo (%)	91 (70,5)	108 (64,3)	132 (68,0)	67 (65,0)	78 (72,2)	121 (64,0)
	U normali (%)	33 (25,6)	56 (33,3)	57 (29,4)	32 (31,1)	28 (25,9)	61 (32,3)
	Povišeno (%)	5 (3,9)	4 (2,4)	5 (2,6)	4 (3,9)	2 (1,9)	7 (3,7)
<b>Mono</b>	M	10,6	10,0	10,3	10,3	10,0	10,4
	MIN	1,3	0,6	1	0,6	1,2	0,6
	MAX	35	21,6	35	21,3	20,4	35
	Sniženo (%)	1 (0,8)	4 (2,4)	4 (2,1)	1 (1,0)	2 (1,9)	3 (1,6)
	U normali (%)	81 (62,8)	107 (63,7)	123 (63,4)	65 (63,1)	69 (63,9)	119 (63)
	Povišeno (%)	47 (36,4)	57 (33,9)	67 (34,5)	37 (35,9)	37 (34,3)	67 (35,4)
<b>Eozino</b>	M	0,7	0,9	1,0	0,6	0,7	0,9
	MIN	0	0	0	0	0	0
	MAX	5,6	39,8	39,8	4,6	4,4	39,8
	Sniženo (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	U normali (%)	129 (100)	167 (99,4)	193 (99,5)	103 (100)	108 (100)	188 (99,5)
	Povišeno (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
<b>Bazo</b>	M	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5
	MIN	0	0	0	0	0	0
	MAX	4	2,3	4	2,2	3,6	4
	Sniženo (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	U normali (%)	122 (94,6)	162 (96,4)	183 (94,3)	101 (98,1)	101 (93,5)	183 (96,8)
	Povišeno (%)	7 (5,4)	6 (3,6)	11 (5,7)	2 (1,9)	7 (6,5)	6 (3,2)

M – aritmetička sredina, MIN – minimum, MAX – maksimum

Odstupanje vrijednosti natrija i klorida od referentnih vrijednosti za bolesnike oba spola i obje dobne skupine kreće se između 30 – 40 %, dok je to odstupanje za kalij između 46 – 62 % (Tablica 17.). Podaci o elektrolitima evidentirani su za 199 bolesnika.

**Tablica 17. Prikaz odstupanja vrijednosti elektrolita (natrij, kalij, kloridi) od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na spol i dob**

Elektroliti		Spol		Dob	
		M	Ž	18 - 64	65 i više
Broj bolesnika		95	104	111	88
<b>Natrij</b>	M	137,2	137,2	137,2	137,1
	Izvan referentnih vrijednosti	35,8 %	38,5 %	35,1 %	39,8 %
<b>Kalij</b>	M	3,9	3,7	3,8	3,8
	Izvan referentnih vrijednosti	49,5 %	60,6 %	62,2 %	46,6 %
<b>Kloridi</b>	M	97,6	98,3	98,3	97,5
	Izvan referentnih vrijednosti	31,6 %	33,7 %	30,6 %	35,2 %

M – aritmetička sredina

Vrijednosti glukoze unutar referentnog intervala imalo je 48,7 % bolesnika, njih 2,6 % ispod, a 48,7 % iznad vrijednosti intervala (Tablica 18.). Podaci o glukozi evidentirani su za 191 bolesnika.

**Tablica 18. Prikaz odstupanja vrijednosti glukoze od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na spol i dob**

Glukoza		Spol		Dob	
		M	Ž	18 - 64	65 i više
	<b>Ukupno</b>				
Snižene vrijednosti (aps)	5	2	3	3	2
Snižene vrijednosti (rel)	2,6 %	1,0 %	1,6 %	1,6 %	1,0 %
Referentni interval (aps)	93	37	56	61	32
Referentni interval (rel)	48,7 %	19,4 %	29,3 %	31,9 %	16,8 %
Povišene vrijednosti (aps)	93	52	41	41	52
Povišene vrijednosti (rel)	48,7 %	27,2 %	21,5 %	21,5 %	27,2 %

aps – apsolutno, rel - relativno

Podaci o laboratorijskom određivanju enzima (AST, ALT, GGT, ALP, LD) evidentirani su za 169 bolesnika. Iz dobivenih podataka može se zaključiti da se najveći broj bolesnika oba spola nalazi unutar referentnog intervala pri određivanju ALT enzima, dok je najmanji broj vezan za određivanje ALP – a (Tablica 19.).

**Tablica 19. Prikaz odstupanja vrijednosti enzima od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na spol**

Enzimi		Spol	
		M	Ž
	Broj bolesnika	83	86
AST	M	59,52	42,69
	Snižene vrijednosti	0	0
	Referentni interval	55	53
	Povišene vrijednosti	28	33
ALT	M	41,49	32,35
	Snižene vrijednosti	6	7
	Referentni interval	67	65
	Povišene vrijednosti	10	14
GGT	M	57,12	33,17
	Snižene vrijednosti	1	2
	Referentni interval	58	62
	Povišene vrijednosti	24	22
ALP	M	70,40	69,87
	Snižene vrijednosti	38	45
	Referentni interval	41	38
	Povišene vrijednosti	4	3
LD	M	241,47	226,63
	Referentni interval	62	60
	Povišene vrijednosti	21	26

M – aritmetička sredina

Najveća odstupanja vrijednosti enzima od referentnih vrijednosti u bolesnika obje dobne skupine vidljiva su kod AST – a i ALT – a, najmanje kod određivanja GGT – a (Tablica 20.)

**Tablica 20. Prikaz odstupanja vrijednosti enzima od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na dob**

Enzimi		Dob	
		18 - 64	65 i više
	Broj bolesnika	90	79
<b>AST</b>	M	62,97	37,27
	Mod	23	22
	MED	25	30
<b>ALT</b>	M	46,99	25,28
	Mod	15	16
	MED	21,5	21
<b>GGT</b>	M	45,82	43,92
	Mod	16	17
	MED	25,5	24
<b>ALP</b>	M	67,96	72,61
	Mod	60	54
	MED	61	63
<b>LD</b>	M	242,03	224,67
	Mod	212	174
	MED	192,5	216

M – aritmetička sredina, Mod – najčešća vrijednost, MED - medijan

Analizom dobivenih podataka može se uočiti da su vrijednosti CRP – a povišene u oba spola, obje dobne skupine te kod infekcija influenza A i B virusom (Tablica 21.). Podaci o CRP – u evidentirani su za 221 bolesnika.

Prosječna vrijednost fibrinogena veća je u muškaraca nego u žena, i to posebice u starijih od 65 godina u odnosu na one mlađe. Prosječna vrijednost D – dimera veća je u žena u odnosu na muškarce, posebice u onih mlađih od 65 godina (Tablica 22.). U povijestima bolesti, vrijednosti za fibrinogen evidentirane su za 82 bolesnika te D – dimera za 105 bolesnika.

**Tablica 21. Prikaz odstupanja vrijednosti C – reaktivnog proteina od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na spol i dob bolesnika te tip virusa**

Specifični proteini		Spol		Dob		Tip	
		M	Ž	18 - 64	65 i više	A	B
<b>CRP</b>	Broj bolesnika	101	120	134	87	83	138
	M	84,61	64,57	70,27	79,06	85,07	66,91
	Mod	97,50	8,80	25,90	17,10	18,10	8,80
	MED	58,60	28,30	37,70	58,60	62,00	33,45
	IRV (%)	99,0 %	99,2 %	99,3 %	100,0 %	97,6 %	99,3 %

M – aritmetička sredina, Mod – najčešća vrijednost, MED – medijan, IRV – izvan referentnih vrijednosti

**Tablica 22. Prikaz odstupanja vrijednosti fibrinogena i D-dimera od referentnog intervala u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence u odnosu na spoli dob**

Koagulacijske pretrage		Spol		Dob	
		M	Ž	18 - 64	65 i više
<b>Fibrinogen</b>	Broj bolesnika	46	36	37	45
	M	5,25	4,90	5,03	5,15
	Mod	4,60	5,20	4,60	5,20
	MED	4,80	4,85	4,80	4,90
	IRV (%)	91,3 %	91,7 %	91,9 %	91,1 %
<b>D – dimeri</b>	Broj bolesnika	56	49	47	58
	M	2,22	2,35	2,44	2,15
	Mod	0,88	0,56	0,56	0,58
	MED	1,11	1,66	0,90	1,52
	IRV (%)	80,4 %	85,7 %	80,9 %	84,5 %

M – aritmetička sredina, Mod – najčešća vrijednost, MED – medijan, IRV – izvan referentnih vrijednosti

Analizom dobivenih podataka vidljivo je da je u većine bolesnika prisutna neka od kroničnih bolesti. B/Yamagata virus bio je najviše zastupljen i u bolesnika sa kroničnim bolestima i u bolesnika bez kroničnih bolesti (Tablica 23.). Ne postoji statistički značajna razlika u prosječnom broju komplikacija i simptoma u bolesnika sa i bez dijagnosticiranih kroničnih bolesti (Tablica 24.).

**Tablica 23. Raspodjela bolesnika sa ili bez kroničnih bolesti u odnosu na podtip virusa**

Kronične bolesti	Tipizacija			
	A/H1N1/pdm09	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
Ne	19	16	0	48
Da	30	31	1	126

**Tablica 24. Utjecaj kroničnih bolesti na broj komplikacija i simptome u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence**

Kronična bolest	Broj bolesnika	Komplikacije				Simptomi			
		M	Mod	MED	STD	M	Mod	MED	STD
Ne	92	0,4783	0	0	0,8184	5,1304	4	5	2,5601
Da	210	0,5667	0	0	0,8738	5,3095	6	5	2,4149
<b>Značajnost</b>		p-vrijednost* = 0,3997				p-vrijednost* = 0,5706			

\*t-test; M – aritmetička sredina, Mod – najčešća vrijednost, MED – medijan, STD – standardna devijacija

Iz dobivenih podataka može se uočiti da je udio bolesnika s pneumonijom podjednak kod infekcije influenza A virusom kao i kod infekcije influenza B virusom (Tablica 25.).

**Tablica 25. Zastupljenost bolesnika s komplikacijom pneumonije u odnosu na tip virusa**

Pneumonija	Tipizacija	
	A	B
Ne	79	142
Da	30	51
<b>Udio bolesnika s pneumonijom</b>	27,5 %	26,4 %

Najveći udio bolesnika s pneumonijom vidljiv je kod A/H1N1/ pdm09 virusa i iznosi 30,6 %. Slijede ga B/Yamagata sa 26,4 % te A/H3N2 sa 21,3 %. B/Victoria virus ne nalazi se u udjelu bolesnika s pneumonijom s obzirom da je od nje obolio samo jedan bolesnik kod kojeg nije došlo do razvoja pneumonije (Tablica 26.).

**Tablica 26. Zastupljenost bolesnika s komplikacijom pneumonije u odnosu na podtip virusa**

Pneumonija	Tipizacija			
	A/H1N1/pdm09	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
Ne	34	37	1	128
Da	15	10	0	46
<b>Udio bolesnika s pneumonijom</b>	30,6 %	21,3 %	0,0 %	26,4 %

## 6. RASPRAVA

U istraživanje su uključena 302 bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence, liječena u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, u razdoblju od studenog 2017. do travnja 2018. godine.

Najčešće dokazan tip virusa influence u sezoni 2017./2018. bio je tip B, koji je potvrđen u 63,9 % bolesnika, a slijedi ga tip A koji je potvrđen u 36,1 % bolesnika. U B tipu virusa najzastupljeniji je bio B/Yamagata (57,6 %), slijedi B/Victoria (0,3 %) dok je 6 % nepoznatog podtipa. Što se tiče A virusa, 6,1 % odnosi se na A/H1N1/pdm09, 15,6 % na A/H3N2, a 4,3 % nepoznatog je podtipa. Gledajući zastupljenost pojedinih podtipova unutar tipova influence, vidljivo je da podtip A/H1N1/pdm09 obuhvaća 45 % slučajeva, A/H3N2 43,1 %, a nepoznati podtip 11,9 % slučajeva. Kod tipa B u čak 90,2 % slučajeva zastupljen je podtip B/Yamagata dok je B/Victoria prisutan u 0,5 % slučajeva, a 9,3 % obuhvaćaju slučajevi nepoznatog podtipa.

Analizom su obuhvaćena 132 (43,7 %) muškarca od kojih je njih 81 (26,8 %) mlađe od 65 godina, a njih 51 (16,9 %) starije od 65. U istraživanje je uključeno 170 (56,3 %) žena, od kojih je 116 (38,4 %) mlađih od 65 godina, a 54 (17,9 %) ih je starijih od 65.

U obje dobne skupine prevladavala je infekcija influenza B/Yamagata virusom. U bolesnika mlađih od 65 godina B/Yamagata virus obuhvaćao je 106 bolesnika, A/H1N1/pdm09 njih 36, A/H3N2 33 bolesnika dok B/Victoria nije bio prisutan ni kod jednog bolesnika. U bolesnika starijih od 65 godina virus B/Yamagata dokazan je u njih 68, A/H3N2 u 14, A/H1N1/pdm09 u 13, a B/Victoria samo u jednog bolesnika.

Prosječna dob bolesnika zaraženih influenza virusima bila je 54,7 godina. Za A/H1N1/pdm09 ta je vrijednost iznosila 50,7 godina, za A/H3N2 53 godine, za B/Yamagata 56,5 godina te za B/Victoria 89 godina. Najmlađi bolesnik zaražen B/Yamagata virusom imao je 18, a najstariji 93 godine.

Prema istraživanju provedenom u Švicarskoj, virusom influence tipa B bilo je zaraženo 70,5 % bolesnika dok je njih 29,5 % bilo zaraženo tipom A. Od onih zaraženih virusom tipa B u 93,2 % bolesnika utvrđen je B/Yamagata virus (27).



Također, istraživanjem provedenim u Švedskoj prikazano je da je u sezoni 2017./2018. prevladavao B/Yamagata virus, i to u 76,9 % slučajeva, dok je influenza A virus bio prisutan kod 23,1 % bolesnika. Prosječna starost bolesnika inficiranih influenza virusima iznosila je 68 godina, onih inficiranih B/Yamagata virusom 67 godina, a influenza A virusom 70 godina. Sezona je obuhvatila 52 % žena i 48 % muškaraca (28). U istoj sezoni, 2017./2018., u Danskoj je u 69 % slučajeva prevladavao B/Yamagata virus, a prosječna dob bolesnika inficiranog B/Yamagata virusom iznosila je 52 godine (29). Za razliku od podataka iz europskih država, u istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama dokazano je da je u 71,2 % slučajeva prevladavao influenza A virus, od kojeg 84,9 % A/H3N2 (30).

Prema analiziranim podacima, sezona influence 2017./2018. u Hrvatskoj započela je infekcijom influenza B virusom kod koje se nagli porast broja oboljelih javlja u prosincu 2017. godine, vrhunac doseže u siječnju 2018. te kod velikog broja bolesnika traje do ožujka 2018. godine. Infekcija influenza A virusom započinje u prosincu 2017. godine nakon čega postupno raste sve do ožujka kada doseže svoj vrhunac. Prema dostupnim podacima (31), sezona je trajala od 46. tjedna 2017. godine pa sve do 18. tjedna 2018. godine. Vidljivo je da se infekcija influenza A virusom javlja nešto kasnije u odnosu na infekciju influenza B virusom u promatranoj sezoni. S obzirom na infekciju influenza A virusom, bolesnici su se najčešće na prvi pregled u Kliniku javljali drugog ili trećeg dana bolesti. Oni inficirani influenza B virusom najčešće su se javljali na prvi pregled između trećeg i petog dana bolesti, s najvećim brojem javljanja trećeg dana.

Prema istraživanju provedenom u Švicarskoj sezona influence započela je 47. tjedan 2017. godine te trajala do 16. tjedna 2018. godine. Broj oboljelih naglo se povećao u 50. tjednu 2017. godine, a vrhunac dosegnuo u 2. tjednu 2018. godine. B/Yamagata virus bio je dominantan od početka sezone pa sve do 8. tjedna 2018. godine. Nakon 8. tjedna dominantan postaje virus A, pretežito H1N1/pdm09 virus. Najveći broj pacijenata javio se trećeg dana bolesti (27). Iz istraživanja provedenog u Švedskoj, sezona influence 2017./2018. započela je 49. tjedan 2017. godine (početak prosinca) influenza B virusom, vrhunac dosegнула u 7. tjednu 2018. godine, trajala 21 tjedan te završila 17. tjedan 2018. godine (28).

U kliničkoj slici influence izraženi su opći simptomi. U devetnaest skupina razvrstani su simptomi koje su bolesnici s potvrđenom dijagnozom influence navodili prilikom prvog pregleda u Klinici. Iz dobivenih podataka može se zaključiti da su najučestaliji simptomi

kašalj koji se javlja u 250 bolesnika te povišena tjelesna temperatura koja se javlja u 169 bolesnika. Kašalj čini ukupni udio kod 82,8 % bolesnika, a povišena tjelesna temperatura kod 56 % bolesnika inficiranih influenza virusima. Iz dobivenih rezultata vidljivo je da postoji veća učestalost broja simptoma influence u bolesnika mlađih od 65 godina u odnosu na one starije od 65. Taj broj iznosi 5,52 za bolesnike mlađe od 65 godina te 4,76 za one starije od 65 godina. Također, prosječan broj simptoma po bolesniku nešto je veći u žena nego u muškaraca i iznosi 5,41 za žene i 5,06 za muškarce, ali nije utvrđena statistički značajna razlika. Rezultatima je utvrđeno da su kašalj i povišena tjelesna temperatura najučestaliji simptomi kod infekcije B/Yamagata virusom, a slijede ih zimica i tresavica te sekrecija iz nosa i mialgije. Osim toga, uočena je statistički značajna razlika u prosječnom broju simptoma po bolesniku u odnosu na tip virusa. Prosječni broj simptoma po bolesniku u bolesnika zaraženih influencom tipa A veći je nego u bolesnika oboljelih od tipa B.

Rezultati istraživanja (16) provedenog u istoj ustanovi za sezonu 2016./2017., također, navode kašalj i povišenu tjelesnu temperaturu kao jedne od najučestalijih simptoma, ali ih slijede glavobolja, sekrecija iz nosa te zimice i tresavice. U istome radu je navedeno da su ženske osobe (4,32) prosječno imale veći broj simptoma u odnosu na muške (3,86).

U sezoni 2017./2018. u Švedskoj, najučestaliji simptomi bili su povišena tjelesna temperatura, grlobolja i kašalj (32). U Švicarskoj je najzastupljeniji simptom bio kašalj, a slijede ga povišena tjelesna temperatura (viša od 38 °C), glavobolja te mialgija (27).

Najveće temperaturne razlike unutar pojedinih podtipova dokazane su kod bolesnika zaraženih B/Yamagata virusom, kod kojih su ujedno izmjerene maksimalna (40,9 °C) i minimalna (35,5 °C) tjelesna temperatura. Bolesnici oboljeli od A/H1N1/pdm09 i B/Yamagata virusa imali su prosječnu tjelesnu temperaturu 38,2 °C, a slijede ih A/H3N2 s 38,6 °C te B/Victoria s 39 °C.

U radu vezanom za influencu u sezoni 2016./2017. (16), utvrđeno je da su najveće temperaturne razlike unutar pojedinih podtipova dokazane u bolesnika zaraženih A/H1N1/pdm09 i A/H3N2 virusom. Minimalna (36,6 °C) i maksimalna (41 °C) tjelesna temperatura izmjerene su kod A/H3N2 virusa. Najviša prosječna tjelesna temperatura zabilježena je kod A/H3N2 i A/H1N17pdm09 virusa te je iznosila 38,9 °C, a slijede ih B/Victoria s 38,6 °C i B/Yamagata s 38,4 °C.

Prema dobivenim podacima prosječan broj leukocita u bolesnika mlađih od 65 godina iznosio je  $7,66 \times 10^9/L$ , a u bolesnika starijih od 65 godina  $7,73 \times 10^9/L$ . Najmanji izmjereni broj leukocita u osoba mlađih od 65 bio je  $1,8 \times 10^9/L$ , a najveći  $30,0 \times 10^9/L$ . U bolesnika starijih od 65 godina najmanji broj leukocita iznosio je  $2,1 \times 10^9/L$ , a najveći  $20,8 \times 10^9/L$ . U obje dobne skupine 69 % bolesnika nalazilo se unutar referentnog intervala, njih oko 8 % ispod, a oko 23 % iznad vrijednosti referentnog intervala. Prosječan broj trombocita u osoba mlađih od 65 godina iznosio je  $180,4 \times 10^9/L$ , najmanji izmjereni broj  $53 \times 10^9/L$ , a najveći  $432 \times 10^9/L$ . Vrijednosti unutar referentnog intervala nalaze se u 69 % bolesnika dok je njih 30,5 % bilo ispod, a 0,5 % iznad vrijednosti referentnog intervala. Bolesnici stariji od 65 godina imali su prosječan broj trombocita  $172,9 \times 10^9/L$ , najmanji izmjereni broj bio je  $41 \times 10^9/L$ , a najveći  $452 \times 10^9/L$ . Unutar referentnog intervala nalazilo se 48,5 % bolesnika dok je njih 49,5 % bilo ispod, a 1,9 % iznad vrijednosti referentnog intervala. Sukladno tome, ne postoji statistički značajna razlika između broja leukocita i trombocita u odnosu na dob bolesnika.

Iz dobivenih podataka vidljivo je da prosječan broj leukocita u muškaraca iznosi  $8,2 \times 10^9/L$ , a kod žena  $7,3 \times 10^9/L$ . Najmanji izmjereni broj leukocita kod muškaraca iznosio je  $1,8 \times 10^9/L$ , a najveći  $30,0 \times 10^9/L$ . Vrijednosti leukocita unutar referentnog intervala nalazimo u 67,9 % muškaraca, 6,1 % ispod, a 26 % iznad referentnog intervala. U žena je prosječan broj leukocita iznosio  $7,3 \times 10^9/L$ , najmanji broj  $1,8 \times 10^9/L$ , a najveći izmjereni  $27,1 \times 10^9/L$ . Vrijednosti leukocita unutar referentnog intervala nalazimo u 69,8 % žena dok je njih 8,9 % bilo ispod, a 21,3 % iznad vrijednosti referentnog intervala. Prosječan broj trombocita u muškaraca iznosio je  $171,1 \times 10^9/L$ , a kod žena  $183,1 \times 10^9/L$ . U muškaraca je najmanji izmjereni broj trombocita bio  $41 \times 10^9/L$ , a najveći  $432 \times 10^9/L$ . Vrijednosti trombocita unutar referentnog intervala nalazimo u 58 % muškaraca, u 41,2 % ispod, a u 0,8 % iznad vrijednosti referentnog intervala. Najmanji izmjereni broj trombocita u žena bio je  $66 \times 10^9/L$ , a najveći  $452 \times 10^9/L$ . Vrijednosti trombocita unutar referentnog intervala nalazimo u 65,1 % žena dok je njih 33,7 % bilo ispod, a 1,2 % iznad vrijednosti intervala. Prema tome, ne postoji statistički značajna razlika u odstupanju broja leukocita i trombocita prema spolu bolesnika.

Prema dobivenim podacima može se zaključiti da je prosječan broj leukocita kod bolesnika inficiranih influenza A virusom  $8,3 \times 10^9/L$ . Najmanji zabilježeni broj leukocita iznosio je 2,1

$\times 10^9/L$ , a najviši  $30,0 \times 10^9/L$ . Vrijednosti leukocita unutar referentnog intervala nalazimo u 60,5 % bolesnika dok ih je 9,2 % bilo ispod, a 30,3 % iznad referentnog intervala. Prosječan broj leukocita u bolesnika inficiranih influenza B virusom iznosio je  $7,3 \times 10^9/L$ , najmanji zabilježeni broj bio je  $1,8 \times 10^9/L$ , a najveći  $27,1 \times 10^9/L$ . Vrijednosti leukocita unutar referentnog intervala nalazimo u 73,8 % bolesnika s influencom B dok ih je 6,8 % bilo ispod, a 19,4 % iznad referentnog intervala. Prosječan broj trombocita kod bolesnika inficiranih influenza A virusom iznosio je  $186,7 \times 10^9/L$ . Najmanji zabilježeni broj trombocita bio je  $76 \times 10^9/L$ , a najveći  $452 \times 10^9/L$ . Vrijednosti trombocita unutar referentnog intervala nalazimo u 66,1 % bolesnika dok je njih 32,1 % bilo ispod, a 1,8 % iznad referentnog intervala. U bolesnika inficiranih influenza B virusom prosječan broj trombocita bio je  $172,3 \times 10^9/L$ , najmanji broj  $41 \times 10^9/L$ , a najveći  $432 \times 10^9/L$ . Vrijednosti unutar referentnog intervala nalazimo u 59,7 % bolesnika dok se njih 39,8 % nalazilo ispod, a 0,5 % iznad referentnog intervala. Prema tome, ne postoji statistički značajna razlika u odstupanju broja leukocita i trombocita prema tipovima virusa influence.

Kod bolesnika obaju spolova, obje dobne skupine te infekcije influenza A i B virusom vidljiva je prisutnost neutrofilije, limfopenije i normalnog broja monocita, eozinofilnih i bazofilnih granulocita. Prošla je sezona okarakterizirana, također, neutrofilijom i limfopenijom te normalnim brojem eozinofilnih i bazofilnih granulocita, ali uz pojavu monocitoze (16).

Odstupanje natrija i klorida od referentnih vrijednosti za bolesnike obaju spolova i obje dobne skupine kreće se između 30 – 40 % dok je to odstupanje za kalij između 46 – 62 %.

Analizom dobivenih podataka vidljivo je da je 48,7 % bolesnika imalo vrijednosti glukoze unutar referentnog intervala, njih 2,6 % ispod, a 48,7 % iznad vrijednosti intervala. Veći je broj žena (29,3 %) imao glukozu unutar referentnog intervala u odnosu na muškarce (19,4 %). Vrijednosti glukoze unutar referentnog intervala češće su vidljive u osoba mlađih od 65 godina (31,9 %) u odnosu na one starije (16,8 %). Snižene vrijednosti glukoze približne su za oba spola i obje dobne skupine. Povišene vrijednosti glukoze veće su u muškaraca (27,2 %) nego u žena (21,5 %), i to posebice kod onih starijih od 65 godina (27,2 %) u odnosu na one mlađe od 65 (21,5 %).

Iz daljnjih dobivenih podataka može se zaključiti da se najveći broj bolesnika obaju spolova nalazi unutar referentnog intervala pri određivanju ALT enzima dok je najmanji broj vezan za određivanje ALP – a. Najveća odstupanja vrijednosti enzima od referentnih vrijednosti kod bolesnika obje dobne skupine vidljiva su kod AST – a i ALT – a, najmanje kod određivanja GGT – a. Povišene vrijednosti transaminaza vidljive su u obaju spolova. U muškaraca su povišene vrijednosti AST – a (59,5 U/L) i GGT – a (57,1 U/L) dok su vrijednosti ALT – a (41,5 U/L) u padu. U žena su povišene samo vrijednosti AST – a (42,7 U/L), a vrijednosti ALT – a (32,4 U/L) i GGT – a (33,2 U/L) bilježe pad.

Analizom dobivenih podataka može se uočiti da su vrijednosti CRP – a povišene u obaju spolova, obje dobne skupine te kod infekcija influenza A i B virusom. Prosječne vrijednosti više su u muškaraca (84,6 mg/L) nego u žena (64,6 mg/L). Više se vrijednosti javljaju kod starijih (79,1 mg/L) u odnosu na mlađe od 65 godina (70,3 mg/L). Infekcija influenza A virusom (85,1 mg/L) daje više prosječne vrijednosti nego infekcija B virusom (66,9 mg/L).

Analizom prethodne sezone može se uočiti da je vrijednost CRP – a, također, bila povišena u bolesnika obaju spolova, obje dobne skupine te obaju tipova virusa. Vrijednosti CRP – a bile su više u bolesnika starijih od 65 godina (76,2 mg/L) u odnosu na one mlađe od 65 (36,4 mg/L) (16).

Daljnjom analizom podataka vezanom uz ovogodišnju sezonu vidljivo je da je prosječna vrijednost fibrinogena veća u muškaraca (5,3 g/L) nego u žena (4,9 g/L), i to posebice u starijih od 65 godina (5,2 g/L) u odnosu na one mlađe (5,0 g/L). Prosječna vrijednost D – dimera veća je u žena (2,4 mg/L) u odnosu na muškarce (2,2 mg/L), posebice u onih mlađih od 65 godina (2,4 mg/L) u odnosu na one starije (2,2 mg/L).

Iz prethodne je sezone uočljivo da su vrijednosti fibrinogena i D – dimera povišene kod bolesnika starijih od 65 godina. Tako je prosječna vrijednost fibrinogena bila 5,09 g/L, a D – dimera 1,71 mg/L (16).

Od ukupnog broja analiziranih ispitanika, hospitalizirano je 107 žena (62,9 %) i 95 muškaraca (72,0 %). Komplikacije influence imalo je 108 bolesnika, odnosno njih 35,8 %. 38 bolesnika s komplikacijama bilo je zaraženo influenza A virusom dok je njih 70 bilo zaraženo influenza B virusom.

Iz istraživanja provedenog u Švicarskoj vidljivo je da se pneumonija češće javlja kao komplikacija virusa influence A te iznosi 2,7 % (27).

Daljnjom analizom podataka vidljivo je da je 210 bolesnika imalo neku kroničnu bolest u odnosu na njih 92 bez kroničnih bolesti. Bez obzira na dijagnosticiranu ili nedijagnosticiranu kroničnu bolest, ne postoji statistički značajna razlika u prosječnom broju komplikacija i simptoma.

Prema podacima rada (16), u prošloj sezoni, 121 bolesnik imao je neku od kroničnih bolesti dok je njih 112 bilo bez ijedne te je daljnjom obradom podataka utvrđena statistički značajna razlika između kronične bolesti i prisutnih simptoma.

Gledajući ovu sezonu, kod bolesnika bez kroničnih bolesti njih 48 bilo je inficirano B/Yamagata virusom, 19 A/H1N1/pdm09 virusom te 16 A/H3N2 virusom. Bolesnici s kroničnim bolestima najviše su bili inficirani B/Yamagata virusom, i to njih 126, a slijede ih A/H3N2 s 31 bolesnikom, A/H1N1/pdm09 s njih 30 te B/Victoria s 1 bolesnikom.

Prošle sezone od ukupnog broja (233) ispitanika, među bolesnicima bez kroničnih bolesti najviše je bilo inficiranih A/H3N2 virusom (njih 91), 16 ih je bilo inficirano A/H1N1/pdm09 virusom, 3 B/Victoriom te 2 B/Yamagata virusom. Od bolesnika s kroničnim bolestima, njih 106 bilo je inficirano A/H3N2 virusom, 9 ih je imalo infekciju A/H1N1/pdm09 virusom, 4 B/Yamagatom te 2 B/Victoriom (16).

Daljnjom obradom ovosezonskih podataka najveći udio bolesnika s pneumonijom vidljiv je kod A/H1N1/pdm09 virusa i iznosi 30,6 %. Slijede ga B/Yamagata s 26,4 % te A/H3N2 s 21,3 %. B/Victoria virus ne nalazi se u udjelu bolesnika s pneumonijom s obzirom da je od nje obolio samo jedan bolesnik kod kojeg nije došlo do razvoja pneumonije.

S obzirom da i dalje ne postoji jasna definicija i jednoznačnost termina vezanih uz označavanje i opisivanje kliničke i laboratorijske slike sezonske influence, potrebno je daljnje praćenje i nadzor nadolazećih sezona kako bismo dobili što širu i detaljniju sliku bolesti koju bi bilo uputno nadopuniti podacima za populaciju mlađu od 18 godina.

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Analizom kliničkih i laboratorijskih značajki influence u Hrvatskoj u sezoni 2017./2018. utvrđeno je da je B/Yamagata virus dokazan u 90,2 % slučajeva.
- Među ispitanicima bilo je više žena nego muškaraca. Većina oboljelih bila je mlađa od 65 godina.
- Bolesnici su oboljevali od infekcije influenza B virusom najčešće između prosinca 2017. i veljače 2018. godine, s najvećim brojem oboljelih u siječnju 2018. godine dok je infekciju influenza A virusom najviše oboljelih imalo u ožujku 2018. godine.
- Najčešće kliničke manifestacije influence bile su kašalj i povišena tjelesna temperatura.
- Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju kliničkih simptoma s obzirom na spol ispitanika.
- Bolesnici mlađi od 65 godina imali su više simptoma u odnosu na bolesnika starije od 65 godina.
- Prosječan broj simptoma po bolesniku u bolesnika zaraženih influencom tipa A veći je nego u bolesnika oboljelih od influence tipa B.
- Analizom je utvrđeno da je u većeg broja bolesnika prisutna neka kronična bolest, ali ne postoji statistički značajna razlika u prosječnom broju komplikacija i simptoma u bolesnika s i bez dijagnosticiranih kroničnih bolesti.
- B/Yamagata virus bio je najviše zastupljen i u bolesnika s kroničnim bolestima i u bolesnika bez kroničnih bolesti.
- U većine bolesnika vrijednosti leukocita nalazile su se unutar referentnog intervala dok je kod ostalih pretežno bila prisutna leukocitoza. Vrijednosti trombocita su, također, u većine bolesnika bile unutar referentnih vrijednosti dok je kod ostalih bila utvrđena trombocitopenija. U većine bolesnika nalazimo neutrofiliju i limfopeniju.
- Vrijednosti transaminaza povišene su u većem broju u muškaraca nego u žena te se povišene vrijednosti češće nalaze u mlađih od 65 godina.
- Vrijednosti CRP – a, fibrinogena i D – dimera povišene su u gotovo svih bolesnika.

## 8. SAŽETAK

**Uvod:** Influenca je akutna respiratorna bolest koju uzrokuju virusi influence A i B. Bolest zahvaća gornji i/ili donji respiratorni trakt te je često popraćena specifičnim znakovima i simptomima poput vrućice, glavobolje, mialgije te slabosti.

**Ustroj studije:** Presječna studija.

**Ciljevi istraživanja:** Prikazati kliničke manifestacije i laboratorijske osobitosti sezonske influence u bolesnika u sezoni 2017./2018. te ukazati na specifične pokazatelje infekcije kojima bismo nedvojbeno mogli definirati dijagnozu bolesti.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 302 bolesnika dobi  $\geq 18$  godina, oba spola, s laboratorijski potvrđenom dijagnozom influence, liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, u razdoblju od studenog 2017. do travnja 2018. godine. Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz povijesti bolesti. Iz istraživanja su isključeni bolesnici kojima prilikom prvog pregleda u Klinici nisu učinjene laboratorijske pretrage te oni koji imaju nepotpunu medicinsku dokumentaciju.

**Rezultati:** Statističkom obradom podataka određena je učestalost pojedinih podtipova virusa influence te su prikazani i uspoređeni klinički simptomi i rezultati učinjenih laboratorijskih pretraga prema dobi, spolu i tipu influence.

**Zaključak:** Analizom dobivenih podataka utvrđeno je da je u sezoni influence 2017./2018. virus B/Yamagata dokazan u 90,2 % bolesnika. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u prosječnom broju komplikacija i simptoma u bolesnika s ili bez kroničnih bolesti. U većine bolesnika leukociti su se nalazili unutar referentnog intervala, iako nalazimo neutrofiliju i limfopeniju. Vrijednosti transaminaza povišene su u većem broju u muškaraca nego u žena te ih češće nalazimo u mlađih od 65 godina. Povišene vrijednosti CRP – a, fibrinogena i D – dimera nalazimo u gotovo svih bolesnika.

**Ključne riječi:** B/Yamagata; influenza; klinički simptomi; laboratorijske pretrage; sezona 2017./2018.



## 9. SUMMARY

### **Clinical manifestations and laboratory findings of seasonal influenza 2017./2018.**

**Introduction:** Influenza is an acute respiratory disease caused by Influenza virus A and Influenza virus B. The disease affects the upper and/or lower respiratory tracts and is often accompanied by specific signs and symptoms such as fever, headaches, myalgia and weakness.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Research objectives:** Showing the clinical manifestations and laboratory specificities of the 2017/2018 seasonal influenza in patients as well as pointing out specific markers of infection which could allow us to unambiguously define the disease diagnosis.

**Participants and methods:** The study included 302 patients aged 18 or older, of both sexes, with laboratory-confirmed influenza diagnoses. The patients were treated at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljevic” in Zagreb between November 2017 and April 2018. The data on patients was collected from medical records. The study excluded patients who did not have laboratory testing done during their first check-up at the University Hospital and patients who did not have a complete medical record.

**Results:** Statistical data analysis determined the frequency of specific influenza virus subtypes, and the clinical symptoms and results of laboratory testing were shown and compared according to age, sex and influenza type.

**Conclusion:** Analysing the obtained data determined that in the 2017/2018 influenza season virus B/Yamagata was proven in 90.2% of patients. It was determined that there is no statistically significant difference in the average number of complications and symptoms in patients with and without chronic conditions. Most patients' leucocyte levels were within the reference range, although cases of neutrophilia and lymphopenia were present. Transaminase levels were elevated in a higher number of men than women, and more often found in patients under 65 years of age. Almost all patients had elevated CRP, fibrinogen and D – dimer levels.

**Key words:** B/Yamagata; clinical symptoms; influenza; laboratory testing; season 2017/2018

**10. LITERATURA**

1. Dolin R. Influenza. U: Kasper DL, Fauci AS, urednici. *Harrison's Infectious Diseases*. McGraw-Hill; 2010. str. 776-782.
2. Mlinarić Galinović G. Orthomyxoviridae. U: Mlinarić Galinović G, Ramljak Šešo M, urednice. *Specijalna medicinska mikrobiologija i parazitologija*. Zagreb: udžbenik Visoke zdravstvene škole; 2003. str. 271-3.
3. Puljiz I, Kuzman I. Gripa – uvijek aktualna bolest. *MEDICUS*. 2005;14(1):137-146.
4. Gripa.hr. Dostupno na adresi: [http://gripa.hr/Assets/pdf/knjiga\\_o\\_gripi.pdf](http://gripa.hr/Assets/pdf/knjiga_o_gripi.pdf). Datum pristupa: 24.06.2019.
5. Draženović V, Barišin A. Osobitosti izolata virusa influence izdvojenih iz ljudi u Hrvatskoj. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti*. 2006;496:53-61.
6. Allen JD, Ross TM. H3N2 influenzavirus in humans: Viral mechanisms, evolution, and evaluation. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14:1840-7.
7. Čerina D. Molekularna varijabilnost virusa gripe (seminarski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno – matematički fakultet; 2018.
8. Vukelić S. Gripa (završni rad). Varaždin: Sveučilište Sjever; 2015.
9. Kuzman I. Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije. *MEDICUS*. 2011;20(1):25-32.
10. Surana NK. Influenza and Other Viral Respiratory Diseases. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, urednici. *Harrison's manual of medicine*. McGraw-Hill; 2013. str. 700.
11. Richter D. Gripa – mikrobiologija, imunologija i epidemiologija za liječnika koji razmišlja o cijepljenju. *Lijec Vjesn*. 2018;140:321-7.
12. Puharić Z, Horvat A, Petek M, Filipović T, Žulec M. Razlike u stavovima i znanju o gripi cijepljenih i necijepljenih osoba. *Acta Med Croatica*. 2018;72:467-472.
13. Rakić D. Kliničke i epidemiološke karakteristike gripe u pacijenata liječenih na klinici za infektologiju KBC Split u sezoni 2009./2010. i 2016./2017. godine (diplomski rad). Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2018.
14. Zdravlje za sve. Virus gripe – majstor preobrazbe. Dostupno na adresi: [http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje06\\_Tema.broja.html](http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje06_Tema.broja.html). Datum pristupa: 07.07.2019.

15. Florek I. Cijepljenje protiv gripe medicinskih sestara i tehničara u kliničkom bolničkom centru Osijek (završni rad). Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2017.
16. Tonković M. Kliničke i laboratorijske značajke influence u sezoni 2016./2017. (diplomski rad). Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2018.
17. PLIVAZdravlje. Infekcije dišnih putova. Dostupno na adresi:<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/19643/Simptomi-gripe-i-prehlade-kako-ih-razlikovati.html>. Datum pristupa: 12.07.2019.
18. Planjar I. Pojavnost i klinička obilježja sezonske gripe (završni rad). Split: Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija; 2014.
19. Boričić H. Stavovi starijih osoba prema cijepljenju protiv gripe (diplomski rad). Zagreb: Hrvatsko katoličko sveučilište; 2018.
20. HALMED. Influvac suspenzija za injekciju, cjepivo protiv influence (površinski antigeni), inaktivirano. Dostupno na adresi:<http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Influvac-suspenzija-za-injekciju-cjepivo-protiv-influence-povrsinski-antigeni-inaktivirano/12970/>. Datum pristupa: 15.07.2019.
21. Racan M. Stavovi pacijenata prema cijepljenju protiv gripe (završni rad). Pula: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2018.
22. Prižmić J. Gripa kod starijih od 65 godina u splitsko-dalmatinskoj županiji (završni rad). Split: Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija; 2014.
23. Hammond A, Laurenson-Schafer H, Marsland M, Besselaar T, Fitzner J, Vandemaele K, i sur. Review of the 2017 – 2018 influenza season in the northern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93:429-444.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Infographic: Influenza in Europe, Season 2017-2018. Dostupno na adresi:<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/infographic-influenza-europe-season-2017-2018>. Datum pristupa: 17.07.2019.
25. Shakur S, Laurenson-Schafer H, Vette K, Hammond A, Besselaar T, Fitzner J, i sur. Review of the 2018 influenza season in the southern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93:693-708.
26. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
27. National Reference Centre of Influenza, Geneva University Hospitals. Influenza virus surveillance in Switzerland Season 2017–2018. Dostupno na adresi:<https://www.hug->

- ge.ch/sites/interhug/files/structures/laboratoire\_de\_virologie/influenza\_sentinela\_report\_ch\_2018\_12072018.pdf. Datum pristupa: 28.08.2019.
28. Public Health Agency of Sweden. Influenza in Sweden 2017–2018. Dostupno na adresi: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/i/influenza-in-sweden-2017-2018/>. Datum pristupa: 28.08.2019.
29. Statens Serum Institut. Dostupno na adresi: <https://en.ssi.dk/surveillance-and-preparedness/surveillance-in-denmark/annual-reports-on-disease-incidence/influenza-season-2017-2018>. Datum pristupa: 28.07.2019.
30. PLOS. Dostupno na adresi: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0220401#sec016>. Datum pristupa: 29.07.2019.
31. Gripa.hr. Dostupno na adresi: [http://gripa.hr/content/szo/tjedno\\_izvjesce.aspx](http://gripa.hr/content/szo/tjedno_izvjesce.aspx). Datum pristupa: 31.07.2019.
32. Folkhälsomyndigheten.se. Dostupno na adresi: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/i/influenza-in-sweden-2017-2018/?pub=54559>. Datum pristupa: 04.08.2019.

## 11. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci:

- Ime i prezime: Tea Kosir
- Datum i mjesto rođenja: 20. srpnja 1994., Zabok

### Obrazovanje:

- Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske dijagnostike
- Zdravstveno veleučilište Zagreb, preddiplomski stručni studij medicinsko laboratorijske dijagnostike
- Srednja škola Pregrada, smjer: farmaceutski tehničar
- OŠ Ksavera Šandora Gjalskog, Zabok