



KLINIČKE MANIFESTACIJE I LABORATORIJSKE OSOBITOSTI INFLUENCE U SEZONI 2017/2018

Kosir Tea¹, Stupnišek Mirjana^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku,
Republika Hrvatska

² Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Republika
Hrvatska

SAŽETAK

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.

Cilj ovog istraživanja je 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.

U istraživanje je uključeno 302 bolesnika dobi ≥ 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. 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.

Analizom dobivenih podataka utvrđeno je da u sezoni influence 2017/2018 virus B/Yamagata je dokazan u 57,6 % ukupnog broja 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.

Autor za korespondenciju:

*Izv. prof. dr. sc. Mirjana Stupnišek,
dipl. ing. MLD
Klinika za infektivne bolesti
„Dr. Fran Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb,
Republika Hrvatska
E-mail: stupnisek.mefos@gmail.com
Tel: +385914012035*

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 „*lagrippe*“ (gripper), što znači ščepati (3).

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).

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 influenza 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 influenza 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 influenza (3, 14).

Patogeneza

Najvažniji izvor zaraze je čovjek. Kao inicijalni događaj influenza navodi se infekcija respiratornog epitela influenza virusom stečena respiratornom sekrecijom akutno inficiranih pojedinaca. Virus se prenosi izravnim dodiranjem 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).

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 influenza (16, 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 začepjenost 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 pojavnosti bolesti kod zdravih odraslih osoba, od klasične influenza 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 influenza 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).



Tablica 1. Razlika između influence i prehlade

Simptomi i znakovi	Influenca	Prehlada
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 Kuzman I. Infekcije dišnih putova. PLIVAzdravlje. 2015. (17).

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 (15). 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).

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).

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. 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).

Izviješće o sezoni influence 2017/2018 u Europi

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. 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 dosegla 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, 24).

2. 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. Analizirana je 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.



Prikazani su i uspoređeni klinički simptomi, kao i rezultati učinjenih laboratorijskih pretraga te njihovo odstupanje od referentnih vrijednosti kod ispitivanih bolesnika prema dobi, spolu i tipu influence.

3. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni bolesnici dobi ≥ 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.

Tablica 2. Učestalost pojedinih tipova i podtipova influence

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

Tablica 3. 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
Ukupno	109	100,0	Ukupno	193	100,0



Iz istraživanja su isključeni oni bolesnici kojima prilikom prvog pregleda u Klinici nisu učinjene laboratorijske pretrage te oni koji imaju nepotpunu medicinsku dokumentaciju. Podatci o bolesnicima prikupljeni su iz povijesti bolesti 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 (aspartataminotransferaza (AST), alaninaminotransferaza (ALT), gama-glutamilttransferaza (GGT), alkalna fosfataza (ALP), laktatdehidrogenaza (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 rada poštivane su etičke norme, hrvatski zakoni te međunarodne konvencije. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Statistička analiza obavljena je u programu Microsoft Office – Excel 2016 tablični kalkulator (Verzija 16.0.4849.1000, Microsoft, Washington, SAD).

4. REZULTATI

U istraživanje su uključena 302 bolesnika od kojih 132 (43,7 %) muškarca i 170 (56,3 %) žena s potvrđenom dijagnozom influence, liječenih 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. Među promatranim bolesnicima 197 ih je bilo mlađe od 65 godina, dok je njih 105 imalo navršenih 65 i više godina života. 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, slijedi B/Victoria (0,3 %) dok je 6 % nepoznatog podtipa. Tip A je potvrđen u 36,1 % bolesnika od čega se 6,1 % odnosi se na A/H1N1/pdm09, 15,6 % na A/H3N2, a 4,3 % nepoznatog je podtipa (**Tablica 2.**). Analizirajući zastupljenost pojedinih podtipova unutar tipova influence, kod tipa A je uočeno da podtip A/H1N1/pdm09 obuhvaća 45 % slučajeva, A/H3N2 43,1 %, a nepoznati podtip 11,9 % slučajeva, dok je kod tipa B u čak 90,2 % slučajeva zastupljen podtip B/Yamagata dok je B/Victoria prisutan u 0,5 % slučajeva, a 9,3 % obuhvaćaju slučajevi nepoznatog podtipa (**Tablica 3.**).



Od ukupno 132 muškarca uključena u istraživanje, 81 (26,8 %) je mlađe od 65 godina, a njih 51 (16,9 %) starije od 65. U istraživanje je uključeno 170 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 virusom 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.

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 (**Slika 1.**). Prema dostupnim podacima (25), sezona je u Republici Hrvatskoj 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.

U kliničkoj slici influence izraženi su opći simptomi. Simptomi koje su bolesnici s potvrđenom dijagnozom influence navodili prilikom prvog pregleda u Klinici razvrstani su u devetnaest skupina. Najučestaliji simptomi su kašalj koji se javlja u 250 bolesnika te povišena tjelesna temperatura koja se javlja u 169 bolesnika, a slijede ih zimica i tresavica te umor i iscrpljenost (**Tablica 4.**). Kašalj čini ukupni udio kod 82,8 % bolesnika, a povišena tjelesna temperatura kod 56 % bolesnika inficiranih influenza virusima. Veća učestalost broja simptoma influence postoji 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.



Tablica 4. Učestalost simptoma u bolesnika s potvrđenom dijagnozom influence

Simptomi	Broj bolesnika	Udio (%)
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

Prosječni broj simptoma po bolesniku u bolesnika zaraženih influencom tipa A veći je nego u bolesnika oboljelih od tipa B.

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.

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.

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 $27,1 \times 10^9/L$.

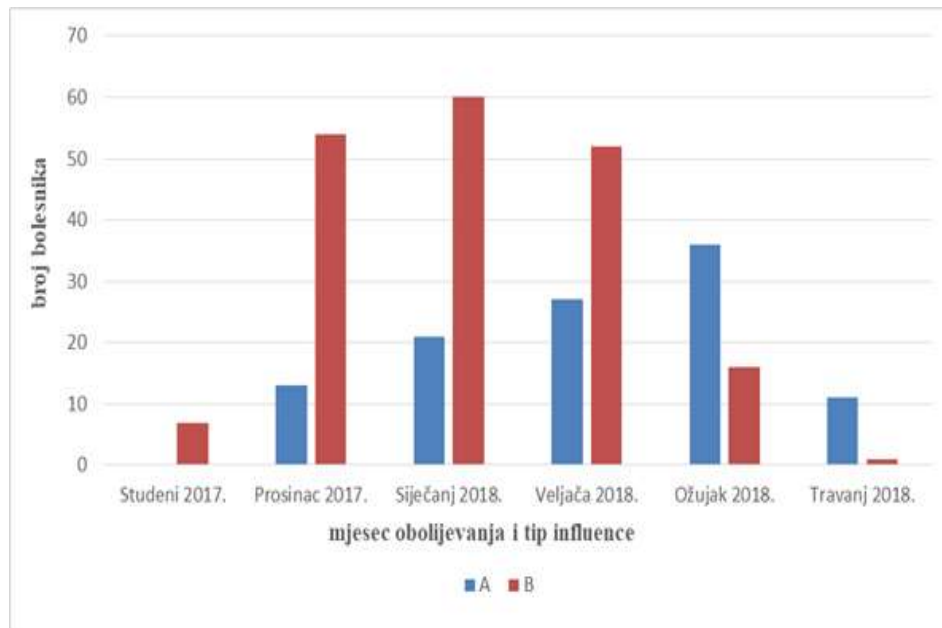


Vrijednosti leukocita unutar referentnog intervala nalazimo u 69,8 % žena dok je njih 8,9 % bilo ispod, a 21,3 % iznad vrijednosti referentnog intervala. Prosječan broj trombocita u muškaraca iznosio je $171,1 \times 10^9/L$, a kod žena $183,1 \times 10^9/L$. U muškaraca je najmanji izmjereni broj trombocita 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.

Prosječan broj leukocita kod bolesnika inficiranih influenza A virusom je $8,3 \times 10^9/L$. 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 $27,1 \times 10^9/L$.

Slika 1. Raspodjela broja bolesnika inficiranih influenza A i B virusom prema mjesecima obolijevanja





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. Podaci o elektrolitima evidentirani su za 199 bolesnika. 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 %. Vrijednosti glukoze određene su kod 191 bolesnika od čega je 48,7 % bilo unutar referentnog intervala, 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 %). 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. 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. 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.

Vrijednosti CRP-a evidentirane su kod 221 bolesnika, a povišene su 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). U povijestima bolesti, vrijednosti za fibrinogen evidentirane su za 82 bolesnika te D-dimera za 105 bolesnika. Prosječna vrijednost fibrinogena veća je 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).

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. Neku od kroničnih bolesti imalo je 210 bolesnika 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. Gledajući ovu sezonu, kod bolesnika bez kroničnih bolesti njih 48 bilo je inficirano B/Yamagata virusom, 19 A/H1N17pdm09 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.

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.

5. ZAKLJUČAK

Analizom kliničkih i laboratorijskih značajki influence u Hrvatskoj u sezoni 2017/2018 utvrđeno je da je u najvećem broju slučajeva dokazan B/Yamagata virus. 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, a broj simptoma je bio veći u bolesnika s influencom tipa A nego u bolesnika s tipom B, te u bolesnika mlađih od 65 godina u odnosu na bolesnika starije od 65 godina. Iako je utvrđeno da u većeg broja bolesnika je prisutna neka kronična bolest, nije utvrđena 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.

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.

6. 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. Draženović V. Knjiga o gripu. (adaptirano prema Kamps-Hoffmann-Preiser). Nacionalni centar za influencu. 2007. Dostupno na adresi: http://gripa.hr/Assets/pdf/knjiga_o_gripu.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 influenza viruses 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. LijecVjesn. 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. Ljubin Sternak S. Virus gripe – majstor preobrazbe. *Zdravlje za sve*. 2015;2 (6).
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. Kuzman I. Infekcije dišnih putova. *PLIVAZdravlje*. 2015. 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, Vandemaële 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. Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Nacionalni centar SZO za influencu. Tjedno izvješće o kretanju influence u Hrvatskoj. *Gripa.hr*. Dostupno na adresi: http://gripa.hr/content/szo/tjedno_izvjesce.aspx. Datum pristupa: 31.07.2019.



CLINICAL MANIFESTATIONS AND LABORATORY FINDINGS OF SEASONAL INFLUENZA 2017/2018

Kosir T¹, Stupnišek M^{1,2}

ABSTRACT

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.

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.

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 Mihaljević” in Zagreb between November 2017 and April 2018. The data 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. 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.

Analysing the obtained data determined that in the 2017/2018 influenza season virus B/Yamagata was proven in 57.6 % 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.

Corresponding author:

***Associate Professor Mirjana Stupnišek,
PhD, MLT***

***University Hospital for Infectious Diseases
„Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, HR-
10000 Zagreb, Croatia***

E-mail: stupnisek.mefos@gmail.com

Phone: +385914012035

