

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Duje Rakić

**KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE GRIPE U PACIJENATA
LIJEČENIH NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC SPLIT U SEZONI 2009./2010.
I 2016./2017. GODINE**

Diplomski rad

Akademska godina:
2017./2018.

Mentor:
Prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr. med.

U Splitu, srpanj 2018.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Duje Rakić

**KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE GRIPE U PACIJENATA
LIJEČENIH NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC SPLIT U SEZONI 2009./2010.
I 2016./2017. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:
2017./2018.

Mentor:
Prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr.med.

U Splitu, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Povijest.....	2
1.2. Etiologija.....	4
1.3. Epidemiologija i cjepiva.....	6
1.4. Patogeneza i patologija.....	9
1.5. Klinička slika i komplikacije.....	9
1.6. Diferencijalna dijagnoza.....	12
1.7. Dijagnoza.....	13
1.8. Liječenje.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	16
3. MATERIJALI I METODE.....	18
4. REZULTATI.....	20
5. RASPRAVA.....	43
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. CITIRANA LITERATURA.....	49
8. SAŽETAK.....	54
9. SUMMARY.....	56
10. ŽIVOTOPIS.....	59
11. DODATAK.....	61

„Ča je ovo došlo na svit? Niko više ne umire“ – zacvili prvi picigamorte puneći žmul.

„Nas dva može spasit samo jedna poštena gripa“ – begena je drugi.

„Jo da dojde jedna prava španjola, ča bidu padali pinezi.“

„Ove gripe danas su meškinaste, nimadu force. Ono je bila gripa, a ovo danas njanci nije bolest, ovo je ruglo. Ko će dat oni stari pridratni grip.“

*- Smoje M. Šporka posla. U: Smoje M.
Kronika o našem malom mistu. Split: Feral
Tribune. 1995. str.187-203.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji, prijateljima i onima koji se osjećaju kao da spadaju u bilo koju
od tih kategorija.*

1. UVOD

Gripa je akutna zarazna bolest dišnoga sustava virusom *Influenza* iz porodice *Orthomyxoviridae* i ujedno je jedna od najvećih determinanti smrtnosi od akutnih respiratornih infekcija. Postoje tri tipa virusa; A, B i C, od kojih tip A, osim kod ljudi uzrokuje bolesti kod ptica i drugih sisavaca poput svinja, konja i tuljana (1). Virus je lako prenosiv i zbog toga je karakteristično da se veće ili manje epidemije gripe javljaju gotovo svake godine u zimskim mjesecima (2). Zbog toga, činjenice da je virus proširen po cijelome svijetu i svoje razorne uloge kao jedine preostale zarazne bolesti s pandemijskim potencijalom, gripa je zanimljiv epidemiološki i infektološki entitet (2). Od tri navedena tipa virusa, tip A zbog čestih promjena svoga genoma ima najveći potencijal za izazvati veće epidemije (1). Epidemije gripe prati značajan broj preminulih (1,3,4).

Virus se među ljudima prenosi kapljičnim putem. Primarno je mjesto umnažanja virusa respiratorni epitel i bolest se može razviti ukoliko se sve čestice koje su dospjele na njegovu površinu ne eliminiraju refleksom kašlja ili sekretornim IgA protutijelima (1). Bolest se pojavljuje sezonski i najveća je učestalost epidemijskih izbijanja u zimskim mjesecima gotovo svake godine. Veće epidemije, pandemije, nastaju u nešto duljim vremenskim razmacima i uzrokovane su tipom A virusa. Tipovi B i C uzrokuju lakšu kliničku sliku. Klasična je klinička slika infekcije virusom tipa A akutna respiratorna bolest s febrilitetom i izraženim algičkim simptomima i drugim općim simptomima infekcije. Dijagnoza se postavlja uglavnom i bez specifičnih dijagnostičkih metoda na temelju kliničke slike akutne respiratorne infekcije koja je nastupila naglo u odgovarajućemu dijelu godine. Značajan je povećani mortalitet starijih i kroničnih bolesnika u populaciji za vrijeme trajanja epidemije. Postoji i specifično i potporno liječenje (1,2,5).

1.1. Povijest

Gripa je bolest koja je odavna poznata ljudskome rodu te se spominje u mnogim povijesnim zapisima. Prvi koji je jasno opisao kliničku sliku gripe bio je Hipokrat u petome stoljeću prije Krista (2).

Prvi jasni opis gripe kao pandemijske bolesti potječe iz 1580. godine (2). Od tada se pandemije javljaju svakih 10-50 godina (5). Kroz najveći dio povijesti nije bilo poznato koji je uzročnik bolesti te i sami latinski naziv odgovara prijašnjemu vjerovanju kako bolest nastaje

zbog utjecaja loših duhova u zraku (*influenza* = utjecaj). Razvojem mikrobiologije pretpostavljeno je kako je neki mikroorganizam uzročnik gripe. 1891. godine Pfeiffer je pogrešno pretpostavio kako je uzročnik gripe bakterija koju je nazvao *Bacillus influenzae* (6).

Nakon pandemije gripe 1918. zbog epidemioloških i kliničkih karakteristika bolesti te načina prijenosa pretpostavljeno je kako je uzročnik virus. Tek je 1932. godine prvi put virusni uzročnik identificiran kao uzročnik gripe nakon što je uzgojen u stanicama pilećega embrija. Ovaj je prvi soj virusa gripe klasificiran kao H0N1 (5,2). To je ujedno i omogućilo razvoj prvoga cjepiva protiv gripe (2).

Od 1889. Zabilježeno je sedam pandemijskih valova gripe, a to su godine; 1889., 1990., 1918., 1946., 1957., 1968. te najnovije 2009 (2).

Najpoznatija i najsmrtonosnija pandemija gripe bila je ona iz godine 1918., a ta je pandemija prozvana još i "Španjolska gripa". Ta je pandemija svrstana u tri najsmrtonosnije zabilježene pandemije zaraznih bolesti u ljudskoj povijesti i na svome vrhuncu uzrokovala je smrt u jedne četvrtine hospitaliziranih bolesnika. Uzrok joj je bio tip virusa H1N1 koji je nastao rekombinacijom ljudskog i ptičjega soja gripe unutar svinje. H1 dolazi od ljudskoga soja, a N1 od ptičjega (5,7). Unatoč imenu, virus koji je uzrokovao pandemiju 1918. nije podrijetlom iz Španjolske već se najvjerojatnije proširio Europom nakon što su ga donijeli američki vojnici koji su se došli boriti u Prvom svjetskome ratu (8). Prvi val pandemije nije se ni po čemu razlikovao od drugih epidemija gripe po virulenciji i smrtnosti zaraženih. Drugi je pak val, koji je počeo u kolovozu 2018. bio značajno drugačiji od svih drugih dotadašnjih epidemija gripe po tome što ga je obilježila mnogo veća virulencija i smrtnost. Procjenjuje se kako je bilo zaraženo 50% stanovništva, a smrtnost je bila približno 25%, što je prouzrokovalo 40 – 50 milijuna umrlih. Još je jedna posebnost ove epidemije bila to što je dobna skupina s najvećim mortalitetom bila ona između 20 i 40 godina (5,8,9).

Posljednja pandemija gripe bila je ona koja je započela 2009. godine i koja će biti obrađena u ovome radu. Nazvana laički "svinjska gripa", radi se također o soju H1N1 o kojemu je SZO počela obavještavati početkom 2009. godine u SAD-u i Meksiku, a pandemijske je proporcije zaraza poprimila u lipnju kada je bila registrirana na svim kontinentima osim Afrike. Prvi slučaj u Splitu zabilježen je 3. srpnja 2009. godine kod pacijentice što je u Split došla iz Australije, što je ujedno bio i prvi zabilježeni slučaj u Republici Hrvatskoj. Radilo se o četverostruko rekombiniranome soju virusa pošto je sadržavao gene sjevernoameričkih i eurazijskih svinjskih virusa, kao i gene ljudskih i ptičjih virusa gripe. Od 28. kolovoza do 2.

rujna 150 maturanata koji su se vratili s putovanja u Španjolsku pregledano je na Klinici za infektologiju KBC Split. Nitko od njih nije zadržan na liječenju, a kod njih 12 dokazana je zaraza virusom gripe H1N1. U studenome je bio vrhunac epidemije u Splitsko-dalmatinskoj županiji, a približno 70% prijavljenih slučajeva bilo je u dobnoj skupini od pet do 29 godina (1,2,4,10).

Poslije te pandemijske godine, taj je isti virus nastavio cirkulirati u populaciji kao sezonski tip virusa (11,12).

1.2. Etiologija

Uzročnici gripe jesu rodovi virusa *Influenzavirus A*, *B* i *Influenzavirus C* koji spadaju u obitelj *Orthomyxoviridae*. Riječ je o RNA negativnim i ovijenim virusima. Značajna je karakteristika ovih virusa visoka sklonost mutacijama i promjenama genoma. Rekombinacije su moguće samo među virusima istoga roda (1,3). Najskloniji je antigenskim promjenama rod A, značajno manje rod B, dok rod C ima relativno stabilan genom koji gotovo nikada ne mutira (1).

Rodovi A i B imaju genom podijeljen u 8 segmenata RNA, a C u 7 segmenata, pošto mu nedostaje gen za neuraminidazu.

Ova segmentiranost genoma olakšava rekombinaciju kada jedna stanica bude zaražena s dva različita virusa. U prva dva roda nalazimo gene za devet strukturalnih i jedan nestrukturalni virusni protein. Nuklearni protein (NP) strukturalni je protein koji zajedno s molekulom RNK čini ribonukleoprotein (RNP) i sačinjava virusnu nukleokapsidu oblika uzvojnice. Tri velika proteina PB1, PB2 i PA vezani su uz ribonukleoprotein i zaduženi za transkripciju virusne RNK. Dva proteina M tvore virusni matriks koji je ovojnica proteina što se nalazi ispod fosfolipidne ovojnice. Ova dva proteina su značajno zastupljena i čine 40% mase virusnih proteina. U fosfolipidni ovoj, koji potječe od stanice u kojoj se virus umnožavao, ugrađena su dva proteina bitna za virulenciju. To su hemaglutinin (HA) i neuraminidaza (NA), pri čemu je pet puta više molekula hemaglutinina. Oni ujedno služe i za subtipizaciju virusa gripe roda A dok NP i M proteini služe za tipizaciju virusa po rodovima A, B ili C. Do sada je identificirano 15 različitih varijanti hemaglutinina i devet neuraminidaze, od čega su H1, H2,

H3 i H5 te N1 i N2 izolirani kod ljudi. Zadnjih su godina u redovnoj cirkulaciji dva subtipa virusa A; H1N1 i H3N2 i dva virusa B; Yamagata i Victoria (1,2,3,13,14,15).

Hemaglutinin je vanjski protein virusa gripe koji služi za vezivanje viriona za prijemljivu stanicu. Ujedno je on i glavni antigen protiv kojega su usmjerena neutralizacijska protutijela imunološkoga sustava. Varijabilnost na pet područja molekula hemaglutinina glavni je uzrok stalnog stvaranja novih sojeva i epidemijskoga potencijala gripe.

Formirana se bjelančevina hemaglutinina sastoji od dvije podjedinice; HA1 i HA2 koje su povezane disulfidnim mostovima. Hemaglutininski šiljak na površini virusne čestice zapravo je trimer sastavljen od tri isprepletana HA1 i HA2 dimera. Kako bi virusna čestica bila zarazna, HA1 i HA2 se moraju odcijepiti jedan od drugoga pomoću staničnih proteaza.

Činjenica kako su enzimi koji služe cijepanju hemaglutinina najviše prisutni u respiratornome epitelu objašnjava tropizam virusa. Pretpostavlja se kako je virulentniji soj iz 1918. godine, kao i pandemijski soj iz 2009. godine bio specifičan po tome što je razvio sposobnost korištenja plazmina (relativno ubikvitarnu bjelančevinu) za cijepanje hemaglutinina (1,3,16). Također je razlog zašto se ptičji sojevi gripe kao što je H5N1 ne mogu prenijeti direktno s čovjeka na čovjeka taj što se ti sojevi virusa vežu specifično za stanice u donjem dišnome sustavu koje se teško prenose klasičnim kapljičnim putem (17).

Neuraminidaza je druga površinska bjelančevina virusa gripe i ona je tetramer koji se sastoji od četiri identična monomera. Neuraminidaza je primarno odgovorna za pupanje virusa iz zaražene stanice na samome kraju replikativnoga ciklusa, a postoje i indikacije kako služi i u prodoru virusa kroz mucinski sloj respiratornoga epitela na samome početku zaraze (1,2).

Proces umnožavanja virusa u zaraženoj stanici počinje adsorpcijom virusne čestice pomoću hemaglutinina. Hemaglutinin se na primljivim stanicama veže za sijalosaharidne receptore. Nakon toga slijedi endocitoza virusne čestice. Virus ulazi unutar stanice bez svoje fosfolipidne ovojnice (3). Proteini M2 funkcioniraju kao kanali za protone čime dolazi do promjene pH unutar virusne čestice i posljedično dekapidacije i oslobađanja virusnoga genoma u jezgru zaražene stanice. M1 protein odvoji se od RNP, a u staničnoj jezgri odvoji se RNK iz kompleksa RNP.

U jezgri se pomoću proteina PA, PB1 i PB2 virusna RNK prepisuje i sintetizira se virusna mRNK, za što je potrebno i sudjelovanje stanične RNK-polimeraze 2.

Virusna se RNK sintetizira u jezgri zaražene stanice, a virusni proteini u citoplazmi stanice. Nakon što se sintetiziraju, HA, NA i M2 proteini preko Golgijeva aprata budu prebačeni na fosfolipidnu opnu zaražene stanice gdje onda postanu dio nove virusne ovojnice nakon što virus pupanjem bude oslobođen iz zaražene stanice (1,3).

Cijeli je proces virusne replikacije relativno brz. Postoji supresija sinteze proteina u stanici domaćina u trajanju od oko tri sata poslije infekcije, što omogućava nesmetanu translaciju virusne mRNK. Nove infektivne čestice stvorene su za oko osam do 10 sati (1,14,15).

Virus gripe neobičan je neonkogeni RNK virus zbog toga što se cjelokupno prepisivanje i sinteza njegove RNK odvija u jezgri stanice (1).

1.3. Epidemiologija i prevencija cijepljenjem

Gripa je kozmopolitska bolest s vrlo brzim širenjem i uzrokuju godišnje epidemije promjenjivoga intenziteta. Procjenjuje se kako svake godine influenza A uzrokuje oko tri do pet milijuna slučajeva teže bolesti i od 250,000 do 300,000 smrtnih slučajeva (1). U prosjeku, godišnje se pet do 15% pučanstva zarazi gripom (2,18).

Gripa je kapljično prijenosna bolest. Za zarazu su pretežno odgovorne krupne kapljice iskašljanoga sekreta (19). Zbog toga i kratke inkubacije, prenosi se brzo i efikasno se širi među populacijom. Osoba se može zaraziti od latentno ili manifestno bolesne osobe kapljično, dodiranjem ili čak i predmetima (2). Sve su dobne skupine podložne zarazi, iako se zbog nedovoljno snažnog specifičnog imuniteta najčešće zaraze djeca. U najvećem su riziku od potencijalno opasnih komplikacija gripe djeca, starije osobe te posebno kardipulmonalni kronični bolesnici (2,20). Rezervoar i izvor zaraze je čovjek dok postoje još uvijek prijepori jesu li svinje i konji drugi potencijalni rezervoari (2,19).

Najčešće su zaražena djeca u dobi između dvije i 17 godina, a najčešće su hospitalizacije i smrtni ishodi u dobnim skupinama mladih od pet i starijih od 65 godina. Svake se godine bilježi povećana smrtnost za vrijeme trajanja epidemije gripe i to je pokazatelj sezonskih trendova i ishoda epidemije (18).

U Republici Hrvatskoj godišnji broj prijavljenih slučajeva varira između desetak tisuća do nekoliko stotina tisuća što čini incidenciju od 600-3000/100 000 (19). Najviše je prijavljenih smrtnih slučajeva bilo godine 2010. kada nalazimo 26 smrtnih slučajeva što čini letalitet od 0.57/100 000. Općenito se letalitet gripe u Europi procjenjuje na 0.01 do 0.05% što je značajno manje nego prije nekoliko desetljeća, u prvome redu zbog specifičnog antivirusnog liječenja, ali i boljega liječenja komplikacija (19).

B tipovi uzrokuju ograničenije epidemije svakih pet do šest godina, dok tip C gotovo i nema epidemijski potencijal i povezuje se s običnim prehladama koje se pojavljuju sporadično ili epidemijski u manjim kolektivima kao što su kućanstva i radna mjesta (2).

Epidemije uzrokovane tipom A gripe izbijaju naglo. Prvi su znakovi početka epidemije povećana učestalost febrilnih respiratornih infekcija kod djece, kao i povećanje učestalosti hospitalizacije zbog upale pluća i egzacerbacije kroničnoga bronhitisa. Svoj vrhunac epidemije dosežu za dva do tri tjedna. Epidemije traju dva do tri mjeseca (2,20).

Epidemije se na sjevernoj polutci Zemlje pojavljuju u hladnome dijelu godine; od studenoga do travnja (1,2). Epidemija tipa A doseže svoj vrhunac u prosincu i siječnju, kada se tip B tek počne pojavljivati. On svoj epidemijski vrhunac dosegne u veljači i ožujku (18,19). Na južnoj se polutci bolest pojavljuje tijekom cijele godine, ali nešto izraženije od svibnja do rujna (2,20), a najčešće je uzročnik tip virusa koji će cirkulirati sjevernom polutkom sljedeće zime.

Epidemije su gripe nepredvidive po tome kada će započeti, koliko će biti teške, koliko će trajati pa čak i koji će se virus širiti populacijom. Značaj se epidemije procjenjuje po broju pozitivnih laboratorijskih nalaza, broju posjeta liječniku obiteljske medicine zbog simptoma koji upućuju na gripu, broju zabilježenih smrtnih slučajeva u odraslih i u djece kao i broju hospitalizacija među populacijom djece i odraslih (18).

Tijekom pandemija budu pošteđene samo izolirane populacije poput stanovnika izoliranih otoka i nekih plemena (19).

Imunost je tipospecifična. To znači kako preboljena influenza A ne pruža zaštitu od tipa B i zbog toga je moguće da jedna osoba u istoj godini dva puta preboli gripu. Imunost najviše ovisi o antitijelima protiv HA i NA. Antitijela usmjerena na HA odgovorna su za onemogućavanje infekcije dišnoga epitela, a antitijela na NA odgovorna su za ograničavanje širenja infekcije. Što su promjene HA i NA veće, to je i veća virulencija određenoga soja virusa

gripe. Kod manjih promjena ovih bjelančevina, tzv. antigensko skretanje (*drift*), dolazi do sezonskih epidemija. Do ovoga dolazi zbog akumulacije točkastih mutacija. Ako je promjena u polipeptidnome lancu opsežnija (*shift*) (20 do 50%), dolazi do pandemija zbog toga što velika većina pučanstva nije imuna na tolike značajne promjene. Do ovako velikih promjena ne dolazi zbog točkastih mutacija, već je za njih odgovorno genetsko preslagivanje koje se odvija u stanicama zaražene s dva različita soja virusa gripe, nerijetko humanih i animalnih (1,3,19).

Točno praćenje ovih promjene omogućava pripremu što učinkovitijega cjepiva za gripu (2,3,13,18). Za zaštitu su bitnija sekretorna IgA antitijela nego ona prisutna u serumu i to je razlog zašto efikasna zaštita nakon preboljele gripe ne traje dulje od šest do osam mjeseci (2,18).

Cjepivo što se priprema za sezonsku gripu je trovalentno. Sadrži inaktivirane viruse; dva A i jedan B tip. Tipovi su A H3N2 i H1N1, a tip B može biti subtip Yamagata ili Victoria. U zadnjih 11 sezona, podtip B bio je adekvatno predviđen u osam sezona (18).

Sezona 2009./2010. godine bila je spificična po tome što su bila potrebna dva cjepiva. Prvo je cjepivo bilo standardno trovalentno cjepivo koje je pružalo zaštitu protiv predviđenih epidemijskih sojeva gripe. Pojavljivanjem pandemijskoga soja, bilo je potrebno razraditi još jedno cjepivo. Sezonsko je cjepivo pružalo zaštitu protiv tipova A Brisbane/59/2007-like H1N1 i Brisbane/10/2007-like H3N2 te tipa B Victoria 2008-like (21,22).

Sezone 2016./2017. cjepivo je sadržavalo tipove virusa H1N1 pdm09-like i H3N2/Hong Kong 2014 te protiv podtipa Victoria što se tiče B tipa virusa (23).

Čak i ako tip virusa u cjepivu nije toliko dobro pogođen, ono može pružiti zaštitu od komplikacija gripe (18). Dobro pogođeno cjepivo pruža i 80 postotnu imunost. Cijepljenje se inače preporuča svima starijima od 65 godina, kroničnih srčanožilnim i plućnim bolesnicima kao i zdravstvenim djelatnicima. Za te je skupine ljudi u Hrvatskoj cijepljenje i besplatno (19).

1.4. Patogeneza i patologija

Tijekom cijeloga trajanja bolesti virusi se gripe nalaze isključivo u respiratornome sustavu gdje se razmnožavaju. Zaražene stanice propadaju nakon oslobađanja novih virusnih čestica. Novostvorene se virusne čestice šire u okolne stanice i ciklus se onda ponavlja (1,2).

Neuraminidaza smanjuje viskoznost sekreta dišnoga epitela i tako olakšava širenje u druge dijelove respiratornoga sustava. Tipično je infekcija ograničena na gornji dio dišnoga sustava i na početne dijelove traheje (2,13).

Period inkubacije traje od jednoga do četiri dana, a samo trajanje inkubacije ovisi o broju virusnih čestica i o imunološkome statusu zaražene osobe. Značajnije pupanje i rasap virusnih čestica započinje 24 sata prije nastupa simptoma bolesti, ostaje povišeno jedan do dva dana i onda se tokom četiri do pet dana postepeno smanjuje. Interferon se u povišenim količinama može odrediti u serumu jedan dan nakon početka značajnijega pupanja virusa iz zaraženih stanica (1,2).

Infekcija uzrokuje oštećenje i deskvamaciju površinskih slojeva epitela dišnoga sustava, a bazalni slojevi ostaju očuvani od oštećenja. To se manifestira kataralnom upalom s nekrozom epitela. Posljedični edem i infiltracija mononuklearnih leukocita uzrokuje lokalne simptome infekcije, dok je produkcija citokina odgovorna za sustave manifestacije. Epitel se u potpunosti regenerira tek oko mjesec dana nakon zaraze (1,2).

Oštećeni je epitel plodno tlo za sekundarne bakterijske infekcije koje mogu zahvatiti bilo koji dio dišnoga sustava. Najčešći su mikroorganizmi odgovorni za sekundarne infekcije stafilocoki (pogotovo *S. aureus*), streptokoki (pogotovo *S. pneumoniae*) te *H. influenzae* (2).

Bolesnik je infektivan samo prvih nekoliko dana trajanja bolesti (2).

1.5. Klinička slika i komplikacije

Nakon kratkoga perioda inkubacije, simptomi gripe nastupaju veoma naglo. uglavnom je prva manifestacija bolesti visoka temperatura i opći alglički sindrom (3).

Nerijetko je temperatura vrlo visoka i doseže vrijednosti iznad 40°C(2). Kod djece je primijećena nešto viša temperatura što nosi opasnost od razvoja febrilnih konvulzija (1). Opći se alglički sindrom manifestira kao mijalgije u nožnim i leđnim mišićima, glavobolja i razne artralgie koje se moraju razlikovati od miozitisa kao jedne od komplikacija gripe. Također su prisutni mučnina, klonulost, nevoljkost, smanjeni apetit i pospanost. Povraćanje i proljev nisu rijetki, a pogotovo kod djece i kod zaraza B tipovima virusa (1,2,3).

Na samome početku bolesti uglavnom nema izraženih respiratornih simptoma, a kada se oni pojave temperatura počne postepeno padati. Febrilna faza bolesti traje tri do šest dana, a u djece katkada i dulje. U djece nije rijetko da je gripa uzrok vrućice nepoznata uzrok (2,24).

Pojavom respiratornih simptoma klinička slika postaje karakteristična, a dijagnoza se zbog toga lakše može postaviti. Ti su simptomi osjećaj žarenja i stezanja u gornjem dišnome sustavu, kao i bolovi u području prsnoga koša i iza prsne kosti. Uglavnom je prisutan suhi nadražajni kašalj, kataralni sekret iz nosa kao i nosna kongestija (2,25). Moguća je i pojava konjunktivitisa, kao i promuklosti zbog laringitisa i traheitisa. Potkraj akutne faze bolesti iskašljaj postaje produktivan (2).

Bitno je istaknuti kako je i bol u ždrijelu jedan od učestalijih simptoma gripe i kako je gripa jedan od bitnijih uzročnika ovoga simptoma u zimskim mjesecima (26).

Auskultacijski je nalaz u nekompliranih oblika zaraze neupadan ili su prisutni blaži znakovi bronhitisa zbog edema (2).

Potpuno razvijeni oblik bolesti sa svim opisanim simptomima nije čest. On se uglavnom razvija u osoba koje do tada nisu značajno bile izložene virusima gripe i zbog toga nemaju razvijenu imunost. To su uglavnom djeca i mlade osobe. Starije osobe također imaju tendenciju razvoju težih oblika bolesti ali u njih je uzrok tome veća učestalost razvoja komplikacija (2,3,13).

Na drugome kraju spektra imamo gripu kao blagu nespecifičnu akutnu respiratornu bolest ili običnu prehladu. To je najčešća manifestacija tipa C virusa, ali i drugih tipova slabije virulencije ili kod osoba koja su razvila djelomičnu imunost na aktualni cirkulirajući tip virusa. U tu zadnju skupinu spadaju i osobe koje su cijepljenje (2).

Bolest uobičajeno traje pet do sedam dana, ali potpuni je oporavak nerijetko dug i usporen te umor, kašalj i malaksalost mogu potrajati i više tjedana (2).

Komplikacije gripe mogu biti uzrokovane samim virusom ili mogu biti sekundarne bakterijske infekcije. Također nije rijetko da su kombinirane. Komplikacije su najčešće u dišnome sustavu, a među njima prevladava upala pluća. U male djece nije rijedak i laringitis s kliničkom slikom krupa. Gripa može i pogoršati već postojeće bolesti dišnoga sustava kao što su kronični bronhitis, emfizem ili astma. Komplikacije izvan dišnoga su sustava miozitis, encefalitis, mijelitis te Guillan-Barreov sindrom, a njihova etiologija još uvijek nije u

potpunosti razjašnjena. Reyeov je sindrom poseban entitet obilježen edemom mozga i masnom fulminantnom degeneracijom jetre u djece zaražene virusom gripe (nešto češće tipom B) koja su primala acetilsalicilnu kiselinu, iako se točan mehanizam ne poznaje, a i zaključeno je kako su za razvoj bitni još i neutvrđeni drugi vanjski čimbenici (1,2,27,28).

Upale su pluća česta i teška komplikacija gripe (2). Procjenjuje se kako 10% bolesnika s gripom razvije upalu pluća. Upale su pluća odgovorne za veliku većinu smrtnih slučajeva osoba zaraženih gripom. Učestalost značajno raste sa životnom dobi i prema nekim istraživanjima, prevalencija je veća od 70% u dobnim skupinama starijim od 70 godina (2,29).

Postoje primarna virusna i sekundarna bakterijska pneumonija, kao i miješani oblik.

Primarna se virusna upala pluća uglavnom manifestira na samome početku bolesti i vrlo se brzo razvija. Uz teško opće stanje, od samoga su početka bolesti prisutni i respiratorni simptomi od kojih su najučestaliji produktivan kašalj i otežani i bolni ekspirij. Prisutni su obostrani difuzni infiltrati na rentgenogramu. Patohistološki riječ je o difuznoj hemoragičnoj pneumoniji s intersticijskim infiltratom i hijalnim membranama u alveolama (2).

Poznati su brojni faktori koji pridonose razvoju primarne virusne pneumonije u bolesnika oboljelih od gripe, a to su mitralna stenoza i druge srčane mane, dijabetes melitus, alkoholizam, KOPB te trudnoća. Također je primijećena veća učestalost ovoga oblika upale pluća kod starijih pacijenata. Primarna virusna pneumonija nije posljedica visoke virulencije uzročnika već slabe obrambene sposobnosti domaćina i zbog toga joj je prognoza poprilično loša (1,2,29).

Sekundarna upala pluća često se manifestira s latencijom od nekoliko dana nakon prvotnoga poboljšanja primarne bolesti pojavom produktivnoga kašlja i ponovnim porastom tjelesne temperature. To nije pravilo te se može manifestirati i u aktunoj fazi bolesti. Osim kašlja, simptomi su i bolovi u prsima pri disanju. Auskultacijski se uglavnom mogu čuti vlažni hropci, a na rentgenogramu je nešto učestaliji alveolarni tip infiltracije. Laboratorijski nalazi pokazuju leukocitozu sa skretanjem ulijevo iako taj nalaz nije specifičan za bakterijsku i može se pronaći i kod primarne virusne pneumonije. Ovaj tip upale pluća obilježava niža stopa smrtnosti (1,2,13,30).

Najčešći su bakterijski uzročnici sekundarne upale pluća *S. pneumoniae*, *S. aureus* te *H. influenzae*. Od njih *S. aureus* ima najveću tendenciju da uzrokuje upale pluća na samome početku bolesti i da uzrokuje nešto veću smrtnost nego ostali bakterijski uzročnici (1).

Miješana virusno-bakterijska pneumonija vrlo je teška komplikacija gripe karakterizirana nekrotizirajućim traheobronhitisom s vrlo brзом progresijom i vrlo visokom smrtnošću ako se agresivno ne liječi (2).

Razlikovanje je primarne i sekundarne upale pluća u bolesnika s gripom iznimno teško i nemoguće je sa sigurnošću odrediti uzrok pneumonije bez etiološki dokazanog uzročnika. Laboratorijski pokazatelji, kao što su broj leukocita, razina CRP-a i drugih upalnih parametara, veoma su nespecifični. Broj leukocita može biti povišen i snižen u svim oblicima pneumonije, kao što i CRP može biti vrlo povišen u svim oblicima. Jedino što je karakteristično da su veoma visoke razine CRP-a (preko 350 mg/L) češće povezane s bakterijskom upalom pluća, kao što i broj leukocita iznad 25 upućuje na bakterijsku ili miješanu etiologiju s nešto većom vjerojatnošću (2,31).

Najteža je komplikacija gripe respiratorna insuficijencija koja je, za razliku od klasičnoga modela ARDS-a uzrokovana oštećenjem epitelnih stanica alveola, a ne stanica endotela (32).

1.6 Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna je dijagnoza gripe veoma široka i komplicirana, a pogotovo na početku bolesti dok se simptomi još nisu u potpunosti razvili i klinička slika nije još postala karakteristična. Različite infektivne bolesti s kratkom vrućicom mogu oponašati kliničku sliku gripe.

S druge strane, infekcija virusima gripe također može uzrokovati različite kliničke manifestacije koje mogu obuhvatiti više organskih sustava od dišnoga do probavnoga, kao i vrlo izražen opći algički sindrom.

Druge se respiratorne infekcije uglavnom ne pojavljuju u epidemijским proporcijama, uglavnom kraće traju i od početka su praćene simptomima dišnoga sustava. Tu problem za diferencijaciju opet može biti primarna virusna pneumonija gripe. Također je veoma teško razlikovati obične prehlade od blagih kliničkih slika gripe uzrokovanih tipom C virusa.

U obzir za diferencijalnu dijagnozu dolaze druge akutne respiratorne infektivne bolesti gornjeg i donjeg dišnog sustava uključujući razne pneumonije, probavne infektivne bolesti, meningitisi i encefalitisi, infektivna mononukleoza te vrućica nepoznata uzroka (2).

1.7 Dijagnoza

Klinička dijagnoza bolesti temelji se na kliničkoj slici i nespecifična je dijagnoza. Moguće ju je postaviti tek kada se klinička slika u potpunosti razvije za što je potrebno nekoliko dana od početka prvih simptoma. Osim samih kliničkih podataka, bitni su i epidemiološki podatci o postojanju aktualne epidemije gripe (2).

Jedino je specifična dijagnoza potvrda kliničke dijagnoze koja je samo pretpostavka. Specifična se dijagnoza može postaviti pomoću identifikacije određenih antigena specifičnih za virus gripe, identifikacije virusne ribosinukleinske kiseline, izolacije samoga virusa u kulturi stanica te pozitivnom serološom reakcijom (1,2,3,33).

Preferira se RT/PCR metoda za detekciju virusne RNK u kliničkome uzorku zbog toga što je ta pretraga brza, osjetljiva i specifična. Rezultati se ovom metodom dobiju za manje od jednoga dana (1).

Izolacija je virusa gripe moguća inokulacijom u kulturu stanica. Bitno je izolirati virus koji uzrokuje gripu na početku epidemije. Postupak može trajati od tri do 10 dana, a kao stanice za inokulaciju mogu se koristiti embriji, stanice bubrega majmuna te neke kontinuirane stanične linije. Stanice u koje se virus inokulira trebale bi imati tripsin pošto je on potreban za cijepanje hemaglutinina i samim time i za uspješno umnožavanje virusa. Virus gripe u kulturi stanica ne tvori citopatski učinak. Moguće je identificirati virus testom hemadsorpcije ili inhibicije hemaglutinacije te fluorescentnim protutijelima (1,3,13,33).

Serološke se metode identifikacije uzročnika temelje na dokazivanju stvorenih protutijela na određene antigene uzročnika. U ljudskome se tijelu stvaraju protutijela usmjerena na hemagutinin, neuraminidazu, nukleoprotein i na matriksni protein virusa gripe (1). Zbog prethodne izloženosti virusu gripe i već stvorenih protutijela, potrebno je uzeti parne uzorke seruma oboljele osobe za dijagnostiku (3). Prvi se uzorak uzima na početku bolesti, a drugi u fazi rekonvalescencije i uspoređuje se razina očitanih protutijela. Rutinski se serodijagnostički

testovi baziraju na principima inhibicije hemaglutinizacije i ELISA pri čemu je ELISA najosjetljivija metoda za detekciju protutijela (3,33,34).

1.8 Liječenje

Osnovni je vid liječenja gripe, a pogotovo nekomplikirane, sptomatska i potporna terapija koja uključuje poštedu od aktivnosti, oralnu ili parenteralnu rehidraciju, nadoknadu eventualno izgubljenih elektrolita, korištenje antipiretika radi smanjenja povišene tjelesne temperature i ublažavanja mijalgija, a po potrebi i antitustika i kisika kod pacijenata s raznim stupnjevima respiratorne insuficijencije (2).

Postoji i etiološka terapija antivirusnim kemoterapeuticima koji sprječavaju umnažanje virusa u zaraženoga domaćina. Ti se lijekovi mogu koristiti i za kemoprofilaksu i za liječenje već razvijene kliničke slike gripe (2).

Antibiotici nemaju mjesto u liječenju gripe koja nije komplicirana nekom sekundarnom bakterijskom infekcijom. Profilaksa antibioticima ne umanjuje broj, učestalost ni težinu bakterijskih superinfekcija, ali je jedan od značajnih faktora koji vode povećanoj rezistenciji bakterija na antibiotike, a pogotovo *S. pneumoniae* (1,2,35,36).

Postoje dvije grupe antivirusnih lijekova koji se koriste u terapiji gripe. To su blokatori M2 kanala i inhibitori neuraminidaze. Pripadnici su prve skupine amantadin i rimantadin, a pripadnici druge skupine koji su u širokoj uporabi su oseltamivir, zanamavir te peramivir. Obje se skupine lijekova mogu koristiti i za liječenje i za profilaksu infekcije.

Blokatori M2 protonskih kanala inhibiraju oslobađanje virusne RNK unutar inficirane stanice domaćina i tako sprječavaju virusnu replikaciju. Njihova je djelotvornost ograničena samo na tipove A virusa gripe. Ako nije izražena rezistencija virusa na ove lijekove, u dozi od 200 mg na dan u oko 70-90% oboljelih mogu spriječiti pojavu simptoma bolesti, a ako se primjene jedan do dva dana od početka bolesti, mogu skratiti trajanje povišene temperature i općih simptoma za jedan do dva dana (2,37,38).

Postoji više nedostataka ove skupine lijekova zbog kojih se danas praktički više ne primjenjuju. Jedna je od toga njihova visoka toksičnost i njihove ozbiljne psihijatrijske

nuspojave. Još važnije je od toga brzi i danas veoma prošireni razvoj rezistencije virusa gripe na ove lijekove. Prvo su H3N2 sojevi postali rezistentni na M2 inhibitore, a danas su gotovo svi sojevi rezistentni te je uporaba ovih lijekova u zadnjemu desetljeću drastično pala. Razlog je njihove rezistencije brzi razvoj mutacija unutar M2 proteina (7,37,38).

Inhibitori neuraminidaze svoj učinak ostvaruju sprječavanjem izlaska novostvorenih virusnih čestica iz stanice i na taj način ometaju širenje infekcije unutar dišnoga sustava. Mogu se koristiti i za A i za B tipove virusa gripe.

U ovu skupinu lijekova spadaju oseltamivir, koji se primjenjuje oralno, zanamivir, koji se primjenjuje inhalacijski te peramivir koji zahtijeva oralnu primjenu (38).

Od velike je važnosti njihova rana primjena jer je virusna replikacija unutar zaraženih stanica na svome vrhuncu 24 do 72 sata od početka zaraze i ako se lijekovi primjene u ovome vremenu mogu u 70-90% slučajeva skratiti trajanje simptoma za jedan do dva dana te smanjiti učestalost komplikacija bolesti ako se provodi petodnevna terapija dnevnom dozom od 150 g.

Profilaksa dnevnom dozom od 75 grama također je veoma učinkovita u sprječavanju pojave bolesti u svim dobnim skupinama. Dobro se oralno apsorbiraju i dostiževaju u visokim koncentracijama u sve dijelove dišnoga sustava (1,2,37).

H1N1 tip virusa nešto češće razvija rezistenciju na ovu skupinu lijekova nego H3N2 ili B virusi. Do 2009. gotovo su svi izolirani H1N1 virusi bili rezistentni na oseltamivir. Do pojave pandemijskoga soja 2009. 99% svih H1N1 virusa bilo je rezistentno na oseltamivir, dok su svi H3N2 i B tipovi bili osjetljivi. Velika je većina je tih virusa pak bila osjetljiva na zanamivir (37).

Do danas su gotovo svi sojevi virusa gripe koji cirkuliraju u populaciji osjetljivi na oseltamivir, a većina ih je rezistentna na amantadin i druge M2 blokatore te se stoga danas u terapiji i prevenciji gripe koriste isključivo inhibitori neuraminidaze (7,38,39).

Oseltamivir se u svrhu ublažavanja simptoma gripe može koristiti u bilo kojoj dobi, a u svrhu kemoprofilakse kod djece starije od tri mjeseca. Zanamivir se za liječenje smije koristiti kod djece starije od sedam godina, a za profilaksu kod djece starije od pet godina, dok se peramivir za liječenje smije koristiti u djece starije od dvije godine, dok se on ne koristi u svrhu kemoprofilakse (40).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su ovoga istraživanja bili:

1. Prikazati kliničke i epidemiološke značajke bolesnika koji su hospitalizirani zbog gripe i njenih komplikacija na Klinici za infektologiju KBC Split u sezoni 2009./2010. i 2016./2017.
2. Uočiti sličnosti i razlike među tim sezonama.
3. Unaprijediti dosadašnje spoznaje o ovoj bolesti.

3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno, kliničko-epidemiološko istraživanje.

Potrebni uzorak za provedbu istraživanja dobiven je uvidom u arhivu Klinike za infektologiju KBC-a Split, pregledom medicinske dokumentacije pacijenata hospitaliziranih zbog gripe u razdobljima sezona 2009./2010. i 2016./2017.

U istraživanje je bilo uključeno 157 ispitanika.

Svi su podatci o bolesnicima prikupljeni iz njihovih pripadajućih povijesti bolesti i uneseni su u upitnik koji sadržava šest dijelova:

- Opći podatci
- Epidemiološki podatci
- Klinički podatci
- Laboratorijski pokazatelji
- Liječenje
- Ishod hospitalizacije

Navedeni se anketni upitnik nalazi u dodatku na kraju ovoga rada.

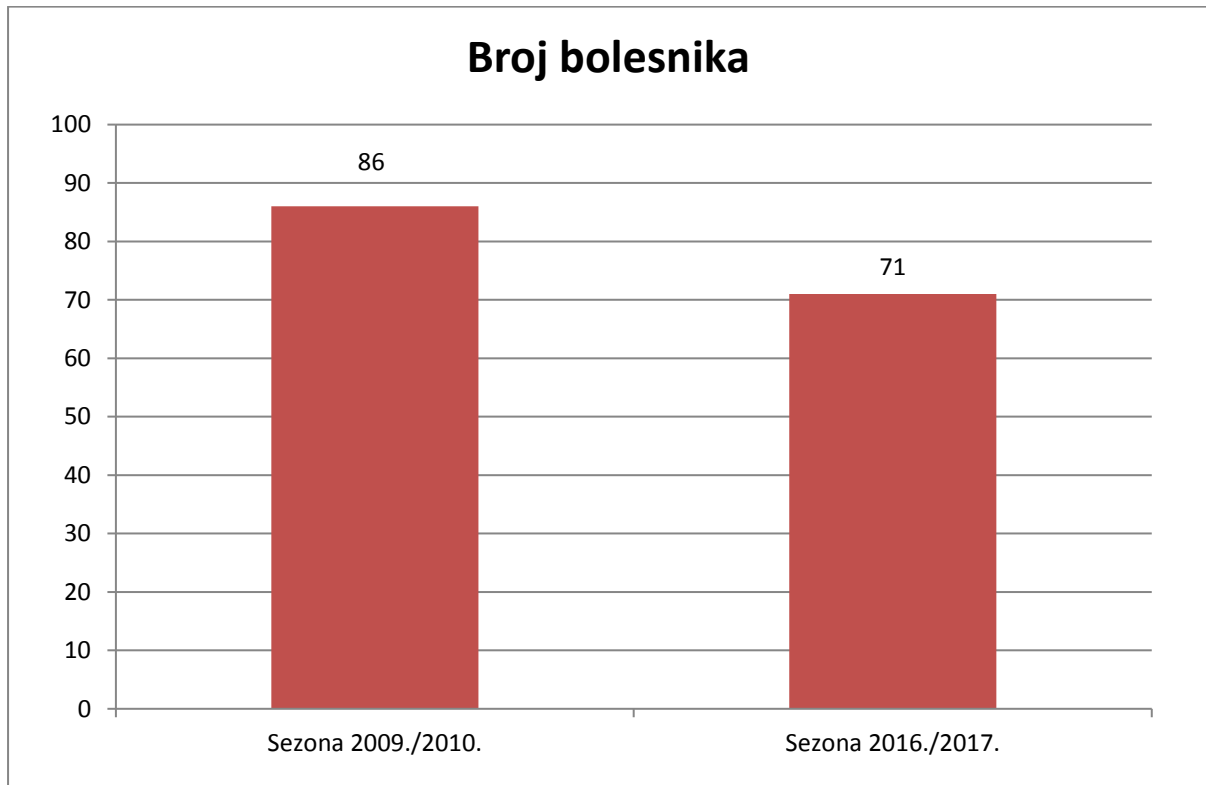
Nakon pregleda upitnika određeni su podatci koji će ući u statističku analizu i to su bili:

- Dob bolesnika
- Spol bolesnika
- Datum prijema
- Datum otpusta
- Cijepljenost protiv gripe u dotičnoj sezoni
- Tjelesna temperatura
- Laboratorijski nalazi
- Smrtni ishod
- Respiratorna insuficijencija
- Terapija

Za pohranu i obradu podataka korišteni su računalni programi Microsoft Office Word 2007 i Microsoft Office Excel 2007. Kategorijske varijable prikazane su kao broj i postotak (n, %).

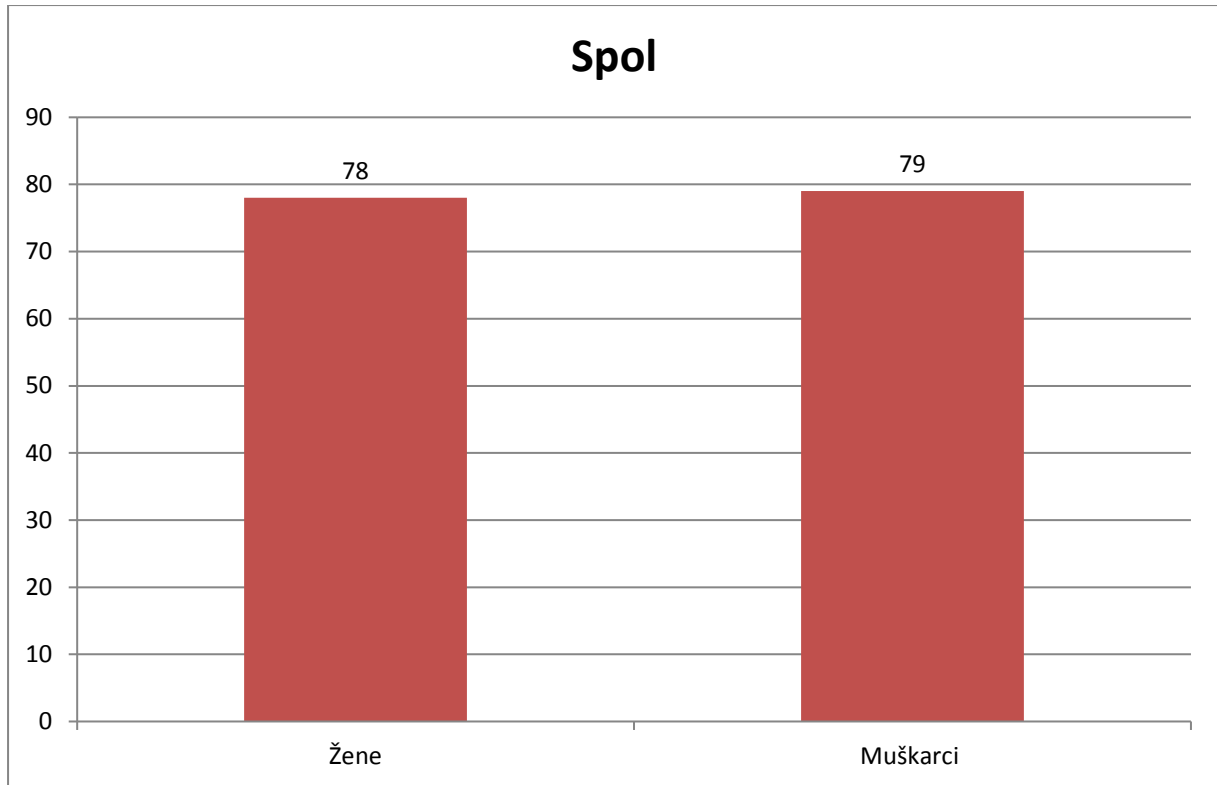
4. REZULTATI

U ove dvije sezone obrađeno je ukupno 157 pacijenata liječenih na Klinici za infektologiju KBC-a Split od čega je 86 pacijenata liječeno u sezoni 2009./2010., a 71 pacijent u sezoni 2016./2017 (Slika 1).



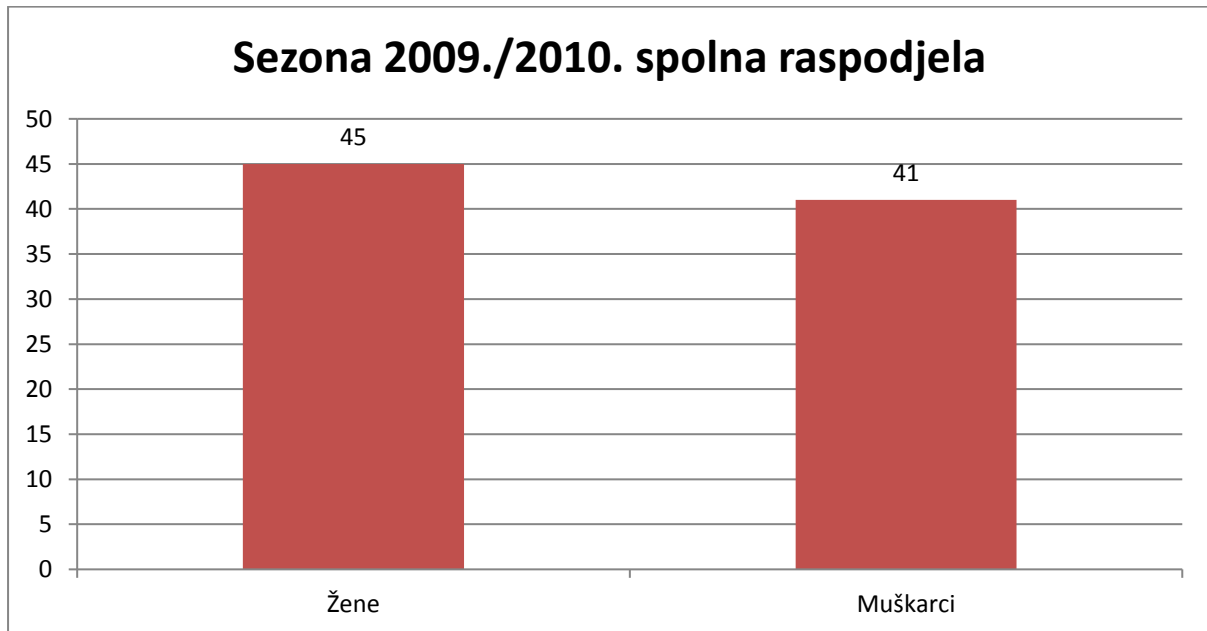
Slika 1. Raspodjela bolesnika liječenih na Klinici za infektologiju KBC-a Split od gripe po sezonama (N=157)

Od 157 liječenih bolesnika, 78 (49,7%) bilo je ženskoga, a 79 (50,3%) muškoga spola, što omjer žene:muškarci čini gotovo 1:1 (Slika 2).

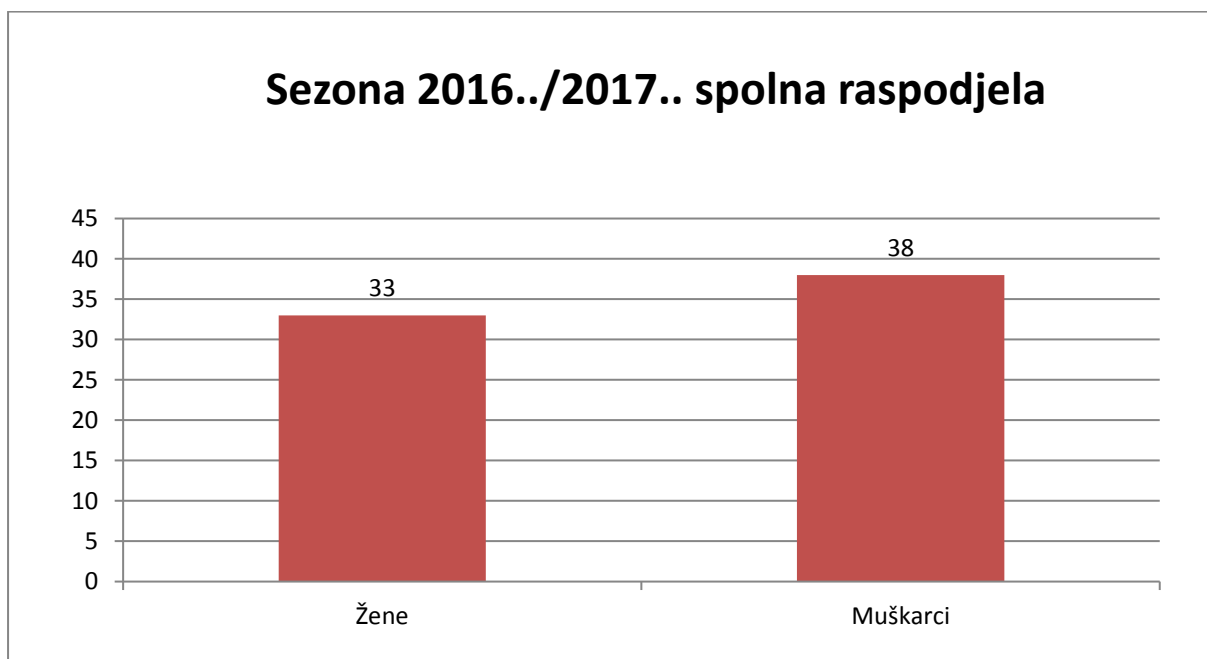


Slika 2. Raspodjela obrađenih bolesnika prema spolu (N=157)

Za razliku od ukupnoga omjera spola, omjer spola unutar pojedinačnih sezona pokazao je određene varijacije te je u sezoni 2009./2010. bilo hospitalizirano 45 muškaraca (52,3%) i 41 žena (47,7%) (Slika 3). U sezoni 2016./2017. bile su pak hospitalizirane 33 žene (46,5%) i 38 muškaraca (53,5%) (Slika 4).

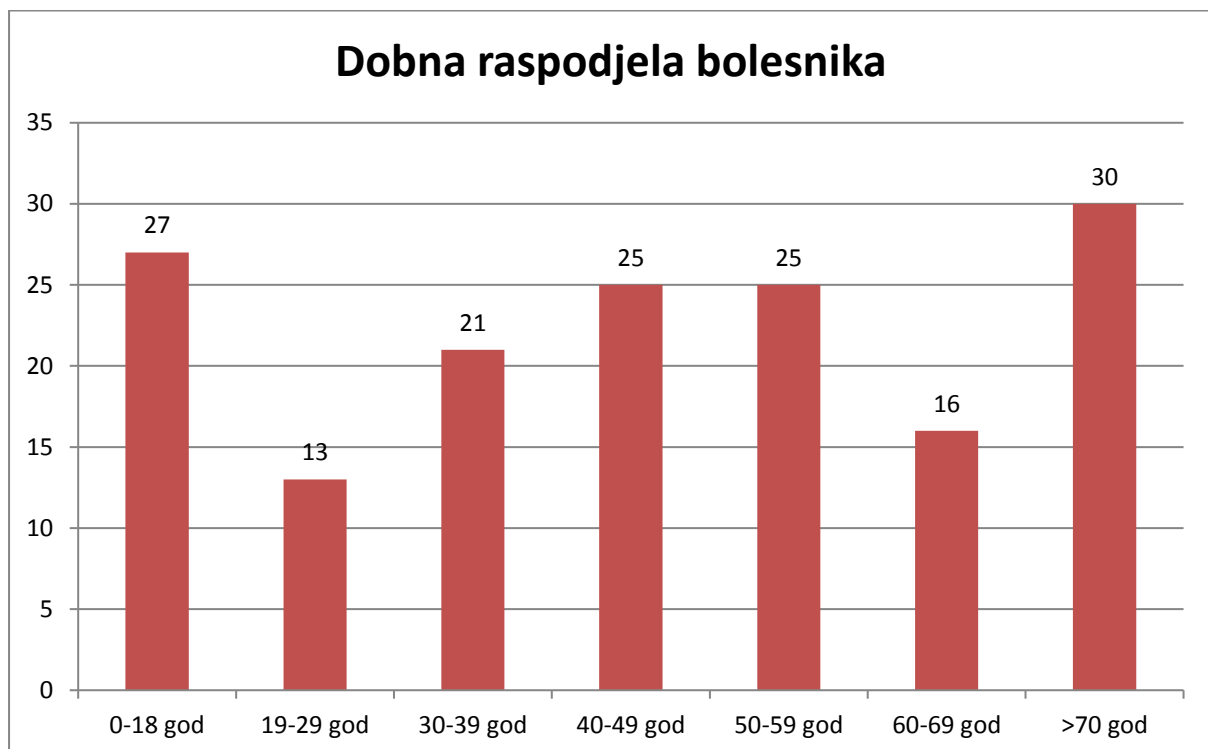


Slika 3. Raspodjela bolesnika po spolu u sezoni 2009./2010. (N=86)



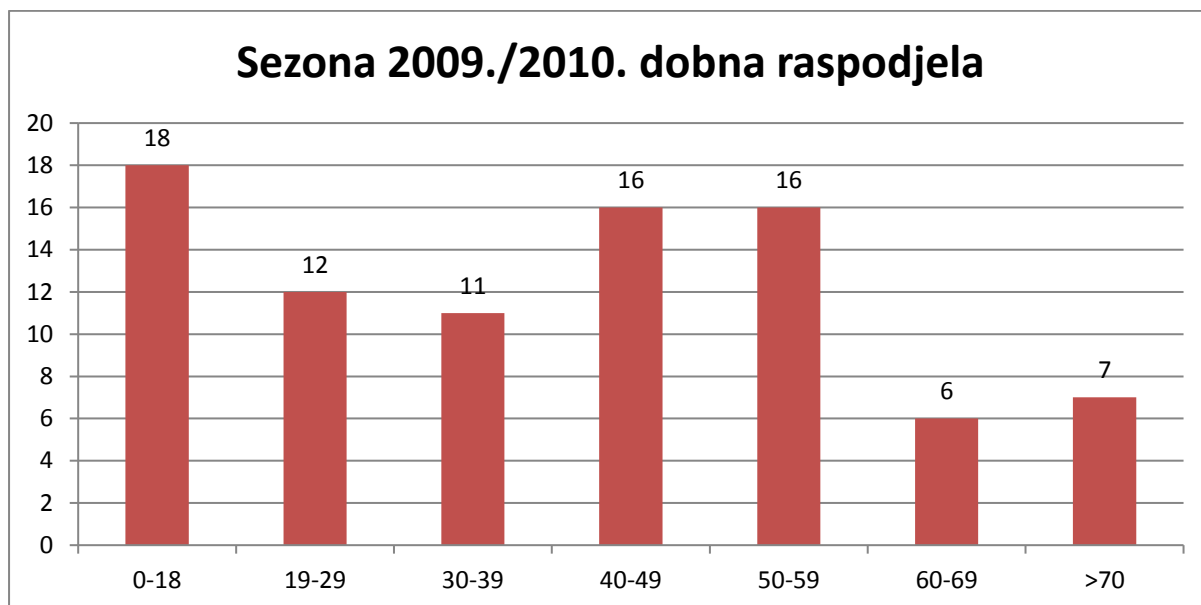
Slika 4. Raspodjela bolesnika po spolu u sezoni 2016./2017. (N=71)

Prosječna dob bolesnika bila je 44,75 godina. Najstarija je osoba imala 86 godina, a najmlađa osoba je imala šest mjeseci. Raspodjela bolesnika po dobi pokazuje kako se bolest nešto češće javljala u najmlađim i najstarijim dobnim skupinama. Naime, 36,3% svih bolesnika bilo je u dobnim skupinama mlađih od 19 i starijih od 70 godina (Slika 5).

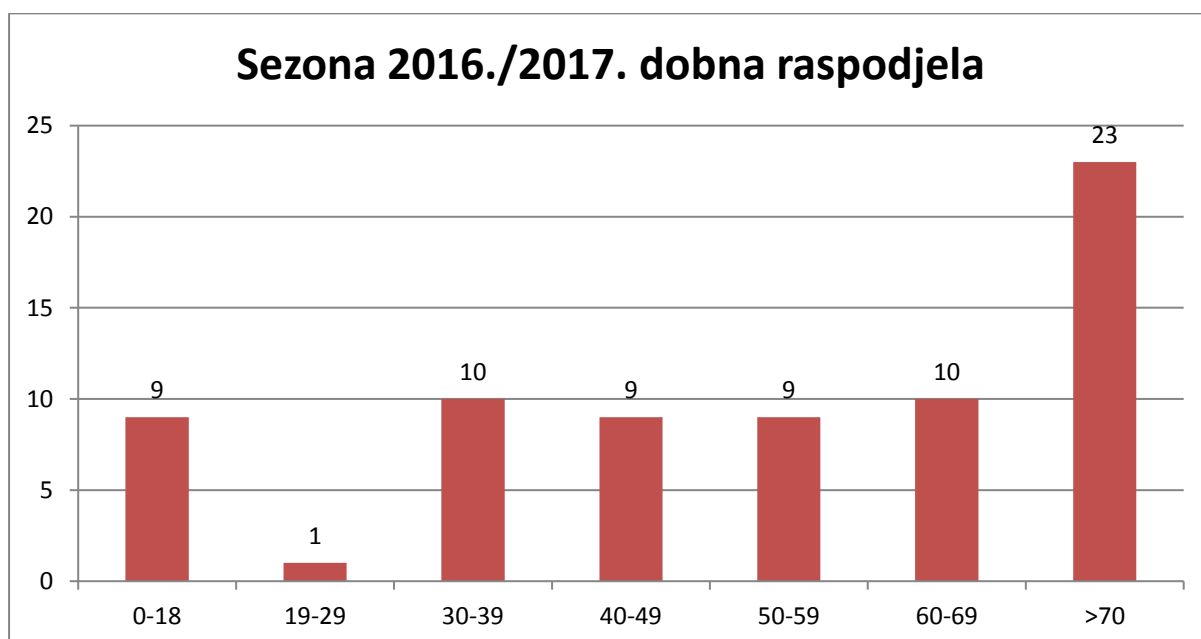


Slika 5. Raspodjela obrađenih bolesnika prema dobnim skupinama (N=157)

Što se tiče dobne raspodjela unutar pojedinačnih sezona, rezultati su ponešto drugačiji. U sezoni 2009./2010. najviše je hospitaliziranih bilo mlađe od 19 godina sa značajnim brojem oboljelih u dobnim skupinama 40-49 godina te 50-59 godina sa samo sedam pacijenata starijih od 70 godina. (Slika 6). U sezoni 2016./2017. najviše je oboljelih bilo starije od 70 godina (čak 32,4%) sa samo devet oboljelih mlađih od 19 godina (Slika 7).

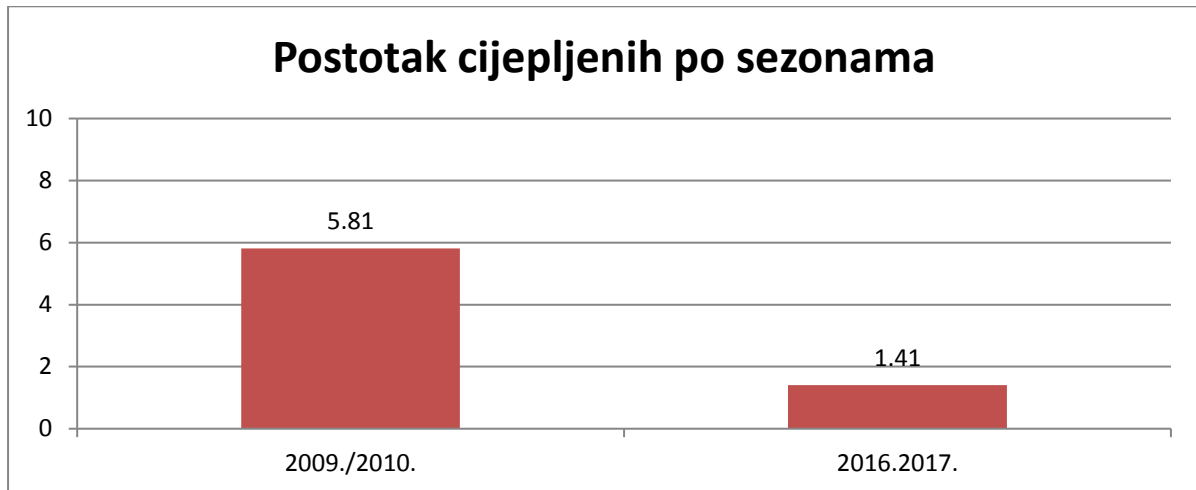


Slika 6. Dobna raspodjela bolesnika u sezoni 2009./2010. (N=86)



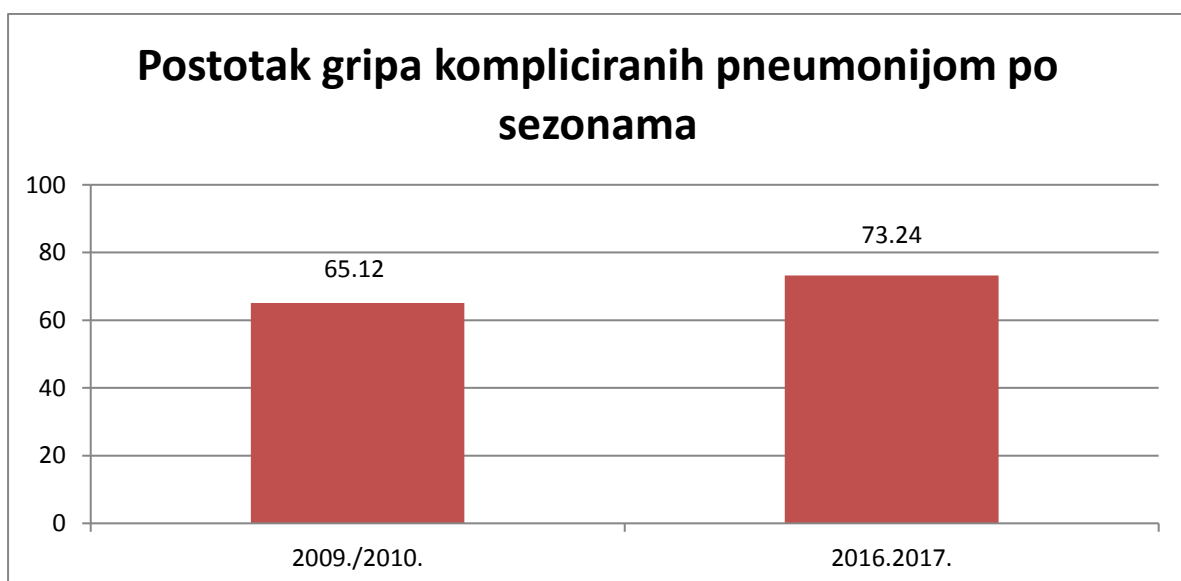
Slika 7. Dobna raspodjela bolesnika u sezoni 2016./2017. (N=71)

Većina bolesnika hospitaliziranih nije bilo cijepljeno protiv gripe te sezone u kojoj su hospitalizirani no postojale su iznimke gdje je veći udio cijepljenih i hospitaliziranih pronađen u sezoni 2009./2010. (Slika 8).



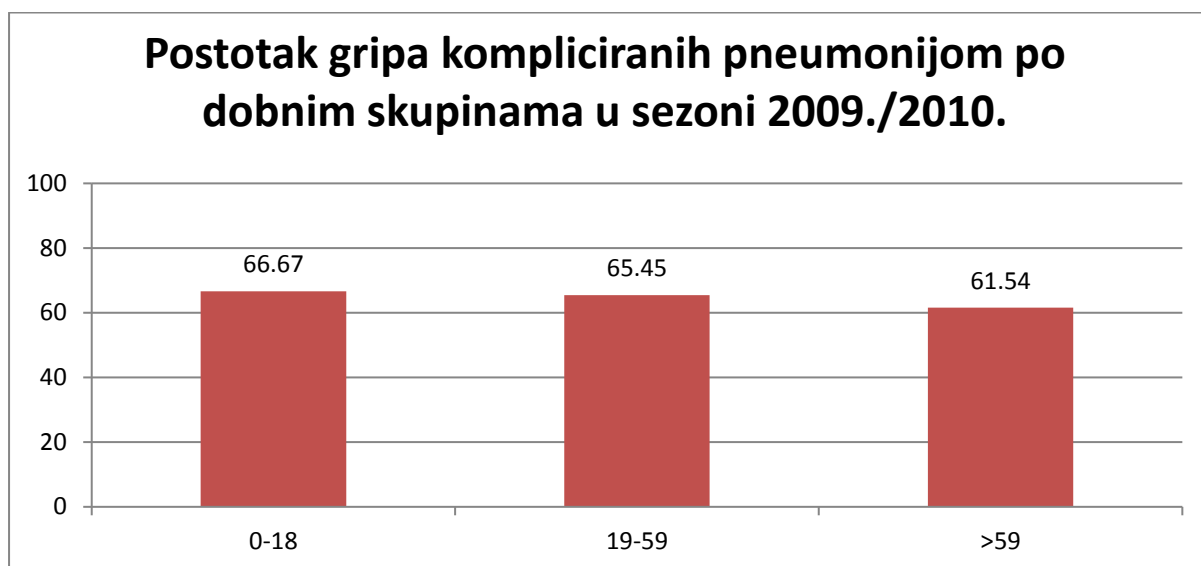
Slika 8. Postotak cijepljenih u sezoni 2009./2010. i 2016./2017. (N=157)

Većina je obrađenih bolesnika imala kliničku sliku gripe komplicirane pneumonijom. Veći je postotak pneumonije bio u sezoni 2016./2017. (Slika 9).

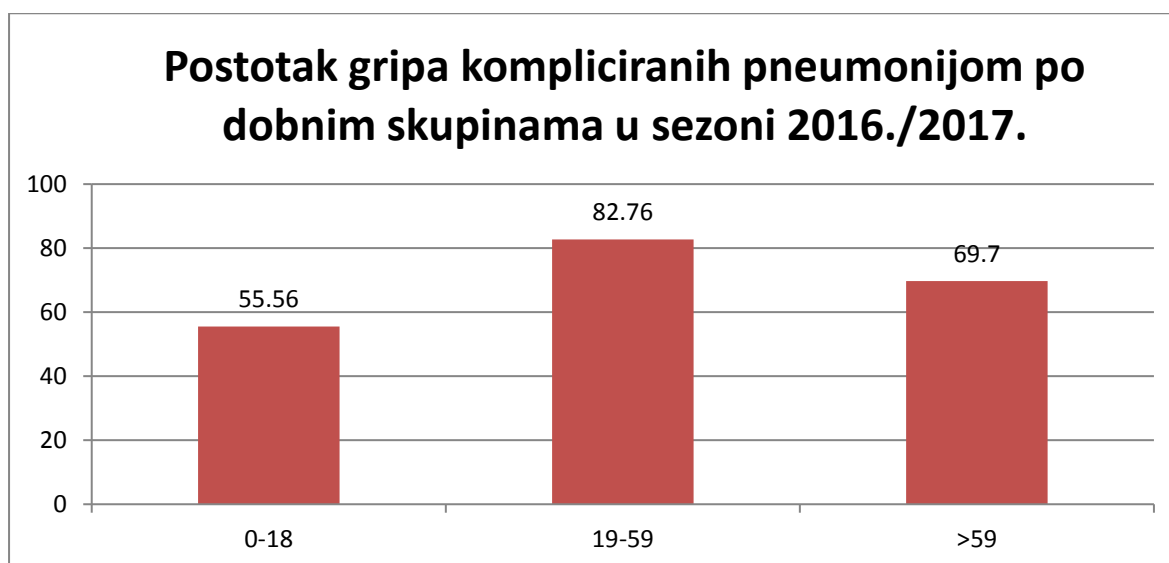


Slika 9. Postotak gripa kompliciranih upalom pluća po sezonama (N=157)

U sezoni 2009./2010. najveći je postotak pneumonije zabilježen u dobnoj skupini mlađih od 19 godina (66,7%) dok je u sezoni 2016./2017. samo 5,6% pacijenata iz te dobne skupine imalo pneumoniju. U toj se sezoni pneumonija kao komplikacija najviše javljala u dobnoj skupini od 19 do 59 godina (Slika 10, Slika 11).

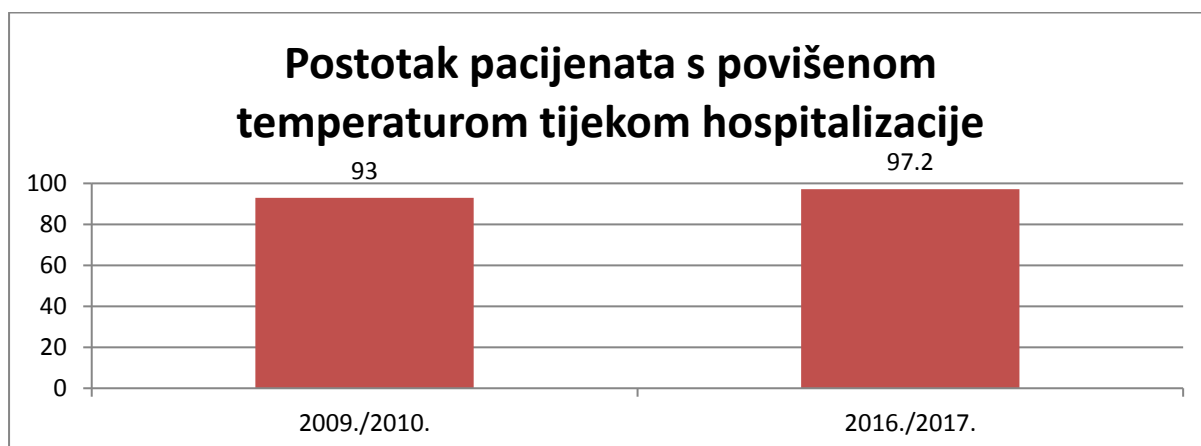


Slika 10. Postotak slučajeva kompliciranih pneumonijom po dobnim skupinama u sezoni 2009./2010. (N=86)



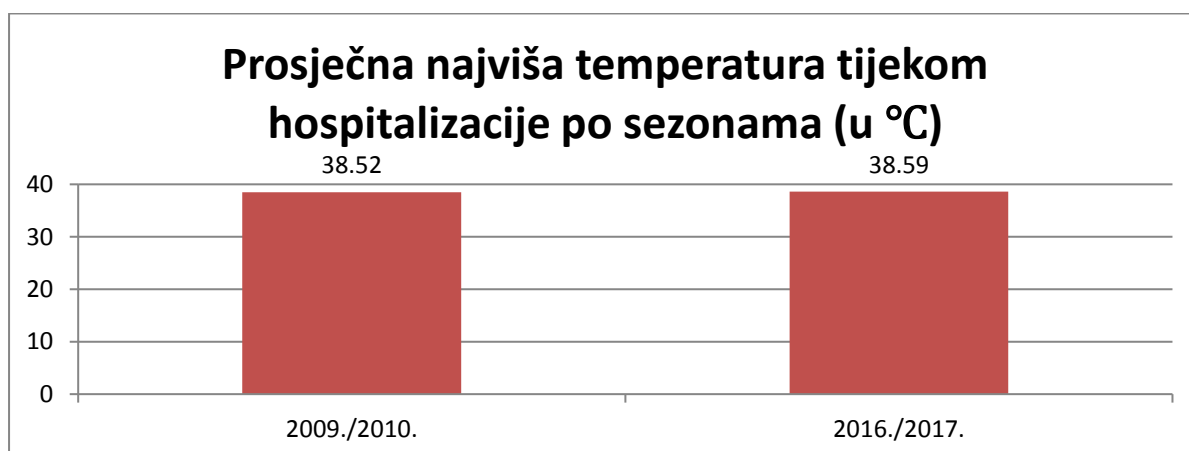
Slika 11. Postotak slučajeva kompliciranih pneumonijom po dobnim skupinama u sezoni 2009./2010. (N=71)

Većina je obrađenih bolesnika tijekom hospitalizacije imala povišenu tjelesnu temperaturu s tim da je nešto veći udio pacijenata s povišenom temperaturom tijekom boravka u bolnici bio u sezoni 2016./2017 gdje je taj postotak iznosio 97,2% naspram 93% u sezoni 2009./2010. (Slika 12).



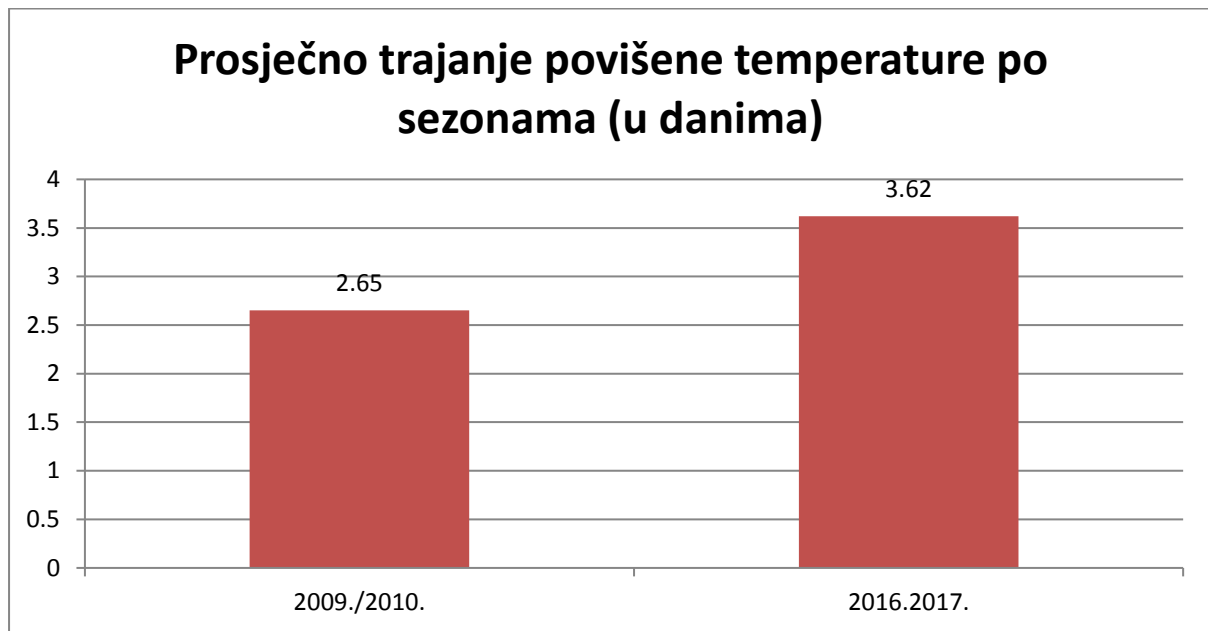
Slika 12. Udio pacijenata s povišenom tjelesnom temperaturom za vrijeme hospitalizacije po sezonama. (N=157)

Nije uočena značajna razlika u prosjeku najviše tjelesne temperature tijekom hospitalizacije između dvije uspoređene sezone (Slika 13). Prosječna najviša tjelesna temperatura tijekom hospitalizacije sveukupno bila je 38,6°C.



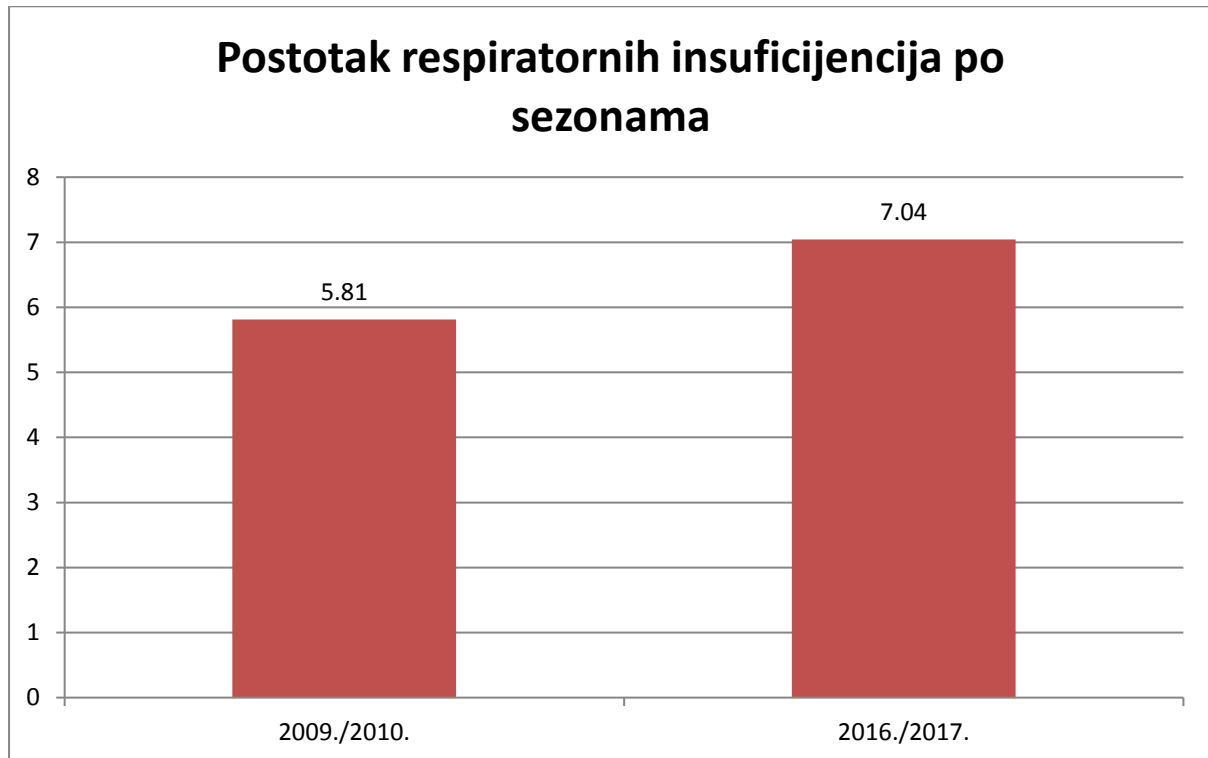
Slika 13. Prosječna najviša temperatura tijekom hospitalizacije po sezonama (N=157)

Prosječno je trajanje povišene tjelesne temperature za sve obrađene pacijente bilo 3.09 dana s tim da je u sezoni 2016./2017. uočeno znatno dulje prosječno trajanje povišene temperature, gotovo za jedan cijeli dan. Hospitalizirani pacijenti u sezoni 2009./2010. U prosjeku su bili febrilni 2,6 dana, a u sezoni 2016./2017. 3,6 dana (Slika 14).



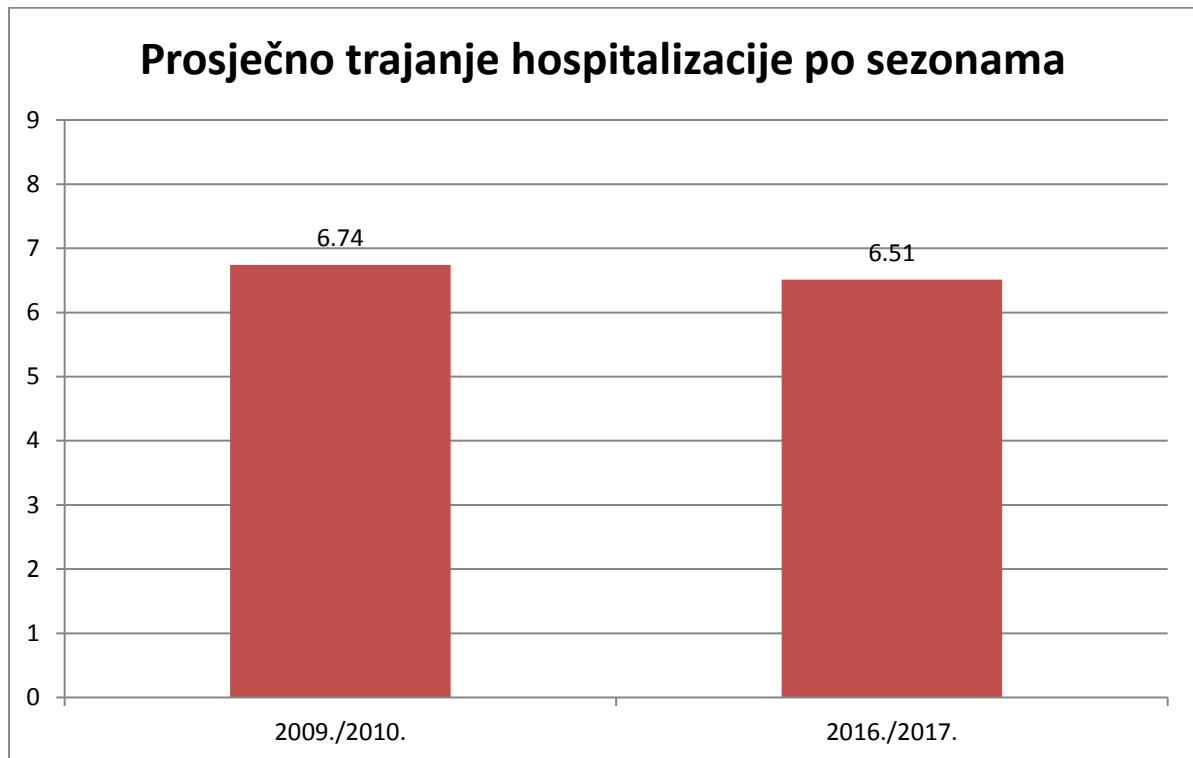
Slika 14. Prosječno trajanje (u danima) povišene tjelesne temperature kod obrađenih pacijenata (N=157)

Određeni je dio obrađenih bolesnika iz obje sezone imao tijekom bolesti koji se komplicirao respiratornom insuficijencijom blažeg ili težeg stupnja. Postotak je nešto veći u sezoni 2016./2017. U toj je sezoni postotak 7% naspram 5,8% u sezoni 2009./2010. (Slika 15).



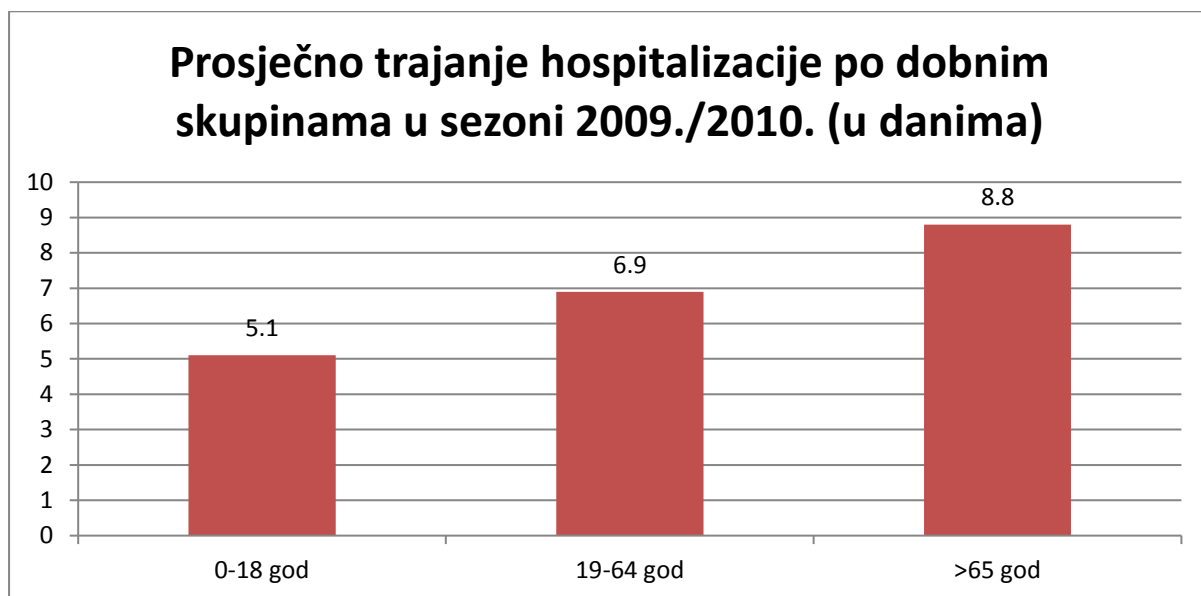
Slika 15. Postotak slučajeva u kojima je tijekom bolesti bio kompliciran respiratornom insuficijencijom po sezonama (N=157)

Prosječno je trajanje hospitalizacije u obje sezone bilo slično. U sezoni 2009./2010. je to bilo 6,7 dana, a u sezoni 2016./2017. 6,5 dana (Slika 16). Najkraća hospitalizacija u sezoni 2009./2010. iznosila je 2 dana, jednako kao i u sezoni 2016./2017. Najdulja je hospitalizacija u sezoni 2009./2010. bila ona od 26 dana dok je u sezoni 2016./2017. to bila hospitalizacija koja je trajala 17 dana.

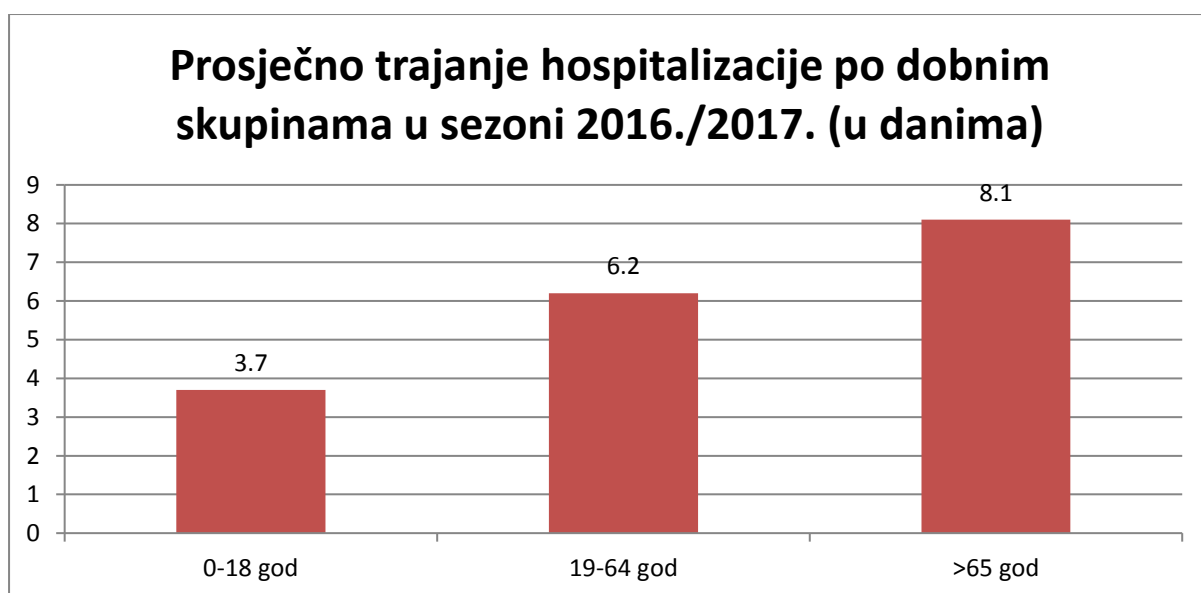


Slika 16. Prosječno trajanje hospitalizacije po sezonama (u danima) (N=157)

Prosječno trajanje hospitalizacije po dobnim skupinama pokazuje značajne razlike i uočljivo je u obje uspoređene sezone. Pacijenti su u prosjeku značajno dulje boravili na Klinici za infektologiju što su pripadali starijoj dobnj skupini (Slika 17, Slika 18).

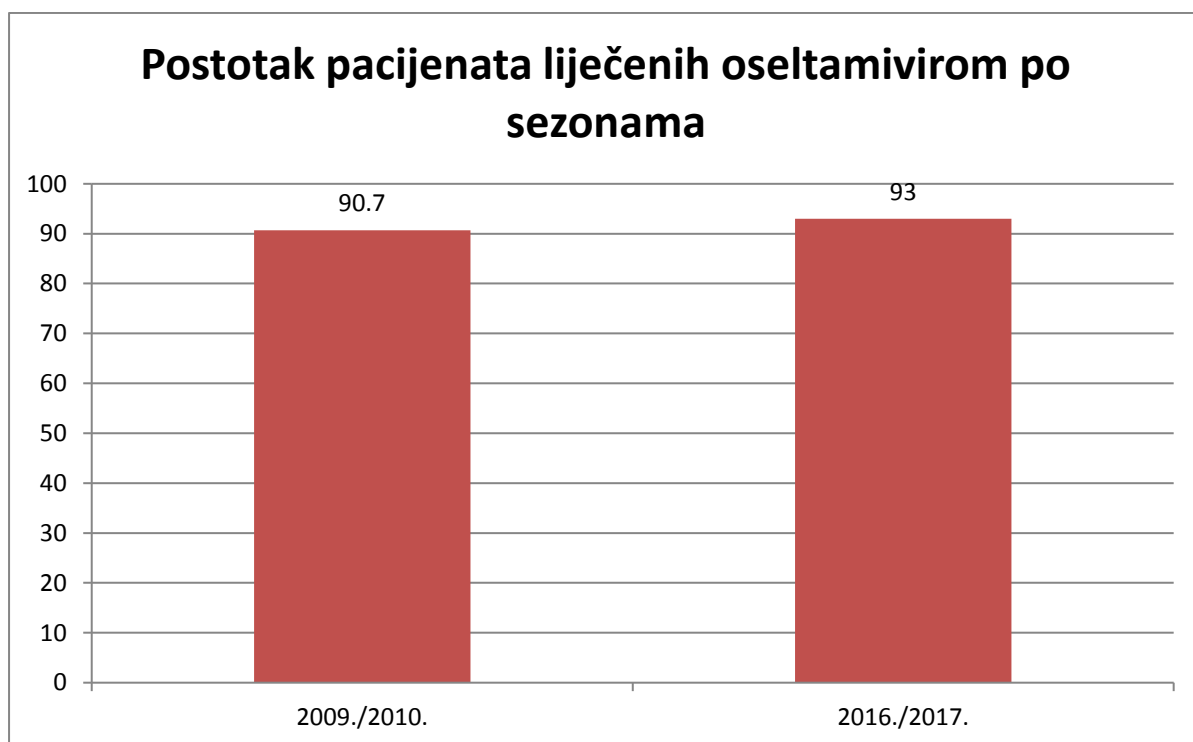


Slika 17. Prikaz prosječnoga trajanja (u danima) hospitalizacije kod pacijenata u ovisnosti o dobnim skupinama u sezoni 2009./2010. (N=86)



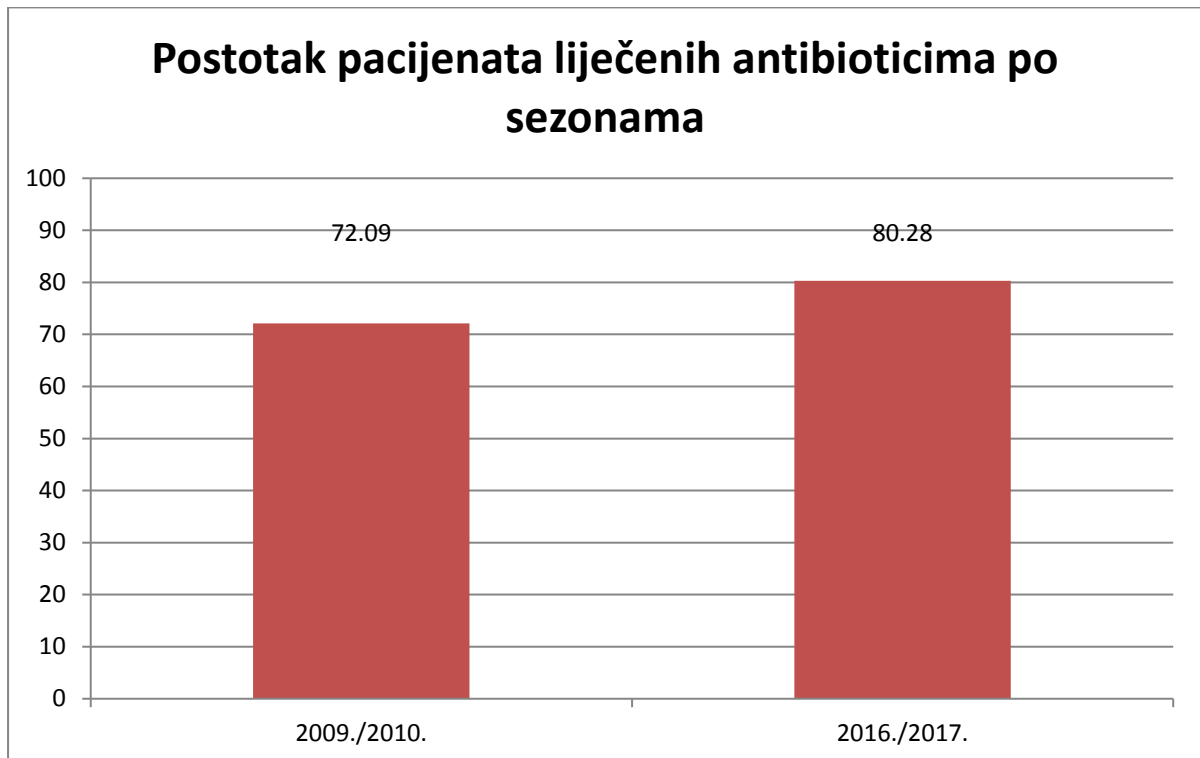
Slika 18. Prikaz prosječnoga trajanja (u danima) hospitalizacije kod pacijenata u ovisnosti o dobnim skupinama u sezoni 2016./2017. (N=71)

Svi su obrađeni pacijenti liječeni potpornom terapijom kristaloidnim otopinama. U sezoni 2009./2010. sedam je pacijenata primalo samo potpornu terapiju dok nijedan pacijent u sezoni 2016./2017. nije primao samo potpornu terapiju. Postotak pacijenata liječenih inhibitorom neuraminidaze oseltamivirom donekle se razlikovao između dvije sezone. U sezoni 2009./2010. taj je postotak iznosio 90,7% dok je u sezoni 2016./2017. 93% pacijenata liječeno oseltamivirom. (Slika 19).



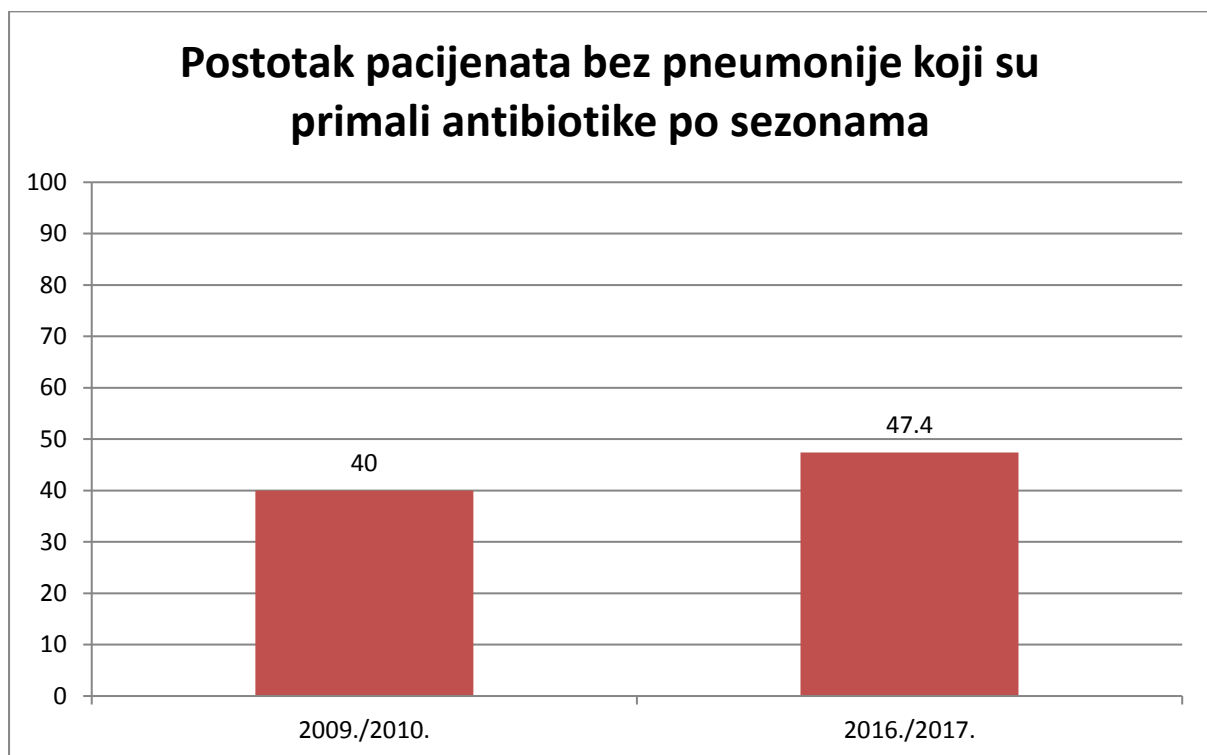
Slika 19. Usporedba postotka pacijenata liječenih oseltamivirom u obje obrađene sezone (N=157)

Nisu svi pacijenti koji su bili hospitalizirani primali antibiotsku terapiju. U sezoni 2009./2010. 72,1% pacijenata primalo je antibiotsku terapiju (monoterapija ili kombinacija antibiotika), a u sezoni 2016./2017. 80,3% pacijenata primalo je neki oblik antibiotske terapije (Slika 20).



Slika 20. Postotak pacijenata što su primali antibiotsku terapiju (monoterapiju ili kombinaciju antibiotika) u obje obrađene sezone (N=157)

Također valja istaknuti kako je značajno manji postotak obrađenih pacijenata kojima nije utvrđena pneumonija kao komplikacija primao antibiotsku terapiju u obje obrađene sezone. U sezoni 2009./2010., od 30 pacijenata koji nisu imali utvrđenu pneumoniju, 18 ih nije primalo nikakav oblik antibiotske terapije (od ukupno 24 što nisu liječeni antibioticima) . U sezoni 2016./2017.. od 19 pacijenata kojima nije utvrđena pneumonija, 10 njih nije liječeno antibioticima (od ukupno 14 što nisu liječeni antibioticima). Iz toga slijedi kako je u sezoni 2009./2010. 40% pacijenata bez pneumonije liječeno antibioticima, a u 2016./2017. je isti slučaj u 47,4% obrađenih pacijenata (Slika 21).



Slika 21. Prikaz postotka pacijenata u obje obrađene sezone koji nisu imali utvrđenu pneumoniju, a primali su antibiotsku terapiju. (N=157)

U sezoni 2009./2010. korišteno je više antibiotika kao monoterapija nego u kombinaciji. Antibiotici koji su se koristili kao monoterapija u toj sezoni i u kojemu broju prikazani su u tablici. Najkorišteniji je antibiotik bio moksifloksacin kojega je kao monoterapiju primalo 48% obrađenih bolesnika (Tablica 1). Kombinacije koje su se koristile u toj sezoni i u kojemu broju prikazane su u tablici (Tablica 2).

Tablica 1. Antibiotici korišteni kao monoterapija u sezoni 2009./2010. (N=86)

Antibiotik	Broj korištenja
Moksifloksacin	29
Doksiciklin	10
Azitromicin	5
Ceftriakson	5
Koamoksiklav	1
Amoksisilin	1
Klaritromicin	1
Ceftazidim	1
Cefiksim	1

Tablica 2. Kombinacije antibiotika korištene u sezoni 2009./2010. (N=86)

Kombinacija antibiotika	Broj korištenja
Koamoksiklav i ceftriakson	1
Cefuroksim i ceftriakson	1
Koamoksiklav i moksifloksacin	1
Klindamicin i moksifloksacin	1
Koamoksiklav i doksiciklin	1

U sezoni 2016./2017. korišteno je više antibiotika u vidu kombinirane terapije nego u sezoni 2009./2010., ali je i dalje prevladavala monoterapija kao vid liječenja. U tablici (Tablica 3) nabrojani su antibiotici korišteni kao monoterapija u ovoj sezoni, kao i koliko su puta korišteni. Koamoksiklav i moksifloksacin su najkorišteniji kao monoterapija i oba je primalo po 24,6% bolesnika kojima je ordiniran neki vid antibiotske terapije. U tablici (Tablica 4) nabrojane su sve kombinacije antibiotika korištene u ovoj sezoni i koliko su puta korištene.

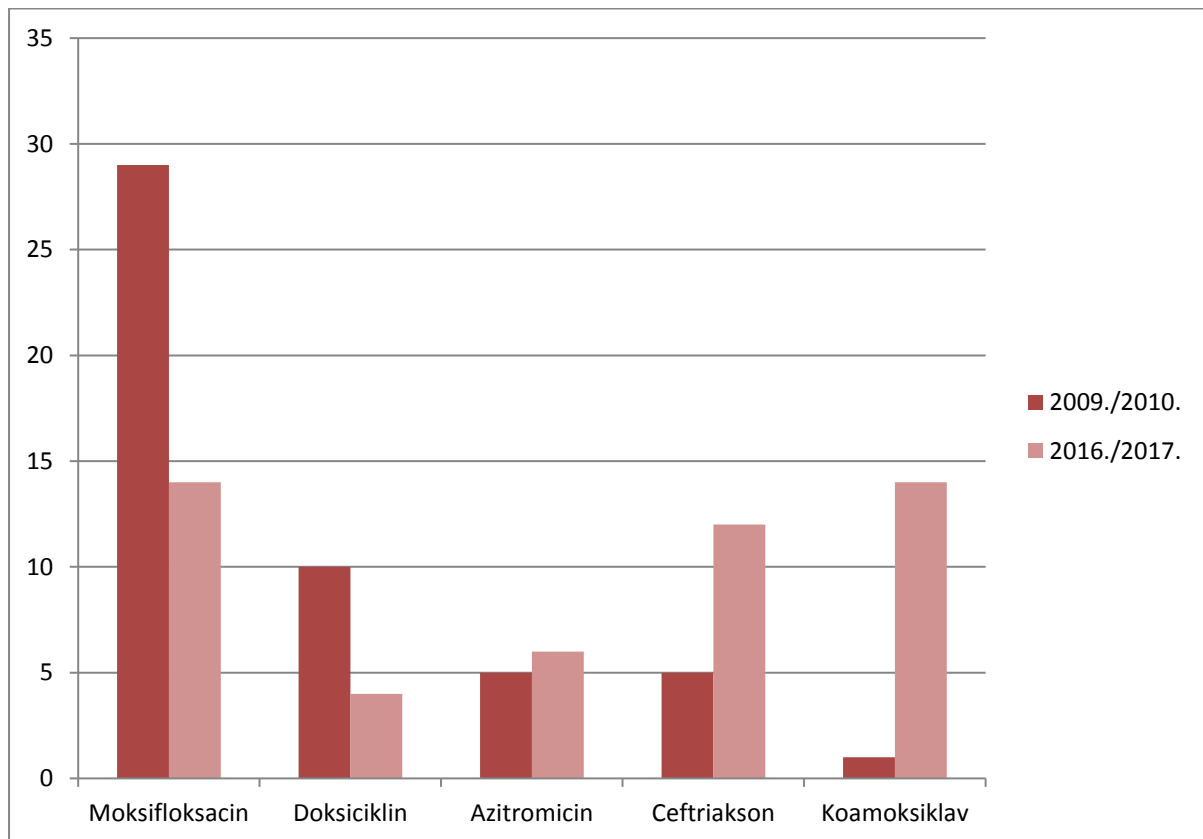
Tablica 3. Antibiotici korišteni kao monoterapija u sezoni 2016./2017. (N=71)

Antibiotik	Broj korištenja
Koamoksiklav	14
Moksifloksacin	14
Ceftriakson	12
Azitromicin	6
Doksiciklin	4

Tablica 4. Kombinacije antibiotika korištene u sezoni 2016./2017. (N=71)

Kombinacija antibiotika	Broj korištenja
Ceftriakson i azitromicin	3
Klindamicin i sulfometoksazol	1
Koamoksiklav i ceftriakson	1
Klindamicin i ceftriakson	1
Moksifloksacin i ceftriakson	1
Cefuroksim i ceftriakson	1
Kloksacilin i doksiciklin	1
Koamoksiklav i moksifloksacin	1
Klindamicin i moksifloksacin	1
Koamoksiklav, doksiciklin i azitromicin	1
Koamoksiklav, doksiciklin i ceftriakson	1
Azitromicin, meropenem i ceftriakson	1
Klindamicin, moksifloksacin i ceftriakson	1
Koamoksiklav, metronidazol i doksiciklin	1
Koamoksiklav, meropenem i linezolid	1

Kada usporedimo antibiotike korištene kao monoterapija uoči se kako je pet najkorištenijih antibiotika isto u obje sezone. Uočljivo je i kako se u sezoni 2016./2017. moksifloksacin koristio manje nego u sezoni 2009./2010., dok se koamoksiklav koristio znatno više u sezoni 2016./2017 (Slika 22).



Slika 22. Usporedba korištena pet najzastupljenijih antibiotika (monoterapija) po sezonama. (N=157)

Tablica 5 prikazuje laboratorijske nalaze u obrađenih pacijenata u sezoni 2009./2010.

Nisu svim pacijentima izvađeni isti laboratorijski pokazatelji te je stoga svaki od pokazatelja izražen i kao postotak od dostupnih podataka.

Više od polovice bolesnika nije imalo promjene broja leukocita, ali je značajan udio bolesnika imao povišene vrijednosti kalija u krvi. Čak 92% obrađenih bolesnika imalo je povišenu razinu CRP-a, a čak 27,3% njih i iznad 100mg/L.

Tablica 5. Laboratorijski pokazatelji u obrađenih bolesnika u sezoni 2009./2010. (N=86)

Laboratorijski parametar	Broj	Udio
Leukocitoza ($L > 10 \times 10^9$)	28	32,6%
Leukopenija ($L < 4 \times 10^9$)	13	15,1%
Anemija ¹	25	29,1%
Trombocitopenija ($T < 100 \times 10^9$)	8	9,4%
Vrijednosti AST-a > 38 U/L	26	31%
Vrijednost ALT-a > 48 U/L	15	17,9%
Vrijednosti GGT-a > 55 U/L	17	25,8%
Vrijednosti LDH-a > 241 U/L	32	47,1%
Hiperkalijemija	50	64,1%
Vrijednosti kreatinina $> 124 \mu\text{mol/L}$	8	10,4%
Vrijednosti CRP-a > 5 mg/L	69	92%
Vrijednosti CRP-a > 50 mg/L	35	45,5%
Vrijednosti CRP-a > 100 mg/L	21	27,3%
Vrijednosti CRP-a > 200 mg/L	9	11,7%
Vrijednosti CRP-a > 350 mg/L	2	2,6%

1- Vrijednosti hemoglobina koje za više od 10% odstupaju od standardnih vrijednosti za dob i spol

Tablica 6 prikazuje laboratorijske nalaze u obrađenih pacijenata u sezoni 2016./2017.

Nisu svim pacijentima izvađeni isti laboratorijski pokazatelji te je stoga svaki od pokazatelja izražen i kao postotak od dostupnih podataka.

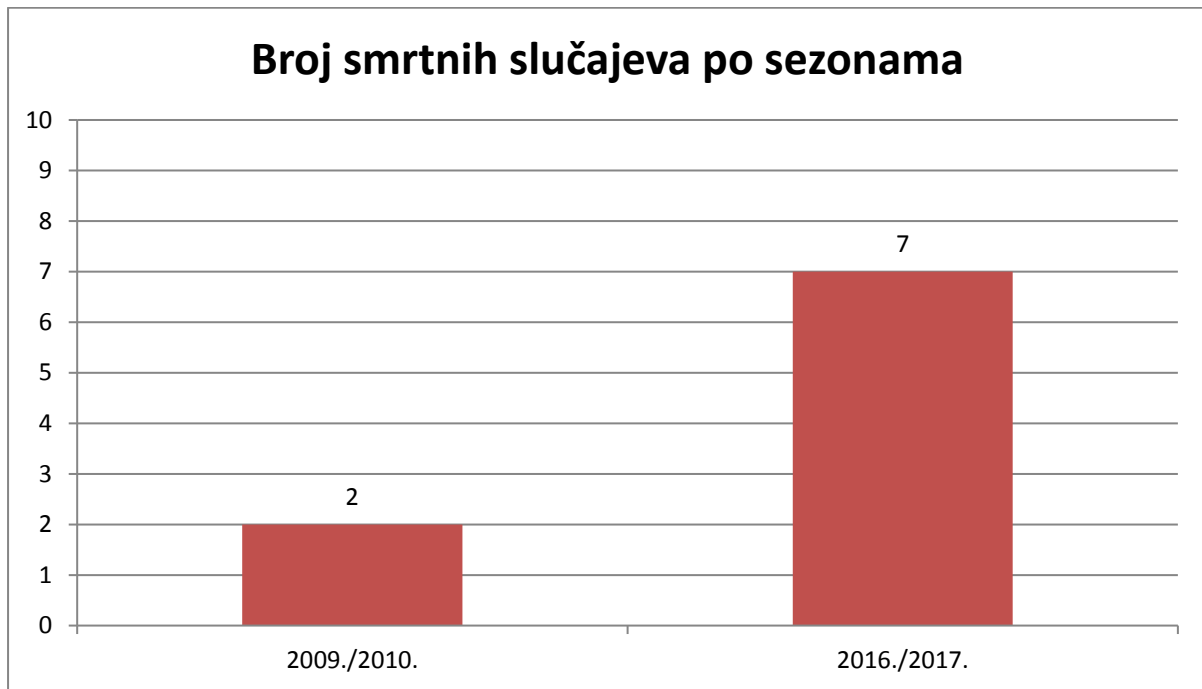
Nešto više od pola obrađenih bolesnika imalo je poremećaj broja leukocita, jedna je trećina bila anemična, a više od pola imalo je hiperkalijemiju. Od svih pacijenata 94% imalo je povišenu razinu CRP-a, čak dvije trećine više od 100mg/L, a 10,4% više od 350mg/L.

Tablica 6. Laboratorijski pokazatelji u obrađenih bolesnika u sezoni 2016./2017. (N=71)

Laboratorijski parametar	Broj	Udio
Leukocitoza ($L > 10 \times 10^9$)	33	46,5%
Leukopenija ($L < 4 \times 10^9$)	5	7%
Anemija ¹	23	33,3%
Trombocitopenija ($T < 100 \times 10^9$)	4	5,8%
Vrijednosti AST-a > 38 U/L	21	30,9%
Vrijednost ALT-a > 48 U/L	13	19,1%
Vrijednosti GGT-a > 55 U/L	22	34,9%
Vrijednosti LDH-a > 241 U/L	21	36,2%
Hiperkalijemija	35	53,8%
Vrijednosti kreatinina $> 124 \mu\text{mol/L}$	9	15%
Vrijednosti CRP-a > 5 mg/L	63	94%
Vrijednosti CRP-a > 50 mg/L	52	77,6%
Vrijednosti CRP-a > 100 mg/L	45	67,2%
Vrijednosti CRP-a > 200 mg/L	24	35,8%
Vrijednosti CRP-a > 350 mg/L	7	10,4%

1- Vrijednosti hemoglobina koje za više od 10% odstupaju od standardnih vrijednosti za dob i spol

U sezoni 2009./2010. bila su ukupno dva smrtna slučaja od gripe. Od ta dva slučaja nijedan se nije dogodio izravno na Klinici za infektologiju već nakon premještaja na druge odjele nakon pogoršanja općega stanja. U sezoni 2016./2017. pronađeno je sedam smrtnih slučajeva kao posljedica gripe, od čega su se dva smrtna slučaja dogodila tijekom boravka na Klinici za infektologiju KBC-a Split (Slika 23).



Slika 23. Broj smrtnih slučajeva po sezonama među pacijentima liječenima na Klinici za infektologiju KBC-a Split

5. RASPRAVA

U retrospektivnom istraživanju prikazane su epidemiološke i kliničke značajke 157 pacijenata s gripom koji su hospitalizirani na Klinici za infektologiju KBC-a Split kroz razdoblje dvije sezone gripe i to 2009./2010. te 2016./2017. U sezoni 2009./2010. na Klinici je za infektologiju KBC-a Split zbog gripe hospitalizirano 86 pacijenata, a u sezoni 2016./2017. 71 pacijent je hospitaliziran.

Kao što je i očekivano, oba su spola bila podjednako zastupljena među obrađenim bolesnicima.

Sveukupno gledano, najviše je pacijenata bilo u najmlađim i najstarijim dobnim skupinama, a u sezoni 2009./2010. najzastupljenija je dobná skupina bila mlađi od 19 godina. Ta je dobná skupina sačinjavala 21% svih hospitaliziranih pacijenata. Najviše je pak pacijenata u sezoni 2016./2017. pripadalo dobnój skupini starijih od 70 godina. Uzevši u obzir kako je u sezoni 2009./2010. prevladavao soj H1N1 A gripe, a u sezoni 2016./2017. soj H3N2, ti se podatci podudaraju s očekivanima pronađenima u literaturi. (41, 42) Jedna studija iz Tajvana pokazuje povezanost dobi, hospitalizacije i toga je li vlada pandemijski ili epidemijski soj gripe. Tako je pokazano kako će tijekom pandemije biti hospitalizirano više mlađih, a tijekom epidemija više starijih osoba, što se također poklapa s rezultatima u ovome radu (43).

Gotovo je 6% obrađenih bolesnika u sezoni 2009./2010. bilo cijepljeno te sezone, naspram samo 1.4% pacijenata što su bili cijepljeni u sezoni 2016./2017. To je također za očekivati s tim da se 2009. godine pojavio novi pandemijski soj gripe koji nije bio uključen u prvobitno predviđeno cjepivo za tu sezonu (21, 22).

U sezoni 2009./2010. 65% oboljelih je imalo pneumoniju kao komplikaciju gripe, a u sezoni 2016./2017. 73% obrađenih pacijenata je razvilo pneumoniju što je također u skladu s očekivanim s tim da je te godine najveći dio oboljelih pripadao skupini starijih od 70 godina i da je te godine dominantni soj A virusa bio H3N2 (44, 45).

Činjenica da je prosječno trajanje povišene tjelesne temperature u obrađenih bolesnika dulje za gotovo jedan dan u sezoni 2016./2017. (3.62 dana naspram 2.65 dana) također bi se mogla objasniti činjenicom kako je u toj sezoni više bolesnika pripadalo dobnój skupini starijih od 70 godina. Trend je isti i za postotak respiratornih insuficijencija koje su se razvile kao komplikacija tijekom boravka na Klinici za infektologiju. U sezoni se 2016./2017. 7% slučajeva kompliciralo respiratornom insuficijencijom, a u sezoni 2009./2010. 5.8% slučajeva.

Utvrđena je u obje sezone i povezanost između dobi i trajanja hospitalizacije pa je tako u obje sezone prosječno trajanje hospitalizacije u najstarijoj dobnoj skupini (iznad 65 godina) bilo najdulje od svih dobnih skupina (8.1 i 8.8 dana). To je nešto kraće nego u jednoj Slovenskoj studiji koja spominje prosječno trajanje hospitalizacije od 10 dana za najstariju dobnu skupinu, ali trend produljenja trajanja hospitalizacije u starijim dobnim skupinama je isti (32). Jedno od mogućih objašnjenja toga nudi jedna druga studija koja navodi kako trajanje hospitalizacije ovisi o komorbiditetima, pogotovo kroničnim bolestima. Ta su stanja učestalija u starijim dobnim skupinama pa ta činjenica vjerojatno pridonosi njihovom duljem boravku u bolnici (46).

U obje je obrađene sezone postotak pacijenata liječenih inhibitorom neuraminidaze oseltamivirom bio viši od 90%. U sezoni 2009./2010. postotak je bio 90.7%, a u sezoni 2016./2017. taj je postotak iznosio 93%. Oba rezultata pokazuju kako je terapija pacijenata s gripom na Klinici za infektologiju bila u skladu sa smjernicama o liječenju gripe koje potiču korištenje oseltamivira kod svih slučajeva za koje se smatra kako imaju potencijala za komplicirati se (47).

U sezoni je 2009./2010. 72% obrađenih pacijenata primalo antibiotsku terapiju, a u sezoni 2016./2017. 80% pacijenata. Postotak je onih liječenih antibioticima bio znatno niži u skupini bolesnika kod kojih nije utvrđena pneumonija kao komplikacija (40% i 47%). Pneumoniju koja se razvije kao komplikacija gripe teško je točno identificirati kao bakterijsku ili virusnu (2), a značajan ih je broj i miješanih te s toga ima smisla od početka otpočeti antimikrobno liječenje, pogotovo kod starijih osoba.

U obje je obrađene sezone korištena antibiotska monoterapija kao i kombinirano antibiotsko liječenje s tim da je kombinirana antibiotska terapija bila nešto učestalija u sezoni 2016./2017. Što se tiče monoterapije, u sezoni je 2009./2010. najkorišteniji antibiotik bio moksifloksacin iz skupine fluorokinolona (48%) uz značajan udio azitromicina iz skupine makrolidnih antibiotika. U sezoni je 2016./2017. najkorišteniji antibiotik kao monoterapija bio koamoksiklav uz moksifloksacin (oba po 24.6%). Koamoksiklav je u sezoni 2016./2017. bio i jedan od korištenijih lijekova u kombiniranim antibiotskim terapijama. U toj je sezoni koamoksiklav najkorišteniji lijek, dok je u sezoni 2009./2010. on korišten kao monoterapija samo u jednoga pacijenta. To odgovara preporukama za liječenje pneumonija koje preporučuju korištenje koamoksiklava u starijim dobnim skupinama zbog očekivane predominacije *S.*

pneumoniae, dok se u mlađim dobnim skupinama očekuju uzročnici atipičnih pneumonija kod kojih su se korisnijima pokazali makrolidi i fluorokinoloni (48, 49).

Što se tiče laboratorijskih pokazatelja, u obje obrađene sezone broje leukocita nije pokazivao odstupanja otprilike u polovice bolesnika. Kod onih pacijenata koji su imali odstupanje broja leukocita od referentnoga intervala, u obje je sezone učestalija bila leukocitoza nego leukopenija što bi odgovaralo nalazima u pneumoniji. CRP je u obje sezone bio povećan u više od 90% obrađenih bolesnika, a u značajnoga je broja bio izrazito visok (>100mg/L), a to je pogotovo bilo izraženo u sezoni 2016./2017. gdje je čak 67% bolesnika imalo vrijednosti CRP-a veće od 100mg/L. To je očekivani nalaz u sklopu gripe gdje je CRP u prosjeku značajnije povišen nego u drugim virusnim bolestima (50).

U sezoni 2016./2017. zabilježeno je sedam umrlih pacijenata, a u sezoni 2009./2010. dvoje preminulih. To bi također moglo biti povezano s višom prosječnom dobi u sezoni 2016./2017. s tim da je većina preminulih od gripe u citiranoj literaturi u dobnj skupini starijih od 65 godina (51,52).

6. ZAKLJUČCI

1. U sezonama 2009./2010. i 2016./2017., na Klinici za infektologiju KBC-a Split ukupno je hospitalizirano 157 osoba oboljelih od gripe.
2. U sezoni 2009./2010. hospitalizirano je 86 pacijenata, a u sezoni 2016./2017. 71 pacijent.
3. Omjer žena i muškaraca bio je 1:1.
4. Prosječna dob bolesnika bila je 44,8 godina. Najmlađi bolesnik imao je šest mjeseci, a najstariji 86 godina.
5. Prosječna dob bolesnika u sezoni 2009./2010. bila je 38,2 godine, a u sezoni 2016./2017. 52,7 godine.
6. U sezoni je 2009./2010. bilo cijepljeno 5,8% bolesnika, a u sezoni 2016./2017. 1,4% bolesnika.
7. U sezoni 2009./2010. Hospitalizacija je prosječno trajala 6,7 dana, a u sezoni 2016./2017. 6,5 dana. U sezoni 2009./2010. pacijenti stariji od 65 godina prosječno su bili hospitalizirani 8,8 dana, a u sezoni 2016./2017. 8,1 dan.
8. U sezoni 2009./2010. 65% hospitaliziranih bolesnika imalo je upalu pluća kao komplikaciju gripe, a u sezoni 2016./2017. njih 73%.
9. U sezoni 2009./2010. 5,8% pacijenata razvilo je respiratornu insuficijenciju kao komplikaciju gripe, a u sezoni 2016./2017. 7% bolesnika.
10. U obje sezone nešto više od 90% hospitaliziranih bolesnika liječeno je oseltamivirom.
11. U sezoni je 2009./2010. najčešće korišteni antibiotik bio moksifloksacin, a u sezoni 2016./2017. koamoksiklav i moksifloksacin.
12. U sezoni su 2009./2010. zabilježena dva smrtna slučaja, a u sezoni 2016./2017. njih sedam.

7. CITIRANA LITERATURA

1. Butel J. Orthomyxoviruses (Influenza Viruses). U: Jawetz E, Melnick JL, Aldberg EA. Medical Microbiology. New York: McGraw Hill; 2013. str. 577-90.
2. Kuzman I. Virusi influence. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. ur. Infektologija. Zagreb: Profil; 2006. str. 490-6.
3. Mlinarić Galinović G. Orthomyxoviridae. U: Presečki V. ur. Virologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 195-201.
4. Dawood F S, Iuliano D, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY i sur. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2012;12(9):687-95.
5. Potter C. A history of influenza. J Appl Microbiol. 2001;91(4):572-9.
6. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. Biomed Pharmacother. 2015;54(4):188-95.
7. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. Infect Drug Resist. 2017;10:121-34.
8. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 “Spanish Flu” in Spain. Clin Infect Dis. 2018;47(5):668–73.
9. Belshe RB. The Origins of Pandemic Influenza — Lessons from the 1918 Virus. N Engl J Med. 2005;353(21):2209-21.
10. Nastavni Zavod za Javno Zdravstvo Splitsko-dalmatinske Županije: Izvješće o radu službe za epidemiologiju zaraznih bolesti u 2009. godini; 2010.
11. Gibbs AJ, Armstrong JS, Downie JC. From where did the 2009 'swine-origin' influenza A virus (H1N1) emerge? Virol J. 2009;6:207.
12. Al-Muharrmi Z. Understanding the Influenza A H1N1 2009 Pandemic. Sultan Qaboos Univ Med J. 2010;10(2):187-95.
13. Mlinarić Galinović G. Ortomiksovirusi. U: Kalenić S i suradnici. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 414-22.
14. Karlas A, Machuy N, Shin Y, Pleissner KP, Artani A, Heuer D i sur. Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. Nature. 2010;463:818-22.
15. Jaime MB, Juan O. Influenza Virus Transcription and Replication. Adv Virus Res. 2013;87:113-23.
16. Tse LV, Marcano VC, Huang W, Pocwierz MS, Whittaker GR. Plasmin-Mediated Activation of Pandemic H1N1 Influenza Virus Hemagglutinin Is Independent of the Viral Neuraminidase. J Virol. 2013;87(9):5161-9.

17. Van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwann GF, Fochier RA, Osterhaus DME i sur. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science*. 2006;312(5772):399.
18. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999;354(9186):1277-82.
19. Ropac D, Puntarić D. Gripa (influenza). U: Puntarić D, Ropac D i sur. Higijena i epidemiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 136.-38.
20. Kasper DL. Influenza and Other Viral Respiratory Diseases. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J., ur. *Harrison's Manual of Medicine*. New York: The McGraw-Hill Companies; 2013. str. 699-707.
21. cdc.gov. [Internet]. Atlanta: Center for Disease Control. c2010-11 [dopunjeno 8.2.2011.; citirano 29.05.2018.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/pastseasons/0910season.htm>
22. Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. "Prepandemic" Immunization for Novel Influenza Viruses, "Swine Flu" Vaccine, Guillain-Barre Syndrome, and the Detection of Rare Severe Adverse Events. *J Infect Dis*. 2009;200(3):321-8.
23. cdc.gov. [Internet]. Atlanta: Center for Disease Control. c2016-17 [dopunjeno 11.9.2017.; citirano 29.05.2018.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2016-2017.htm>
24. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med*. 1987;82(6A):15-9.
25. Ceyhan M, Oncel EK, Badur S, Ciblak MA, Alhan E, Sizmaz U. Effectiveness of a new bioequivalent formulation of oseltamivir (Enfluvir[®]) on 2010–2011 seasonal influenza viruses: an open phase IV study. *Int J Infect Dis*. 2012;16(4):273-8.
26. Babcock H, Merz L, Fraser V. Is Influenza an Influenza-Like Illness? Clinical Presentation of Influenza in Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(3):266-70.
27. Corey L, Rubin RJ, Thompson TR, Noble GR, Cassidy E, Hattwick MA i sur. Influenza B-associated Reye's syndrome: incidence in Michigan and potential for prevention. *J Infect Dis*. 1977;135(3):398-407.
28. Glasgow JF. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Saf*. 2006;29(12):1111-21.
29. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. *Crit Care*. 2009;13(6):235.

30. van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: Bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. *Crit Care*. 2010;14(2):219.
31. Huijskens E, Koopmans M, Palmen F, van Erkel A, Mulder P, Rossen J i sur. Viral and bacterial aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *J Med Microbiol*. 2012;63(3):441-52.
32. Socan M. Burden of hospitalizations for pandemic influenza in Slovenia. *Croat Med J*. 2011;52(2):151-8.
33. Landry ML. Diagnostic tests for influenza infection. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(1):91-7.
34. Rothbarth PH, Groen J, Bohnen AM, de Groot R, Osterhaus AD. Influenza virus serology-a comparative study. *J Virol Methods*. 1999;78(1-2):163-9.
35. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(8):591-600.
36. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K i sur. The Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection; Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(1):31-40.
37. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Influenza Virus Resistance to Antiviral Agents: A Plea for Rational Use. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):1254-6.
38. Safrin S. Antivirusni lijekovi. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. *Temeljna i Klinička farmakologija*, 11. Izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. str. 871.-2.
39. Pizzorno A, Abed Y, Boivin G. Influenza Drug Resistance. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(4):409-22.
40. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Brese JS, Uyeki TM. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(1):1-25.
41. hzjz.hr [Internet]. Zagreb: Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo. C2017 [dopunjeno 5.1.2017.; citirano 30.05.2018.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-sezoni-2016-2017/>
42. Khiabani H, Farrell GM, St. George K, Rabadan R. Differences in Patient Age Distribution between Influenza A Subtypes. *PLoS ONE*. 2009;4(8):1-5.

43. Sheu SM, Tsai CF, Yang HY, Pai HW, Chen SCC. Comparison of age-specific hospitalization during pandemic and seasonal influenza periods from 2009 to 2012 in Taiwan: a nationwide population-based study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(88).
44. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(4):518-24.
45. Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Perez SD, Wilson PC i sur. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *PNAS.* 2017;114(47):12578-83.
46. Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS, Lave JR, McIntosh LJ, Singer DE i sur. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2000;109(5):378-85.
47. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D i sur. Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. *N Engl J Med.* 1999;341:1336-43.
48. Kuzman I. Pneumonija. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. ur. *Infektologija.* Zagreb: Profil; 2006. str. 167.-88.
49. Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A i sur. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. *Liječ Vjesn.* 2017;7(8):177-91.
50. Chew KS. C-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: More questions than answers. *J Emerg Trauma Shock.* 2012;5(2):115-7.
51. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, DeLeon CM, Adem P, Bhatnagar J i sur. Pandemic Influenza A (H1N1): Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States. *Am J Pathol.* 2010;177(1):166-75.
52. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ i sur. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. *JAMA Intern Med.* 2003;289(2):179–86.

8.SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj je ovoga rada bio prikazati epidemiološke i kliničke značajke pacijenata koji su hospitalizirani zbog gripe na Klinici za infektologiju KBC-a Split i na taj način uočiti neke sličnosti i razlike u dvije obrađene sezone i time unaprijediti dosadašnje spoznaje o ovoj bolesti.

Ispitanici i metode

U ovome retrospektivnom istraživanju prikazano je 157 bolesnika liječenih od gripe na Klinici za infektologiju KBC-a Split kroz razdoblje od dvije sezone gripe, tj. tijekom sezone 2009./2010. i 2016./2017. Podatci potrebni za provođenje istraživanja dobiveni su popunjavanjem anketnoga listića uvidom u povijest bolesti i otpusna pisma obrađenih pacijenata.

Rezultati

Omjer je žena i muškaraca među obrađenim bolesnicima bio 1:1. Prosječna je dob svih obrađenih bolesnika bila 44,75 godina. Uočeno je kako su u sezoni 2009./2010. hospitalizirani pacijenti bili u prosjeku mlađi nego u sezoni 2016./2017. Tako je u sezoni 2009./2010. prosječna dob hospitaliziranih bolesnika bila 38,2 godine, dok je u sezoni 2016./2017. ona bila 52,7 godina. U sezoni 2009./2010. 5,8% bolesnika bilo je te sezone cijepljeno protiv gripe, dok je taj postotak u sezoni 2016./2017. iznosio 1,4%. Hospitalizacija je podjednako trajala u obje sezone (prosječno 6,5 i 6,7 dana), a u obje je sezone uočeno kako su pacijenti stariji od 65 godina bili najdulje hospitalizirani (8,8 dana u sezoni 2009./2010. i 8,1 dan u sezoni 2016./2017). Više je od 60% hospitaliziranih u obje sezone imalo pneumoniju kao komplikaciju. Više je od 90% pacijenata u obje sezone liječeno oseltamivirom. U sezoni je 2009./2010. najkorišteniji antibiotik bio moksifloksacin, dok je u sezoni 2016./2017. koamoksiklav bio najkorišteniji antibiotik. U sezoni 2009./2010. smrtno je stradalo dvoje bolesnika, a u sezoni 2016./2017. sedmero njih.

Zaključak

Rezultati ovoga istraživanja odgovaraju epidemiološkim i kliničkim podacima iz postojeće literature koji predviđaju povećani pobol starijih dobnih skupinama u sezonama kada je H3N2 dominantni soj virusa, a povećani pobol mlađih kada se pojavi novi pandemijski soj.

9. SUMMARY

Diploma thesis title

Clinical and epidemiological characteristics of influenza in patients treated at the Clinic for Infectious Diseases of the University Hospital of Split in the seasons of 2009./2010. and 2016./2017.

Objectives

The objective of this study was to show the clinical and epidemiological characteristics of patients with influenza treated at the Split Clinic for infectious diseases in the flu seasons of 2009./2010. and 2016./2017. and thus expand the existing knowledge of this important illness, observing the similarities and differences between the two seasons.

Patients and Methods

In this retrospective study we presented 157 patients that were treated for influenza at the Clinic for Infectious Diseases of the University Hospital of Split over a period of two influenza seasons; thus being the seasons 2009./2010. and 2016./2017. The required sample was obtained by examining the medical history and patient discharge letters.

Results

The female to male ratio of the patients overall was 1:1. The average age of the patients was 44.75 years of age. Patients hospitalized during the season of 2009./2010. were younger by average. The average age of patients in the season of 2009./2010. was found to be 38.2 years, while in the season of 2016./2017. it was found to be 52.7 years. In the season of 2009./2010. 5.8% of patients was vaccinated as opposed to 1.4% in the season of 2016./2017. The length of the average hospital stay was practically equal in both seasons (6.6 and 6.2 days). In both seasons patients older than 65 years of age had the longest average hospital stay (8.8 and 8.1 days). More than 60% of patients in both seasons acquired pneumonia as a complication. In the season of 2009./2010. the most commonly used antibiotic was moxifloxacin as opposed to co-amoxiclav in the season of 2016./2017. In the season of 2009./2010. two patients had a lethal outcome, as opposed to seven in the season of 2016./2017.

Conclusion

The results of this work correspond to the epidemiological and clinical data from existing literature which predict a larger morbidity among older people in the seasons in which

the H3N2 virus is the dominant strain and a larger morbidity among the younger population when a new pandemic strain emerges.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Duje Rakić

Datum i mjesto rođenja: 9. prosinca 1993., Split, Republika Hrvatska

Adresa: Ruđera Boškovića 22, 21000 Split

Mobilni telefon: 0919516908

E-adresa: duje_rakic@hotmail.com

Školovanje:

2000. – 2008. Osnovna škola „Split 3” u Splitu

2008. – 2012. Treća prirodoslovno-matematička gimnazija u Splitu

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Aktivnosti:

Urednik školskoga lista “TreMa” Prirodoslovno-matematičke gimnazije (2011. i 2012. god)

Četiri uzastopne godine (od 2014. do 2017.) volonterski mentor na ljetnoj školi “Ljetna Tvornica Znanosti” u Splitu

Članstvo u studentskoj grupi CroMsic 2014.-2018. godine

Demonstrator na Katedri za Mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu 2015. i 2016. godine

Sudionik tečaja ultrazvuka “STUZV” 2016. godine

Sudjelovao s predavanjem na studentskome kongresu “#ONA” 2017. godine

Strani jezici: Engleski (položen Cambridge CPE ispit) i francuski (položen Delf ispit)

11. DODATAK

Potporna terapija: D/N

Antibiotska terapija: D/N

Kombinacija antibiotika: D/N

Navesti korištene antibiotike: _____