Obilježja i ishodi sindroma teške akutne respiratorne infekcije kao pokazatelj teških oblika influence

Bagić, Moris

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:088272

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Moris Bagić

Obilježja i ishodi sindroma teške akutne respiratorne infekcije kao pokazatelj teških oblika influence

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Roka Čivljaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis i objašnjenje kratica

ACIP – Američki savjetodavni odbor za imunizaciju (od engl. *Advisory Committee on Immunization Practices*)

ARI – akutna respiratorna infekcija

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (od engl. *Food and Drug Administration*)

GISRS – Svjetska mreža za praćenje influence (od engl. *Global Influenza Surveillance and Response System*)

HA – hemaglutinin

HIV – virus humane imunodeficijencije (od eng. *human imunodeficiency virus)*

ILI – bolest slična influenci (od engl. *influenza-like illness*)

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

NA – neuraminidaza

NIC – Nacionalni centar za influencu (od engl. *National Influenza Center*)

RNK – ribonukleinska kiselina

RT-PCR – *reverse transcription-polymerase chain reaction*

SARI – teška akutna respiratorna infekcija (od engl. *Severe Acute Respiratory Infection*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

		Stranica
	Sažetak	I
	Summary	II
1.	Uvod	1
	1.1. Influenca	1
	1.2. Teži oblici i komplikacije influence	12
	1.3. Sindrom teške akutne respiratorne infekcije (SARI)	17
2.	Hipoteza	21
3.	Ciljevi rada	22
4.	Ispitanici i metode	23
5.	Rezultati	24
6.	Rasprava	40
7.	Zaključci	43
8.	Zahvale	44
9.	Literatura	45
10.	Životopis	54

Sažetak

Obilježja i ishodi sindroma teške akutne respiratorne infekcije kao pokazatelj teških oblika influence

Moris Bagić

Uvod: Influenca je sezonska bolest koja zahvaća respiratorni sustav i značajan je uzrok pobola i smrtnosti pučanstva. Virusi influence neprestano se mijenjaju i odgovorni su za epidemije koje se pojavljuju svake godine u zimskim mjesecima, te uzrokuju teške oblike bolesti osobito u osoba s čimbenicima rizika. Pojava pandemijskog virusa influence A(H1N1)pdm09 naglasila je važnost uspostave sustava nadzora i praćenja influence, a jedna od mogućnosti je praćenje sindroma teške akutne respiratorne infekcije (SARI, od engl. *Severe Acute Respiratory Infection*) kao pokazatelj učinka influence na zdravlje pučanstva, osobito pobol i smrtnost, neovisno o dokazanim slučajevima influence. Cilj ovog rada bio je istražiti čimbenike rizika, klinička obilježja i ishode u bolesnika hospitaliziranih sa sindromom SARI.

Metode i bolesnici: Provedeno je prospektivno istraživanje u odraslih bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu sa slikom SARI. Istraživanje je provedeno tijekom epidemije influence 2017./2018. godine. Za definiciju SARI korištena je definicija slučaja Svjetske zdravstvene organizacije. Podatci o obilježjima i ishodima uzeti su iz prijemnog i otpusnog lista svakog ispitanika. RT-PCR je bila metoda kojom je laboratorijski potvrđena influenca.

Rezultati: Tijekom istraživanog razdoblja hospitalizirano je 497 odraslih bolesnika sa sindromom SARI. Tjedni broj slučajeva SARI odgovarao je broju slučajeva influence, i etiološki dokazanih i nedokazanih. Najčešći simptomi i znakovi bolesti bili su: kašalj (100%), vrućica u anamnezi (96.4%), tahipneja i/ili dispneja i/ili bol u rsima (70.8%) te vrućica pri prijemu (52.5%). Konačne otpusne dijagnoze u bolesnika bile su: akutna respiratorna infekcija u 429 (86.3%), sepsa u 34 (6.8%), uroinfekcija u 10 (2.0%), ostale infektivne bolesti u 19 (3.6%) te nejasno febrilno stanje u 6 (1.2%) bolesnika. Klinička dijagnoza influence potvrđena je u 264 (53.1%), a etiološki potvrđena u 204 (41%) bolesnika. Etiološka dijagnostika influence (RT-PCR) nije napravljena u 191 (38.4%) bolesnika. Indikaciju za cijepljenje protiv influence imalo je 439 (88.3%) bolesnika, a cijepljeno ih je bilo svega 71 (14.3%). Smrtnost među bolesnicima sa sindromom SARI iznosila je 8%, a u onih sa influencom 6.1% (u onih sa dokazanom influencom 6.4%, a sa nedokazanom influencom 5%).

Zaključak: Praćenje sindroma SARI pokazalo se kao dobar pokazatelj aktivnosti virusa influence u populaciji i teških kliničkih oblika influence. Unapređenje nadzora i praćenja SARI pružilo bi javnozdravstvenim ustanovama korisne informacije te omogućilo bolje planiranje odgovarajućih intervencija u prevenciji i zbrinjavanju influence.

Summary

Characteristics and outcomes of severe acute respiratory infection syndrome as indicator of severe forms of influenza

Moris Bagić

Introduction: Influenza, a seasonal disease of the respiratory system, is a significant cause of morbidity and mortality. Rapidly mutating influenza viruses are responsible for annual winter epidemics causing severe illness, particularly in people with risk factors. The emergence of the pandemic influenza virus A(H1N1)pdm09 has exacerbated the need for the surveillance of severe acute respiratory infection (SARI) syndrome in order to determine the public impact of influenza, especially on morbidity and mortality, besides confirmed cases of influenza. The objective of this study was to investigate the risk factors, clinical features and outcomes in patients hospitalized with SARI.

Methods and patients: A prospective study was conducted on adult patients hospitalized for SARI, as defined according to the World Health Organization (WHO) surveillance case definitions, at the Dr Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb during the 2017/2018 influenza epidemic. Data on the symptoms and outcomes were taken from each patient's hospital admission and discharge summaries. Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) was used for the laboratory confirmation of influenza.

Results: During the study, 497 adult patients were hospitalized with SARI. The number of SARI cases per week corresponded to the number of etiologically confirmed and unconfirmed influenza cases. The most common symptoms were cough (100%), fever in the medical history (96.4%), tachypnea and/or dyspnea and/or chest pain (70.3%) and fever on admission (52.5%). The final discharge diagnoses were acute respiratory infection in 429 (86.3%) of the patients, sepsis in 34 (6.8%), urinary tract infection in 10 (2.0%), other infectious diseases in 19 (3.6%) and febrile state of unknown origin in 6 (1.2%). The diagnosis of influenza was clinically confirmed in 264 (53.1%) of the patients and etiologically confirmed in 204 (41%). Etiological diagnosis of influenza (RT-PCR) was not performed in 191 (38.4%) of the cases. There were 439 patients (88.3%) with indications for influenza vaccination but only 71 (14.3%) had been vaccinated. Mortality among the patients with SARI was 8%, and 6.1% among the patients with influenza (6.4% among confirmed influenza cases and 5% among unconfirmed cases).

Conclusion: Surveillance of SARI has been shown to be a good indicator of influenza virus activity and severe clinical forms of influenza among the population. Improvement in the surveillance of SARI would provide public health services with useful information for the planning of appropriate interventions for the prevention and management of influenza.

1. Uvod

Akutne respiratorne infekcije (ARI) su najčešće infektivne bolesti današnjice i spadaju među deset vodećih uzroka pobola i smrti u svijetu (1). ARI razlog su preko 20% svih posjeta liječniku, 30% odsutnosti s posla i čak 75% svih propisanih antibiotika (2). Od svih akutnih respiratornih infekcija koje mogu izazvati teže kliničke oblike najveći broj ljudi umire od influence i pneumonije. Influenca je značajan uzrok sindroma teške akutne respiratorne infekcije i predstavljaju vodeći uzrok pobola i smrti u svijetu. Procjenjuje se da svake godine u svijetu tijekom epidemije influence oboli oko 5 – 10% odraslog pučanstva i 20 – 30% djece što rezultira sa 3 – 5 milijuna težih slučajeva bolesti i oko milijun smrti godišnje (3).

1.1. Influenca

Influenca je akutna respiratorna bolest koja zahvaća gornji i donji dio dišnog sustava i često je praćena općim simptomima. Uzrokovana je virusom influence, članom porodice Orthomyxoviridae. Razlikujemo tri tipa virusa influence: A, B i C. Od virusa tipa A mogu se razboljeti ljudi, ali i mnoge životinjske vrste (npr. ptice, svinje, konji, kitovi), dok je virus tipa B ″rezerviran″ samo za ljude. Virus tipa C inficira i ljude i životinje, ali nema veliku važnost za čovjeka jer izaziva blage oblike bolesti.

Genomi virusa influence tipa A i B sastoje se od osam segmenata jednolančane negativne ribonukleinske kiseline (RNK) koji kodiraju strukturne i nestrukturne proteine. Nukleokapsidu čini spiralno zavijen ribonukleoprotein koji se sastoji od RNK i pridruženog nukleoproteina. Ribonukleoprotein je okružen proteinskim omotačem M koji daje čvrstoću i oblik virusnoj ovojnici. Na površini se nalazi lipidna ovojnica iz koje strše dvije vrste glukoproteinskih izdanaka: hemaglutinin (HA) i neuraminidaza (NA). Pomoću hemaglutinina virus se veže za stanične receptore i vrši fuziju ovojnice virusa u endosom inficirane stanice, dok neuraminidaza otapa sekret u dišnom sustavu i ima ulogu u oslobađanju virusa iz stanice domaćina nakon što se u njoj umnožio. Hemaglutinin i neuraminidaza su tipno-specifični antigeni i podložni su

brojnim varijacijama. Protutijela za antigen HA su glavni nosioci imunosti, dok ona za antigen NA ograničavaju širenje virusa i pridonose smanjenju infekcije (4).

Virus tipa A dijeli se na podtipove ovisno o vrsti HA i NA na svojoj površini. Postoji 16 vrsta hemaglutinina i 9 vrsta neuraminidaza što omogućuje 144 kombinacije. No samo su podtipovi H1, H2, H3, N1 i N2 bili odgovorni za velike epidemije u ljudi. Od 1977. godine među ljudima masovno cirkuliraju virusi tipa A podtipovi H1N1 i H3N2 te virusi tipa B. Virus tipa A se češće mijenja, sklon je značajnim genetskim izmjenama i obično uzrokuje teže oblike bolesti.

Tipovi i podtipovi virusa gripe dijele se na sojeve u čijem se nazivlju nalazi oznaka tipa virusa, mjesto u kojem je izoliran, broj izolata, godina izolacije i informacija o podtipu ukoliko se radi o virusu tipa A (npr. A/Brisbane/59/2007 (H3N2).

Obzirom da je genom virusa segmentiran, velika je mogućnost rekombinacije gena. Povremene antigenske promjene virusa influence A i B odigravaju se na H i N antigenima neovisno jedna o drugoj. Kod manjih promjena, tzv. antigenskog skretanja (engl. *drift*), riječ je o točkastim mutacijama na pet hipervarijabilnih regija, odnosno o promjeni sekvencije nekoliko aminokiselina u polipeptidnim lancima H i N antigena (frekvencija promjene <1%). To omogućuje virusu da svake godine unatoč postojećoj imunosti inficira jedan dio populacije i izazove epidemiju. Virusne antigenske izmjene (engl. *shift*) rezultat su rekombinacije odnosno korjenite (20 – 50 %) izmjene sastava i redoslijeda aminokiselina u polipeptidnom lancu glikopoteina virusa influence A. Za takvu promjenu virusa stanovništvo nema imunost, pa stoga tako izmijenjeni tipovi virusa obično izazivaju pandemije. Virus influence A podložan je nastanku novih tipova, podtipova s pandemijskih potencijalom jer se održava u različitih životinja i često se i nepredvidljivo antigenski mijenja (4).

Influenca je odavno poznata bolest i spominje se u mnogim povijesnim zapisima. Hipokrat je prvi na vjerodostojan način opisao bolest još pet

stoljeća prije Krista. Influenca se pojavljuje u obliku sporadičnih infekcija , epidemija i pandemija (5).

Sezonska influenca u prethodno zdravih osoba u pravilu prolazi bez posljedica. Međutim, procjenjuje se da je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) influenca odgovorna za 36 000 smrti i preko 200 000 hospitalizacija godišnje (6,7).

Epidemijom najčešće bude zahvaćeno 10 – 20% populacije, dok tijekom pandemije može biti zahvaćeno i do 50% populacije (8). Prvi znak epidemije u društvu porast je broja djece s akutnim respiratornim infekcijama. Potom slijedi nagli porast hospitaliziranih bolesnika, ponajviše zbog upale pluća. Epidemije influence koje se pojavljuju svake godine uzrokuju brojne zdravstvene, društvene i ekonomske probleme. Za vrijeme epidemija značajno poraste broj bolesnika u pedijatrijskim ordinacijama i ordinacijama primarne zdravstvene zaštite. Nadalje, registrira se velik broj bolovanja i izostanaka iz škole, povećava se potrošnja lijekova i znatno povećava broj hospitaliziranih bolesnika, osobito starijih (9). Nacionalne procjene smrtnosti povezane s influencom važne su za razumijevanje epidemiologije influence te za planiranje upravljanja resursima za buduće epidemije ili pandemije influence. Pojedini tipovi i podtipovi influence imaju različite učinke na pobol i smrtnost. U razdoblju od 1980. do 2001. godine u SAD-u procijenjena stopa smrtnosti zbog bolesti povezanih s influencom bila je najviša u sezonama u kojima je dominantan virus bio tipa A(H3N2), a zatim tip B i tip A(H1N1). Međutim, tijekom nekih sezona influenca A(H1N1) i B virusi bili su povezani sa značajnim brojem hospitalizacija i ambulantnih posjeta, ali s nižim povećanjem smrtnosti. Zaključno, hospitalizacije povezane s influencom značajno doprinose ukupnom opterećenju zdravstva i troškovima zdravstvene skrbi (6)

Pandemije influence rjeđi su događaji koji se javljaju svakih 10 – 50 godina. Prvi zapis o pandemiji potječe iz 1580. godine. Od tada je zabilježena 31 pandemija od kojih su tri bile u 20. stoljeću: 1918., 1957. i 1968. godine. Pandemija iz 1918., koja se još naziva i španjolskom gripom, a bila je

uzrokovana virusom H1N1, bila je najveća pandemija u povijesti čovječanstva jer se procjenjuje da je tijekom ove epidemije oboljelo preko 500 milijuna ljudi, a umrlo između 50 i 100 milijuna ljudi, više nego u cijelom Prvom svjetskom ratu (5,10). Kada bi se stopa smrtnosti uzrokovana virusom iz 1918. projicirala na današnju populaciju, zabilježili bi 180 – 360 milijuna smrtnih slučajeva diljem svijeta (11).

Godine 1957. novi virus H2N2 pojavio se u istočnom djelu Azije i sastojao se od čak tri različita gena *avian* porijekla. Procjenjuje se da je od njega umrlo 1,1 milijun ljudi diljem svijeta. Pandemiju 1968. godine izazvao je virus H3N2 od kojega je umrlo milijun ljudi, među kojima veći udio starijih od 65 godina. Virus H3N2 nastavlja cirkulirati svijetom kao sezonski influenca virus A. Sezonski H3N2 virusi koji su povezani s ozbiljnijim oblikom bolesti u starijih ljudi, redovito podliježu antigenskom *driftu*.

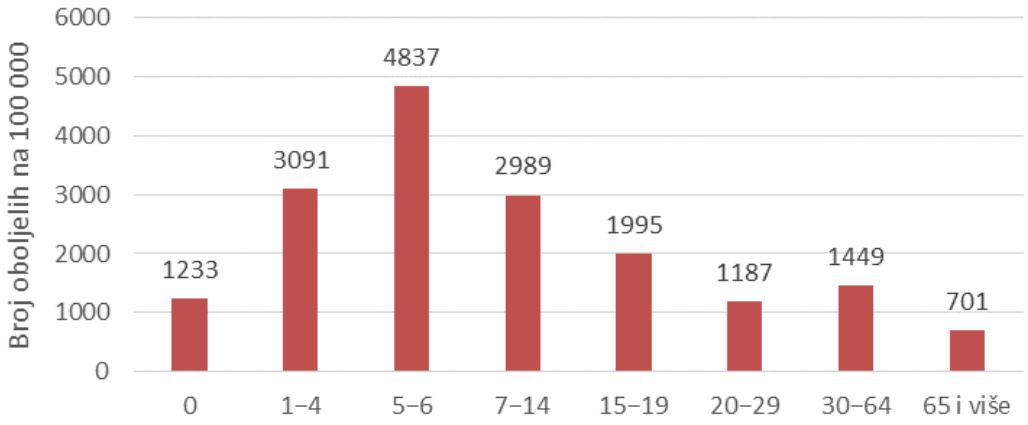
U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 2009. godine otkriven je novi virus influence A H1N1pdm09 (12). Budući je nastao rekombinacijom dva svinjska, jednog ptičjeg i jednog humanog virusa u organizmu svinje, bolest je nazvana svinjskom gripom (13).

Nekolicina mladih ljudi je imala imunitet u odnosu na populaciju stariju od 60 godina u kojih je čak trećina imala protutijela na virus, najvjerojatnije zbog izlaganja starijem H1N1 virusu u prošlosti tijekom života. Procjenjuje se da je tijekom prve godine cirkulacije novog virusa umrlo između 151 700 i 575 400 ljudi (12).

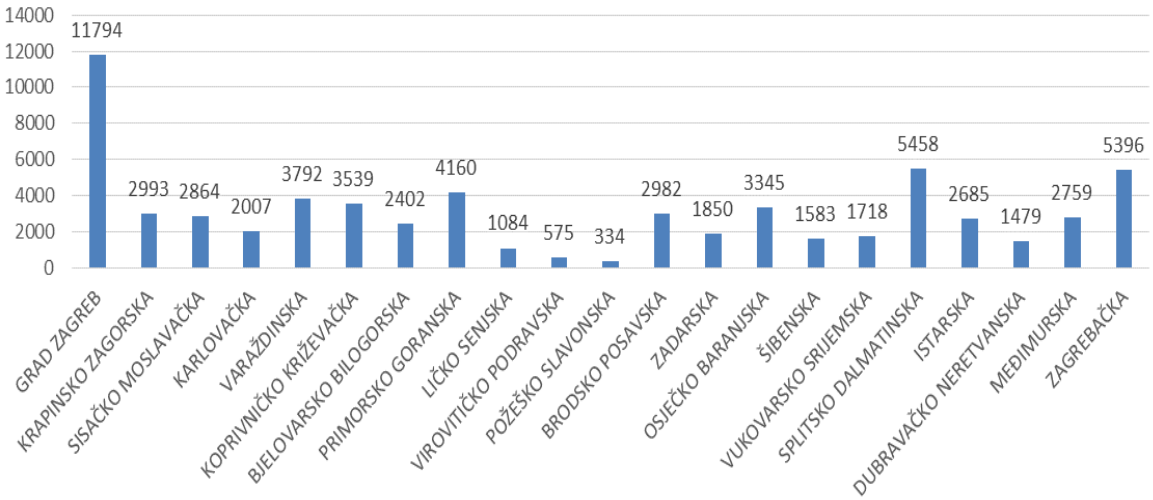
Visok mortalitet u prethodno zdravih ljudi u dobi od 20 – 40 godina jedinstvena je odlika pandemija. Za razliku od sezonske influence, u pandemiji se bilježe različiti čimbenici rizika i posebno izložene populacijske skupine sa znatno većim brojem primarnih virusnih pneumonija i drugih komplikacija (14,15).

Prema podatcima u zadnjih deset godina broj oboljelih od gripe u Hrvatskoj se kreće od 3 425 do 107 832 s prosječno oboljelih 46 331 (16). Procjenjuje se da u Hrvatskoj zbog influence godišnje umre oko 500 osoba, od kojih samo manji broj bude i službeno prijavljen (17).

Tijekom sezone 2017./2018., zaključno s 6. svibnja 2018. godine, u Hrvatskoj je službeno registrirano 64 799 oboljelih od influence. Najveći je broj ukupno oboljelih tijekom sezone zabilježen na području Grada Zagreba, Zagrebačke i Splitsko-dalmatinske županije. Broj oboljelih u Zagrebu iznosi 11 794 odnosno 18,2% od ukupno prijavljenih slučajeva. Kao i prethodnih sezona najveća incidencija gripe je u djece školske i predškolske dobi, a najmanja u osoba dobi ≥ 65 godina (Slika 1 i 2) (17).



Slika 1.
Incidencija oboljelih od influence prema dobnim skupinama u sezoni 2017./2018. u Republici Hrvatskoj (17)



Slika 2.
Broj oboljelih od influence po županijama u sezoni 2017./2018. u Republici Hrvatskoj (17)

Klinička slika influence je veoma karakteristična, ali može biti i vrlo raznolika. Nakon inkubacije koja traje 1 – 4 dana, bolest nastupa vrlo naglo, praćena je vrućicom i vrlo izraženim općim simptomima. Temperatura može biti izrazito visoka, nerijetko i iznad 40°C, osobito u prva tri dana bolesti. Većina bolesnika ima jaku glavobolju, zatim mialgije, posebno u mišićima leđa i nogu, te artralgije. Bolesnici osjećaju klonulost, nemoć, gubitak teka, mučninu, a neki su pospani, smeteni ili dezorijentirani. Mogu se pojaviti proljev i povraćanje, no oni su češći u male djece. U prvih nekoliko dana bolesti respiratorni simptomi mogu biti odsutni ili manje izraženi. Kad se oni počnu pojavljivati, temperatura obično pokazuje tendenciju snižavanja. Febrilna faza bolesti traje 3 do 6 dana, a u djece i dulje (5,18).

Pojavom i razvojem kataralnih simptoma klinička slika influence postaje prepoznatljiva. Prisutni su osjećaj žarenja i stezanja u nosu i ždrijelu te žarenje iza prsne kosti. Pojavljuje se suhi kašalj, u nekih bolesnika i promuklost, kao znakovi laringitisa i traheitisa. Ovim se simptomima obično pridružuje i konjunktivitis. Tek potkraj akutne faze javlja se hunjavica sa seroznom sekrecijom iz nosa, a suhi kašalj postaje produktivan (5).

Influenca je, u pravilu, teška bolest praćena raznim poremećajima organskih funkcija i čestim sekundarnim infekcijama (9).

Dijagnoza influence temelji se na kliničkoj slici, epidemiološkim podatcima te nalazima virusoloških pretraga. Tipična klinička slika uz epidemiološki podatak o postojanju epidemije influence olakšava kliničaru postavljanje dijagnoze. U 80-90% mlađih odraslih u vrijeme epidemije dijagnoza se može postaviti samo na osnovi kliničke slike (19). Dijagnostički testovi dostupni za influencu uključuju kulturu virusa, serološke testove, brzi test na antigen, RT-PCR (od engl. *real-time polimerase chain reaction*), test imunofluorescencije i dr (20). Kao i za svaki dijagnostički test, rezultati testa trebaju biti interpretirani u kontekstu ostalih kliničkih i epidemioloških informacija dostupnih pružateljima zdravstvene zaštite. Osjetljivost i specifičnost svakog test na influencu varira ovisno o vrsti testa, laboratoriju koji provodi test, vrsti uzorka, kvaliteti uzorka te o trenutku davanja uzorka u odnosu na početak

bolesti. Od uzoraka iz respiratornog sustava veće kliničko i dijagnostičko značenje imaju obrisak nazofarinksa i nosa nego obrisak grla, osobito za izolaciju virusa ili brzu detekciju. Serološko testiranje zahtijeva uparene serume iz akutne i konvalescentne faze, nije široko dostupno i ne koristi se rutinski u svakodnevnoj dijagnostici, osim za epidemiološka istraživanja (21). Inokulacijom uzorka u odgovarajuću kulturu stanica ili pileći embrij u više od 90% slučajeva se može dokazati virus u roku od tri dana. Dokaz virusa u kulturi omogućava izolaciju i tipizaciju virusa što je važno iz javnozdravstvenog aspekta i za praćenje epidemiološke situacije. No u svakodnevnom radu se ne preporuča zbog nepraktičnosti i skupoće (22). Komercijalni brzi testovi odobreni su od FDA za ambulantnu upotrebu. Dostupni testovi mogu otkriti virus influence, ali ne i tip, dok drugi mogu otkriti tip, ali ne i podtip (23). Brzi testovi za influencu imaju visoku specifičnosti (>90%), ali nisku do umjerenu osjetljivost (20-70%) u odnosu na ostale testove za dokaz influence. Osjetljivost brzih testova je niža je u odnosu na kulturu virusa ili RT-PCR (24) dok je RT-PCR najtočniji i najosjetljiviji test za detekciju virusa influence, uključujući i 2009/H1N1 tip (23).

Liječenje influence temelji se na simptomatskim mjerama i specifičnom antivirusnom liječenju, a po potrebi se provode i postupci i mjere intenzivnog liječenja.

Bolesnicima se preporuča mirovanje, uzimanje dosta tekućine i izbjegavanje pušenja i pijenja alkohola. Simptomatsko liječenje čine postupci usmjereni na snižavanje tjelesne temperature, odnosno uklanjanje drugih popratnih simptoma. Mjere i postupci za snižavanje temperature nazivaju se antipirezom i uključuju primjernu hladnih obloga, tuširanje bolesnika i primjenu antipiretika. Antipiretik izbora je paracetamol, a nesteroidni antireumatici, u prvom redu ibuprofen se također uspješno koriste. Antipiretici su ujedno i analgetici te uspješno ublažavaju i druge opće simptome poput grlobolje, glavobolje, bolova u mišićima i zglobovima. Simptomatski se često rabe i dekongestivi koji smanjuju otok nosne sluznice i sekreciju iz nosa te poboljšavaju prohodnost gornjih dišnih puteva. Ispiranje nosa fiziološkom otopinom te inhalacija vodenom parom ubrzava oporavak i ublažava

simptome bolesti. Pri upornom suhom kašlju katkad se rabe antitusici koji suprimiraju refleks kašlja, a mukolitici razrjeđenjem bronhalne sluzi mogu potaknuti iskašljavanje pa se daju kod produktivnog kašlja (25).

Dvije skupine antivirusnih lijekova koriste se za liječenje i prevenciju influence. Prvoj pripadaju inhibitori neuraminidaze: zanamivir, oseltamivir i peramivir koji su aktivni protiv influence A i B. Drugoj pripadaju adamantani, uključujući amantadin i rimantadin, koji su aktivni isključivo protiv virusa influence A. Američki savjetodavni odbor za imunizaciju (ACIP, od engl. *Advisory Committee on Immunization Practices*) preporuča da se adamantani ne koriste zbog razvoja visoke stope rezistencije virusa influence na njih (26).

Obzirom na zabrinjavajuće trendove rasta rezistencije na amantadine i inhibitore neuraminidaze, liječnici bi trebali pažljivo birati koje bolesnike liječiti. Antivirusnu terapiju bi trebali primati osobe s povišenim rizikom za razvoj komplikacija i ozbiljniji slučajevi bolesti uključujući one koji zahtijevaju bolničko liječenje i pokazuju znakove zahvaćenosti donjeg dijela dišnog sustava. Kada je indicirana, antivirusna terapija je najučinkovitija ukoliko se primjeni u prvih 48 sati od početka bolesti. Međutim, liječenje se ne bi smjelo odgađati u bolesnika koji imaju indikaciju, a koji se prezentiraju karakterističnim simptomima >48 sati kao ni u onih koji čekaju rezultate testiranja, a klinički su visoko suspektni na gripu. U trudnica i ambulantnih bolesnika s povišenim rizikom za razvoj komplikacija kod kojih je potvrđena ili suspektna gripa, također je preporučeno antivirusno liječenje neovisno o vremenu proteklom od početka bolesti. Inhalacijski zanamivir ne preporuča se za liječenje hospitaliziranih bolesnika zbog ograničenih podataka o njegovoj primjeni u bolesnika s težim oblicima bolesti. Bolesnike s teškim oblicima bolesti koji ne mogu primati oseltamivir trebaju liječiti intravenskom primjenom peramivira (26). U Hrvatskoj se na osnovnoj listi lijekova mogu naći oseltamivir u obliku kapsula i praška za oralnu suspenziju i zanamivir u obliku praška za inhalaciju (27).

Bakterijske komplikacije liječe se antimikrobnim lijekovima. Antibiotici su indicirani samo u slučaju otitisa, sinusitisa, pneumonije i drugih bakterijskih komplikacija (26).

Osobito značenje u borbi protiv influence ima prevencija. Budući je influenca teška bolest i ima veliki epidemijski potencijal, vrlo su važne javnozdravstvene mjere za sprječavanje i suzbijanje ove infekcije. Opće mjere, kao što su preporuke za što manje okupljanje ljudi, odgađanje kulturnih i sportskih događaja, zatvaranje škola i vrtića, zabrana posjeta bolnicama nisu postigle očekivani rezultat te se danas ne primjenjuju. Cijepljenje protiv influence je najjednostavnija i najučinkovitija mjera u sprječavanju ove bolesti (28).

Prvi virus influence izoliran je 1933. godine nakon čega su uslijedila istraživanja o cjepivu protiv influence (29).

U našoj sredini cijepljenje se provodi svake godine u jesen, prije pojave sezone influence. Cjepivo stvara kratkotrajan imunitet, oko pola godine, pa se gotovo svake godine mijenja i sastav cjepiva, ovisno o očekivanoj cirkulaciji sezonskih tipova i podtipova influence. Zbog toga je za potpunu zaštitu potrebno cijepiti se svake godine (28).

Razlikujemo živa atenuirana i inaktivirana i virusna cjepiva protiv influence. Živo atenuirano cjepivo koristi viruse koji se uzgajaju na oplođenom kokošjem jajetu i koristi se u obliku raspršivača za nos (4). Živa atenuirana cjepiva su kompliciranija za upotrebu te se uz njih vežu određeni rizici. Za sezonu 2017/2018 ACIP je preporučio da se živa cjepiva ne primjenjuju (30). Inaktivirano cjepivo koristi viruse uzgojene na kokošjem oplođenom jajetu koji su inaktivirani nekom kemijskom ili fizikalnom metodom. Postoji više oblika inaktiviranog cjepiva, trovalentni i četverovalentni oblik. Trovalentni oblik cjepiva može biti u standardnoj dozi ili visokoj dozi, kao rekombinirano cjepivo bez sastojaka jaja i cjepivo s adjuvantom koje je odobreno za primjenu u osoba starijih od 65 godina (31). Današnja trovalentna cjepiva protiv influence sadrže po 15mcg H antigena za svaki tip: A/H3N2, A/H1N1 i B virus. Međutim, dvije linije influence B cirkuliraju u ljudskoj populaciji:

B/Yamagata i B/Victoria. Tradicionalno se svake godine u sastav cjepiva uključuje jedna od tih linija influenca B virusa (32). No u novije se vrijeme u sastav cjepiva počinju uključivati virusi iz obje linije zbog slabe predvidljivosti cirkulirajućih virusa u nadolazećoj sezoni influence. Različiti virusi cirkuliraju tijekom sezone i bolesnik se može zaraziti s više virusa influence u sezoni (33).

Influenca tijekom epidemije zahvaća sve dobne skupine i sve subpopulacije stanovništva, no u nekim se skupinama pojavljuje češće, dok u nekih izaziva veći broj komplikacija i veću smrtnost. Korisnici ustanova za dugotrajnu zdravstvenu skrb predstavljaju vrlo osjetljivu populaciju za stjecanje i širenje zaraznih bolesti, a za njih posljedice akviriranja infekcije mogu biti ozbiljne. Osobe koje žive u domovima za starije i nemoćne predstavljaju visokorizičnu populaciju zbog prenapučenosti i bliskog kontakta većeg broja osoba, kao i zbog brojnih komorbiditeta koji ih čine podložnijima težim oblicima bolesti i komplikacijama. Sustavni pregled koji opisuje 206 epidemija u ustanovama za zbrinjavanje starijih osoba iz 19 zemalja tijekom 40-godišnjeg praćenja otkrio je 37 različitih uzročnika među kojima je virus influence bio najčešći patogen odgovoran za epidemiju (potvrđen uzročnik epidemije u 23% slučajeva) (34).

Komplikacije se mogu javiti u svih oboljelih od influence, a hospitalizacije su češće u mlađe djece (< 1 godine) i osoba starije životne dobi (≥ 65 godina). Starije osobe u prosjeku imaju veći rizik od razvoja ozbiljnih komplikacija jer češće imaju predležeću bolest koja smanjuje otpornost na infekciju i njihov imunološki odgovor može biti manje učinkovit. Djeca su pod povišenim rizikom od infekcije jer još nisu razvila imunost prema virusu. Osim rizika povezanog s dobi, većem riziku su izložene osobe s kroničnim bolestima. Stanja i bolesti koje se smatraju rizičnim čimbenicima za razvoj težih oblika influence su: metaboličke bolesti poput dijabetesa, kronične plućne bolesti poput astme i bronhitisa, kardiovaskularne bolesti izuzev hipertenzije, bolesti jetre, hematološka stanja, genetski poremećaji, morbidna pretilost (indeks tjelesne mase ≥ 40), kronične bubrežne bolesti poput kroničnog zatajenja bubrega, kronična neurološka stanja i tjelesni hendikep i bolesti i stanja koja

suprimiraju imunološki sustav poput kemoterapije, zaraze HIV-om i trajne imunosupresivne terapije (35).

Zdravstveni djelatnici su češće izloženi virusima influence, a u većoj mjeri mogu zaraziti osobe s čimbenicima rizika. Stoga je u interesu osobne zaštite, ali i zaštite rizičnih populacija, postići visoke stope procijepljenosti zdravstvenih djelatnika za koje je cjepivo u većini zemalja i besplatno. No, da bi se postigla zaštita bolesnika u zdravstvenim ustanovama nužno je postići stope procijepljenosti među zdravstvenim djelatnicima od najmanje 80%. No to se u većini zemalja ne uspijeva. Pad stope procijepljenosti zdravstvenih djelatnika osobito je uočen tijekom i nakon sezone pandemijske influence 2009./2010. godine što se registriralo i u zdravstvenih djelatnika u Hrvatskoj. Dotadašnje stope procijepljenosti od 30% pale su na čak 15% (36).

Učinkovitost cjepiva protiv gripe određena je različitim čimbenicima. Neke studije govore kako je učinkovitost u najvećoj mjeri određena povezanošću soja koji je u cjepivu i virusa koji cirkulira tijekom epidemije gripe. Osim toga učinkovitost je određena i vrstom cjepiva, godinom proizvodnje cjepiva i tipom virusa influence koji dominira te sezone (37). Preliminarni rezultati iz pet Europskih istraživanja pokazuju da je učinkovitost cjepiva u sezoni 2017/2018 među svim dobnim skupinama za virus influence općenito iznosila 25-52%, 68% protiv influence A(H1N1)pdm09, 7-47% protiv influence A(H3N2) i 36-54% protiv influence B (38). Ukupna učinkovitost je u prosjeku iznosila 36% što je manje u odnosu na prethodne dvije sezone (39).

1.2. Teži oblici i komplikacije influence

Influenca je u pravilu teška bolest praćena raznim poremećajima organskih funkcija i čestim komplikacijama. Brojne i raznovrsne komplikacije mogu biti uzrokovane samim virusom influence ili sekundarnim bakterijskim infekcijama, odnosno zajedničkim djelovanjem tih dvaju čimbenika (9).

Najčešće komplikacije uzrokovane samim virusom su primarna virusna pneumonija, miozitis, rabdomioliza, encefalopatija, meningoencefalitis, miokarditis, infarkt miokarda i reaktivni artritis. Od bakterijskih komplikacija najčešće su sinuzitis, upala srednjeg uha, sekundarna pneumonija, akutna egzacerbacija KOPB-a, gnojni meningitis, bakterijemija i sepsa (9).

Influenca u odraslih povezana je s povišenim rizikom za razvoj komplikacija, bakterijemije i smrti u odnosu na djecu. Iako je incidencija bakterijemije u osoba s influencom niska, bakterijemija je u odraslih povezana sa značajnim porastom akutnog zatajenja disanja, septičnog šoka i smrtnosti. Trombocitopenija i povišen CRP bili su nezavisni rizični čimbenici za prateću bakterijemiju u odraslih osoba s influencom (40).

Pneumonija je česta i najteža komplikacija influence. Pojavljuje se u otprilike 10% bolesnika s influencom, a odgovorna je za izrazito velik broj smrtnih ishoda influence. Zbog povećanog broja umrlih osoba tijekom epidemije influence, što zbog samog djelovanja virusa, a što zbog većeg broja komplikacija i pogoršanja predležećih bolesti i stanja potaknutim influencom, uveden je pojam tzv. viška smrtnosti koji se odnosi na pojavu većeg broja smrtnih ishoda koji se registrira tijekom epidemije influence, neovisno o tome je li influenca dokazana kao uzrok ili povod smrtnog ishoda u tih bolesnika ili ne.

Prvi dokaz da virus influence može uzrokovat pneumoniju proizlazi iz pandemije iz 1958. Pacijenti s primarnom pneumonijom zbog influence činili su 18% svih primljenih u bolnicu s dokazom komplikacija u donjem dijelu dišnog sustava. Svi su bili stariji od 45 godina, imali su predležeću srčanu bolest i manifestirali su se klasičnim simptomima influence uključujući vrućicu, neproduktivnim kašalj i bolove u mišićima. Ubrzo su svi odavali

dojam izrazito bolesnih uz izraženo otežano disanje i cijanozu. U statusu su bili prisutni hropci i *'wheeezing'* fenomen. Laboratorijski nalazi su pokazivali leukocitozu i normalnu sedimentaciju eritrocita. Bakteriološka testiranja bila su negativna. Radiološki su otkriveni difuzni infiltrat nalik na plućnu kongestiju. Smrtnost je tada iznosila 80% (41). Tijekom međupandemijskih razdoblja bolesnici s plućnim i srčanim komorbiditetima skloniji su pneumoniji uzrokovanoj influencom, a smrtnost iznosi od 6 – 29%. Patološki nalazi uključuju nekrotizirajući bronhitis, hijaline membrane, intraalveolarnu hemoragiju i edem te intersticijsku upalu (42). Od primarne pneumonije najčešće obolijevaju bolesnici s rizičnim čimbenicima odnosno osobe s izrazito smanjenom otpornošću što omogućuje nesmetano širenje virusa. (5)

Bakterijska pneumonija kao komplikacija infekcije virusom influence prvi put je prijavljena tijekom pandemije 1918. kao i u brojnim epidemijama i međuepidemijskim razdobljima poslije (42). Bakterijske infekcije kompliciraju približno 0,5% svih slučajeva influence u zdravih mlađih osoba i najmanje 2,5% svih slučajeva starijih bolesnika i onih s predisponirajućim čimbenicima (43). Mehanizam kojim bakterija djeluje sinergistički s virusom influence uključuje povećano vezanje i invaziju bakterija, povišenu replikaciju virusa i modifikaciju upalnog odgovora domaćina. Interakcije između virusa influence i bakterija su najbolje utvrđene za *Streptococcus pneumoniae*. Kako virusna neuraminidaza odcjepljuje sijaličnu kiselinu, otpuštaju se nove virusne čestice iz stanica domaćina, nastaje oštećenje epitelnog sloja dišnoga puta te se izlažu vezna mjesta potrebna za adherenciju pneumokoka (44).

Kolonizacija nazofarinksa patogenim bakterijama može predisponirati osobu za koinfekciju. Kolonizacija sa *Streptococcus pneumoniae* osobito se povezuje s povišenim rizikom za prijem u jedinicu intenzivnog liječenja i smrt u osoba zaraženih virusom influence (45). Isto vrijedi i za *Staphylococcus aureus* koji prema Gorwitzu i sur. u SAD-u kolonizira nosnice do 30% odraslih i povezuje se s povišenim rizikom smrti kod djece i odraslih s influencom (46). Sekundarna se bakterijska pneumonija najčešće pojavljuje nakon kliničkog poboljšanja influence. Ponovni porast temperature uz pogoršanje općeg stanja i pojavu produktivnog kašlja, što najčešće uslijedi u

razdoblju od 2 – 14 dana, znak je bakterijske pneumonije. Češće se pojavljuje u starijih osoba nego u mlađih i djece (5). Klinički se ova pneumonija očituje produktivnim kašljem, a rendgenski se mogu potvrditi znakovi lobarne konsolidacije. Najčešće dokazani bakterijski uzročnici su *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus* grupe B. Bolesnici sa sekundarnom bakterijskom pneumonijom pokazuju dobar klinički odgovor na primjenu odgovarajuće antimikrobne terapije (47).

Istodobna virusna i bakterijska uzrokuje miješani i vrlo težak oblik pneumonije u influenci. Tada se već u akutnoj fazi pojavljuje bakterijska pneumonija, kada su opći simptomi izrazito teški, a respiratorni se pojavljuju na samom početku bolesti. Tok bolesti je težak s veoma brzom progresijom simptoma. Patološke promjene u plućima posljedica su izravnog djelovanja virusa influence i bakterijskog uzročnika pneumonije, a opisuje se nekrotizirajući traheobronhitis sa pneumoničnim infiltratima. Osim u starijih, ovaj oblik se susreće i u mlađih osoba s izrazito smanjenom otpornosti, a stopa je smrtnosti visoka (5, 9, 47).

Komplikacija isto može biti posljedica egzacerbacije predležeće kronične bolesti, poput astme ili KOPB-a, gdje virus influence predstavlja okidač (48). KOPB je četvrti vodeći uzrok smrtnosti u svijetu i važan je čimbenik globalnog opterećenja bolešću. Egzacerbacije imaju velik učinak na zdravstveno stanje bolesnika, često vode bolničkom prijemu s visokim troškovima liječenja, a povezuju se sa značajnim pobolom i smrtnošću. U istraživanju slučajeva i kontrola među osobama s akutnom egzacerbacijom KOPB-a, u 32% slučajeva virus influence A ili B bio je okidač egzacerbacije (49).

Najučestalije komplikacije povezane s influencom su one u dišnom sustavu, osobito pneumonija, ali i drugi organski sustavi mogu biti zahvaćeni (42). Kardiovaskularne komplikacije, poput infarkta miokarda ,povezane su s prethodnom respiratornom infekcijom, uključujući i virusom influence. Smatra se da bi influenca mogla djelovati kao akutni upalni i prokoagulantni podražaj

koji prolazno mijenja endotelnu funkciju i djeluje kao okidač za kardiovaskularne događaje (50). Virusi influence neizravno mogu pogoršati kongestivno zatajenje srca i ishemičnu srčanu bolest, pa se u srčanih bolesnika povezuju sa značajno većim rizikom smrti. Nadalje, u bolesnika s influencom zabilježeni su i miokarditis i perikarditis (51). Promjene u EKG-u učestalo su zabilježene u bolesnika s influencom, ali najčešće su pripisane već postojećoj bolesti srca. Prolazne promjene u EKG-u zabilježene su i u bolesnika s influencom koji nisu imali kronične kardiovaskularne bolesti. Niti jedan bolesnik nije imao povišene srčane enzime ili abnormalan ehokardiogram. Međutim, preko polovice ispitanika imalo je abnormalni nalaz EKG-a (52).

Neurološke komplikacije, uključujući encefalopatiju i konvulzije, također su opisane u osoba s influencom (53). Virus influence A ili B identificiran je u 8,5% odraslih bolesnika sa simptomima akutne bolesti SŽS-a s dokazanom virusnom etiologijom (54). Uz *Campylobacter jejuni* i citomegalovirus kao najčešće uzročnike, virusi influence mogu izazvati razvoj sindroma Guillain-Barré, i to virus influence A u 13.7%, a influence B u 5,5% slučajeva, što može biti značajno prilikom većih epidemija (55). Nadalje, zabilježeni su i encefalitis, meningitis, transverzalni mijelitis i Reyev sindrom u tijeku influence, međutim češće u djece, kao i sve ostale komplikacije živčanog sustava (9).

Najučestalije prijavljeni uzročnici virusnog miozitisa u SAD-u su virusi influence A i B (56). Miozitis uzrokovan influencom prvi puta klinički je opisan 1950-ih kao *'mialgia cruris epidemica'* (57). Karakterizira ga nagli nastup boli u listovima uz otežano hodanje. Miozitis možemo razlikovati od mialgije kao inicijalnog simptoma bolesti po tome što se miozitis češće pojavljuje kasnije u tijeku bolesti, češće zahvaća samo određene skupine mišića i jačeg je intenziteta (58). Većina slučajeva miozitisa opisana su u djece školske dobi, prosječne dobi od 8 godina. Smatra se da su djeca osjetljivija zbog tropizma virusa influence prema nezrelijim mišićnim stanicama što pokazuju istraživanja provedena na životinjskim modelima (59). Slučajevi su opisivani i

u odraslih u kojih se akutni miozitis pojavljuje mnogo rjeđe a simptomi osciliraju od mialgije do ozbiljne mioglobinurije (60).

Bolničke infekcije su komplikacije koje proizlaze iz hospitalizacija i zdravstvene skrbi oboljelih od influence. Zbog njihove rastuće učestalosti i sve većih troškova koji iz njih proizlaze one pobuđuju sve veći interes (61). Prema procjenama SZO, oko 15 % svih hospitaliziranih bolesnika akvirirati će jednu od bolničkih infekcija što se češće događa u zemljama s niskim prihodima. Kako se javljaju tijekom boravka u bolnici, uzrok su produljenog trajanja hospitalizacije, privremene radne nesposobnosti i povećanja troškova liječenja (62). Procjenjuje se da komplikacije povezane sa zdravstvenom skrbi u SAD-u godišnje uzrokuju trošak od 88 milijuna dolara (61). Čimbenici rizika za razvoj bolničkih infekcija ovise o uvjetima u kojima se odvija zdravstvena skrb, podložnosti bolesnika te manjku osviještenosti zdravstvenih djelatnika o tom problemu (62). Pet najučestalijih bolničkih infekcija su: infekcije kirurških rana (36%), bolest uzrokovana bakterijom *C. difficile* (30%), infekcije urinarnog trakta povezane s kateterima (17%), infekcije povezane s centralnim venskim kateterima (9%) te pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (7%) (63). U osoba hospitaliziranih zbog influence, sekundarna bolnička infekcija može značajno povećati mortalitet tih osoba. U istraživanjima na bolesnicima hospitaliziranim zbog influence A(H1N1)pdm09 pokazalo se da incidencija bolničke pneumonije iznosi otprilike 5,6 – 7%, a u bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja i onih koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju i do 32 %. Kada se bolnička infekcija javila u bolesnika s influencom A(H1N1)pdm09, smrtnost je dosezala čak 50 – 60% (64).

1.3. Sindrom teške akutne respiratorne infekcije (SARI)

Zbog velikog učinka na pobol i smrtnost pučanstva, influenca je oduvijek izazivala veliku pozornost opće i stručne javnosti, a osobito javnozdravstvenih i preventivnih službi. Stoga je 1952. godine uveden virusološki nadzor nad influencom pod nazivom GISRS (od engl. *Global Influenza Surveillance and Response System*). Ova je mreža odigrala ključnu ulogu u razvoju našeg razumijevanja virusa influence u globalnoj cirkulaciji. Primarni ciljevi mreže su praćenje antigeničnosti virusa, vođenje selekcije virusnih sojeva za cjepiva i pružanje virusnih uzoraka za proizvodnju cjepiva. GISRS se sastoji od 140 nacionalnih influenca centara (NIC) diljem svijeta koji prikupljaju i testiraju kliničke uzorke iz respiratornog sustava, a dobivene rezultate testiranja prosljeđuju u središnji centar na dalju karakterizaciju (65).

Pandemija influence 2009./2010. godine je otkrila nekoliko specifičnih manjkavosti globalnih nadzornih kapaciteta nad influencom koji su kompromitirali prikupljanje i praćenje podataka o događaju. Manjak utvrđenog nadzora nad težim oblicima bolesti u većini zemalja i posljedična odsutnost podataka iz prošlosti limitiraju sposobnost država članica da evaluiraju ozbiljnost događaja u kontekstu prethodne sezone ili da opažaju promjene u ponašanju virusa. Nedostatak unaprijed postojećeg mehanizma za dijeljenje epidemioloških podataka predstavlja izazov razumijevanju globalnog obrasca prijenosa bolesti. Nadalje, nestandardizirani pristup prikupljanju podataka i ranom istraživanju pojave influence rezultiraju podatcima koji su često nerazumljivi izvan lokalnog konteksta.

Stoga se posljednjih godina sve više razvijala svijest o potrebi za proširenjem nadzora i praćenja influence kako bi se uključilo više epidemioloških podataka koji bi nadopunili virusološke podatke prikupljene putem GISRS-a. Ova potreba je službeno prepoznata od strane SZO 2011. godine u rezoluciji 64.5 kojom je usvojen okvir za djelovanje protiv influence (engl. *Pandemic Influenza Preparedness Framework*) (65).

Nadzor i praćenje se najčešće definira kao pružanje informacija za odgovarajuću intervenciju. Uspostava nadzora i praćenja influence prema

internacionalnim standardima prilagodljiva je već postojećim javnozdravstvenim prioritetima i resursima. Temeljni princip je da bi zemlje članice trebale nadzirati pojavu blažih i težih oblika bolesti povezanih s influencom koristeći odgovarajuće laboratorijske metode za dokaz virusa influence. To zahtijeva ustanovljenje minimalnih standarda za nadzorno prijavljivanje, skupljanje i analizu podataka o hospitaliziranim i ambulantnim bolesnicima s respiratornom bolešću. Stoga su ustanovljene i usuglašene definicije slučaja za praćenje težih oblika influence koji zahtijevaju hospitalizaciju (SARI, od engl. *severe acute respiratory infection*) i blažih ambulantnih oblika za izvanbolničke slučajeve (ILI, od engl. *influenza-like illness*). SARI i ILI trebali bi biti integrirani u već postojeći javnozdravstveni sistem kako bi se efikasno i održivo koristili resursi i unaprijedili nadzor i praćenje. Kako nije moguće testirati sve ili većinu SARI uzoraka, strategija selekcije i uzorkovanja treba biti ustanovljena kako bi se omogućio uzorak koji na odgovarajući način dobro predstavlja veću grupu. Uzorci se prikupljaju preko *sentinela* zajedno s minimalnim setom podataka s ključnim čimbenicima rizika za teže oblike influence (65).

Primarni cilj nadzora i praćenja influence je prepoznavanje trendova, uočavanje obrazaca rizika, procjena učinka epidemije, a ne nužno identificiranje svakog pojedinačnog slučaja influence. Za to su potrebne standardizirane definicije slučaja. Nadzor i praćenje kretanja SARI provodi se praćenjem slučajeva težih oblika bolesti koji zahtijevaju hospitalizaciju zbog respiratorne bolesti (65).

Dalekosežni cilj nadzora i praćenja influence je smanjenje učinka bolesti pružajući korisne informacije javnozdravstvenim autoritetima kako bi oni bolje planirali odgovarajuće kontrolne i intervencijske mjere, raspodjelu resursa i napravili preporuke za zbrinjavanje epidemije (65).

Definicije slučaja sačinjavaju važan dio standardiziranih sustava za javnozdravstveni nadzor. Mogu se koristiti za prijavu slučajeva koji su pod nadzorom, za praćenje zemljopisnih i vremenskih oscilacija u prevalenciji te za otkrivanje povišene incidencije koja može ukazivati na izbijanje bolesti.

Generalno, definicija slučaja za zarazne bolesti treba biti jednostavna i razumljiva kako bi je zdravstveni djelatnici primjenjivali u praksi. Korisnost definicije slučaja ovisi o samoj bolesti, obilježjima drugih bolesti s kojima se bolest od interesa može preklapati te ciljevima nadzora. U idealnom slučaju definicija slučaja se temelji na kombinaciji znakova, simptoma i rezultatima laboratorijskih testiranja koji su jedinstveni za tu bolest. Definicija također treba biti lako primjenjiva. Nažalost, visoko specifične definicije nisu lako primjenjive i stoga se rade ustupci između osjetljivosti i specifičnosti. Značaj specifičnosti definicije u odnosu na njenu osjetljivost ovisi o svrsi u koju će se definicija slučaja koristiti. Osjetljivost može biti posebice važna u izbijanju bolesti kada se evaluira veličina i razmjer samog događaja i kada se želi minimizirati broj neprepoznatih slučajeva. S druge strane, prilikom istraživanja može biti važnije smanjiti broj lažno pozitivnih slučajeva, što bismo postigli većom specifičnošću definicije. Isto tako, definicija slučaja može se po potrebi i revidirati kako bi se poboljšala njena osjetljivost ili specifičnost (66). Najbolji primjer predstavljaju definicije slučaja za infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) i sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS) koje su u više navrata bile revidirane od 1982. do danas. Mijenjanje definicije bio je rezultat novih spoznaja o sindromu i izolaciji virusa te uključenja laboratorijskih testiranja (67).

OD 1999. godine SZO preporuča definiciju slučaja ILI koja se može koristiti za javnozdravstveni nadzor i praćenje sezonskih oscilacija aktivnosti influence te kako bi se odgovarajući bolesnici uključili u virusološki nadzor (68). Pandemija H1N1 iz sezone 2009./2010., kao i pojava novih virusa influence, potaknula je na dodatnu evaluaciju ciljeva nadzora i praćenja influence i potrebu za praćenjem težih oblika bolesti. Prije sezone pandemije 2009./2010. nije bilo razvijenih standarda za praćenje SARI (69). Definicija slučaja SARI za potrebe globalnog nadzora do 2011. godine nije ni postojala.

Tri regije SZO su nezavisno razvile vlastite definicije i prije pandemije 2009./2010. Te definicije su se zasnivale na definicijama slučaja objavljenim od Panameričke zdravstvene organizacije 2005. godine. Prvobitnu su definiciju slučaja činili: pojava simptoma unutar 7 dana, uključujući nagli

početak bolesti uz vrućicu > 38^{o}C, kašalj ili grlobolja, nedostatak zraka ili otežano disanje i potreba za hospitalizacijom (70). Definicija slučaja je nastala u sklopu strategije za upravljanje dječjim bolestima, posebice pneumonije i teške pneumonije, a bile su prihvatljive jer su otkrivale slučajeve pneumonije i drugih respiratornih bolesti povezanih s influencom. Do 2011. godine definicije su bile u širokoj upotrebi te su mogle biti lako prilagođene za bolničke slučajeve influence (6). Tijekom konzultacija SZO-a 2011. godine postignut je konsenzus među zemljama koje provode nadzor i praćenje teških oblika influence pa je prihvaćena zajednička definicije za sve dobne skupine (65).

Prilikom razvoja definicije slučaja, iz definicije su uklonjeni simptomi pneumonije (nedostatak zraka i otežano disanje) zbog velike mogućnosti krive interpretacije i posljedične smanjene osjetljivosti definicije. Zbog mišljenja da je kriterij 'izmjerena vrućica' previše restriktivan, isti je promijenjen u 'izmjerena vrućica ili anamnestički podatak o vrućici'. Konačno je u definiciju dodan kriterij 'bolest počela unutar 10 dana' kako bi se definicija ujednačila s definicijom ILI (71). Produžavanje kriterija sa 7 na 10 dana od prve pojave simptoma bolesti omogućilo je obuhvat većeg broja bolesnika bez utjecaja na pad specifičnosti jer se pokazalo da bolesnici sa SARI kojima su simptomi počeli prije 7 – 10 dana imaju jednaku vjerojatnost za pozitivan nalaz PCR na virus influence (72).

Definicija slučaja SARI nije namijenjena korištenju u svrhu postavljanja dijagnoze i liječenja pojedinačnih slučajeva influence jer nema visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost pa je stoga njena primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi ograničena (65). Ne postoji jedan simptom ili kombinacija simptoma koji su isključivo karakteristični za influencu. Primjenom svake od ovih definicija slučaja koja se temelji samo na znakovima i simptomima bolesti mogu se izostaviti pojedini slučajevi influence, a uključiti pojedini slučajevi drugih bolesti, čak i s primjenom dodatnih laboratorijskih testova. Ova manjkavost u dijagnostici i nadzoru nad influencom predstavlja izazov i nameće potrebu istovremenog korištenja i virusološkog i epidemiološkog nadzora i praćenja kako bi se dobili što korisniji podatci (65).

2. Hipoteza

Praćenje SARI omogućuje nam utvrđivanje učinaka epidemije influence na zdravlje pučanstva, osobito pobol i smrtnost, neovisno o dokazanim slučajevima influence u bolesnika hospitaliziranih zbog SARI.

3. Ciljevi rada

Cilj ovog rada bio je istražiti obilježja i ishode bolesnika hospitaliziranih sa sindromom teške akutne respiratorne infekcije (SARI).

Specifični ciljevi bili su:

1. utvrditi čimbenike rizika u bolesnika sa sindromom SARI,
2. utvrditi obilježja kliničke prezentacije sindroma SARI,
3. utvrditi komplikacije i ishode sindroma SARI.

4. Ispitanici i metode

Provedeno je prospektivno istraživanje na uzorku bolesnika hospitaliziranih zbog sindroma teške akutne respiratorne infekcije u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Istraživanje je provedeno tijekom sezone influence 2017./2018. U istraživanje su uključeni svi odrasli bolesnici hospitalizirani u Klinici od 6. studenog 2017. do 6. svibnja 2018. godine.

Bolesnici su bili odrasle osobe (≥18) oba spola koji su odgovarali kriterijima sindroma teške akutne respiratorne infekcije. Kriteriji za uključivanje su bili:

- akutna respiratorna bolest s naglim početkom u proteklih deset dana koja zahtijeva hospitalizaciju,
- podatak o vrućici (≥ 38°C) u anamnezi ili pri prijemu u bolnicu,
- kašalj sa ili bez iskašljaja
- i/ili teškoće pri disanju i dispneju.

Zahtjev za hospitalizacijom sugerira da u procjeni bolesnika kliničar prepoznaje bolest koja je dovoljno teška da zahtjeva prijem u bolnicu.

Isključni kriteriji bili su: djeca i osobe mlađe od 18 godina, ambulantno liječeni bolesnici te bolesnici sa kliničkom sumnjom na neku drugu (ne)infektivnu bolest i/ili sindrom.

Osnovni podatci o ispitanicima bili su unošeni u bazu podataka koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja. Ostali anamnestički, demografski, epidemiološki i terapijski podatci uzeti su iz otpusnih pisma nakon otpusta bolesnika iz Klinike.

U cilju dokaza etiološke dijagnoze bolesnicima su učinjene standardne mikrobiološke pretrage prema kliničkoj indikaciji: hemokulture, obrisak ždrijela i nazofarinksa bakteriološki i na virus influence (PCR) te urinokultura. Dijelu ispitanika koji je bio hospitaliziran u Zavodu za akutne respiratorne infekcije dodatno je učinjen i multipleks-PCR na respiratorne viruse.

Korištene su primjerene metode deskriptivne statistike uz Pearsonov Hi-kvadrat test o nezavisnosti dviju slučajnih varijabli. Statistička analiza podataka provedena je u programskom paketu Python i Excell.

5. Rezultati

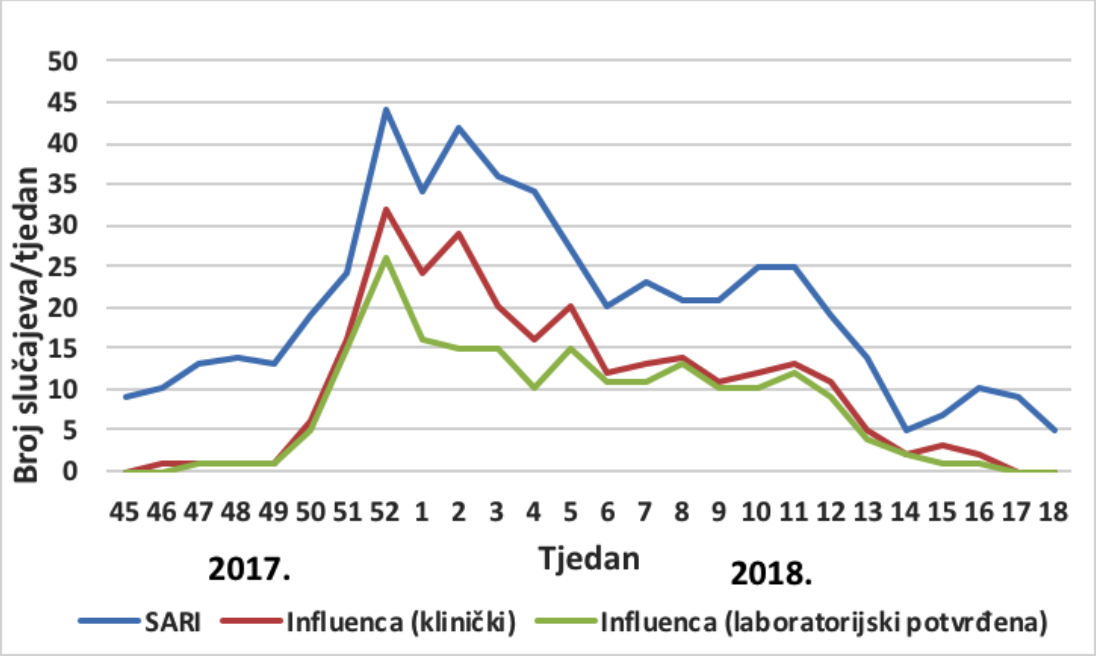
Tijekom ispitivanog razdoblja u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu hospitalizirano je ukupno 497 odraslih bolesnika sa sindromom SARI od kojih je 271 (54,1%) bilo muškog spola, a 226 (45,9%) bilo ženskog spola. Osnovni demografski i klinički podaci o ispitanicima sa sindromom SARI prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Osnovni demografski i klinički podaci o ispitanicima sa sindromom SARI

Ispitanici		**N**	**%**
		497	**100**
Spol	Muški	271	54,1
	Ženski	226	45,9
Dob (godine)			
18 – 29		10	2,0
30 – 49		83	16,7
50 – 64		120	24,1
≥ 65		284	57,4
65 – 74		113	22,7
75 – 84		114	22,9
≥ 85		57	11,5
Simptomi i znakovi pri prijemu			
Vrućica ≥ 38°C u anamnezi		497	96,4
Vrućica ≥ 38°C u statusu pri prijemu		259	52,5
Glavobolja		101	20,3
Mialgije/artralgije		151	30,4
Curenje/začepljenost nosa		175	35,2
Grlobolja		71	14,3
Kašalj		497	100
Iskašljaj		165	33,2
Bol u prsima		176	35,4
Dispneja		212	42,7
Tahipneja (RF > 20/min)		183	36,8
Tahipneja i/ili dispneja i/ili bol u prsima		352	70,8

Legenda: SARI – teška akutna respiratorna infekcija (od engl. *severe acute respiratory infection*); RF – respiratorna frekvencija (frekvencija disanja);

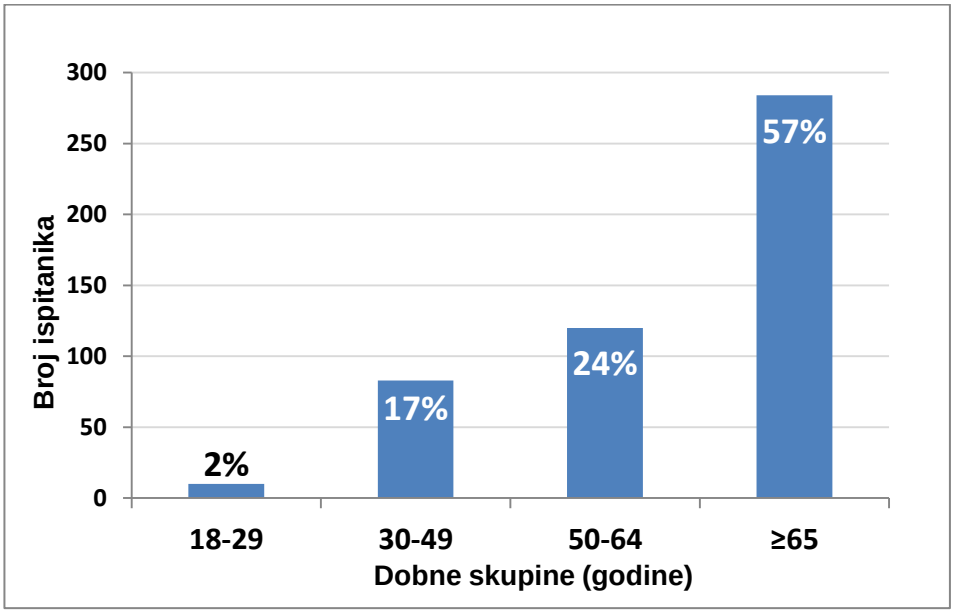
Slika 3 prikazuje kretanje broja SARI, kliničkih slučajeva influence i laboratorijski potvrđenih slučajeva influence u odraslih bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u ispitivanom razdoblju. U 26 tjedana koliko je trajalo praćenje influence, 13 tjedana je udio laboratorijski potvrđene influence među bolesnicima sa SARI iznosio preko 40%. Visok udio laboratorijski potvrđene gripe prati se od 51. tjedna 2017. do 14. tjedna 2018. godine, ukupno 13 tjedana s iznimkom 2., 4. i 13. tjedna kad se udio laboratorijski potvrđene gripe kretao između 29 i 36%.



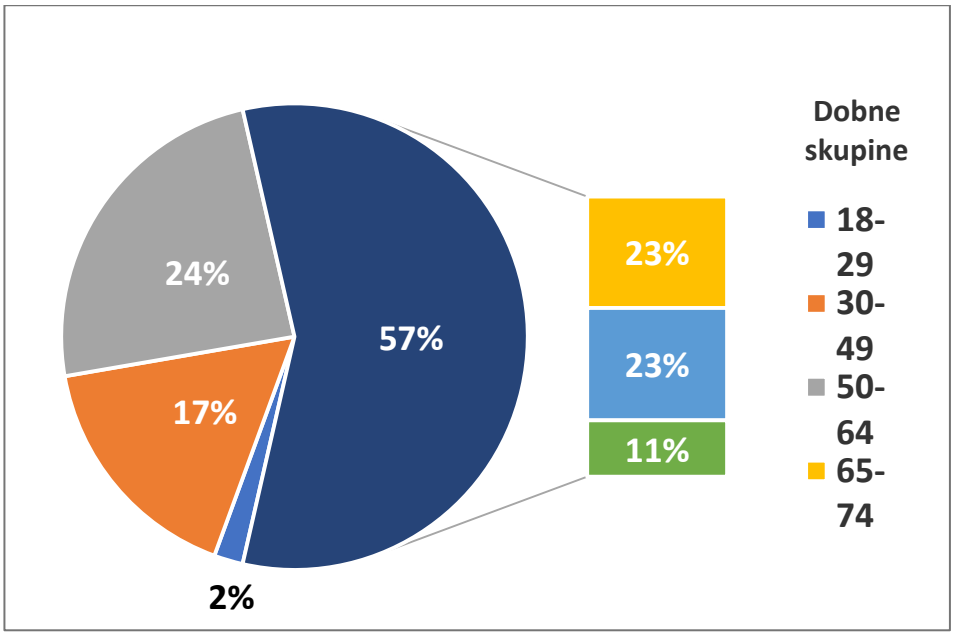
Slika 3.

Kretanje broja SARI, kliničkih slučajeva influence i laboratorijski potvrđenih slučajeva influence u odraslih bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom sezone influence 2017./2018. (od 45. tjedna 2017. do 18. tjedna 2018.)

Slike 4A i 4B pokazuju zastupljenost pojedinih dobnih skupina u bolničkoj populaciji ispitanika sa sindromom SARI koji su bili hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom sezone influence 2017./2018. godine.



Slika 4A.
Raspodjela ispitanika sa sindromom SARI prema dobnim skupinama

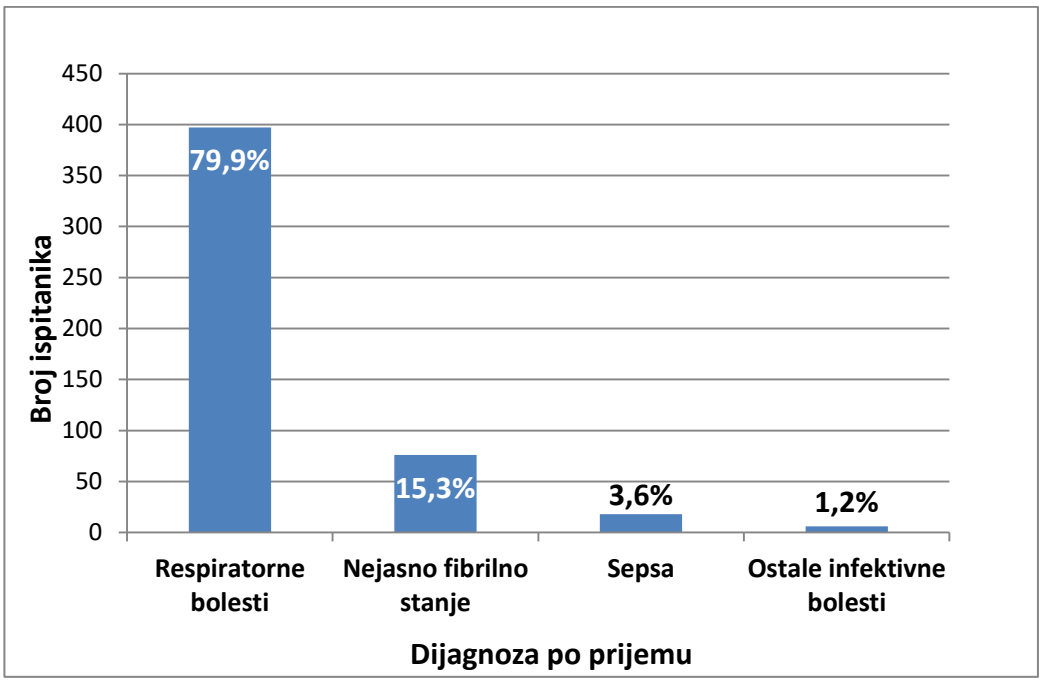


Slika 4B.
Raspodjela ispitanika sa sindromom SARI prema dobnim skupinama

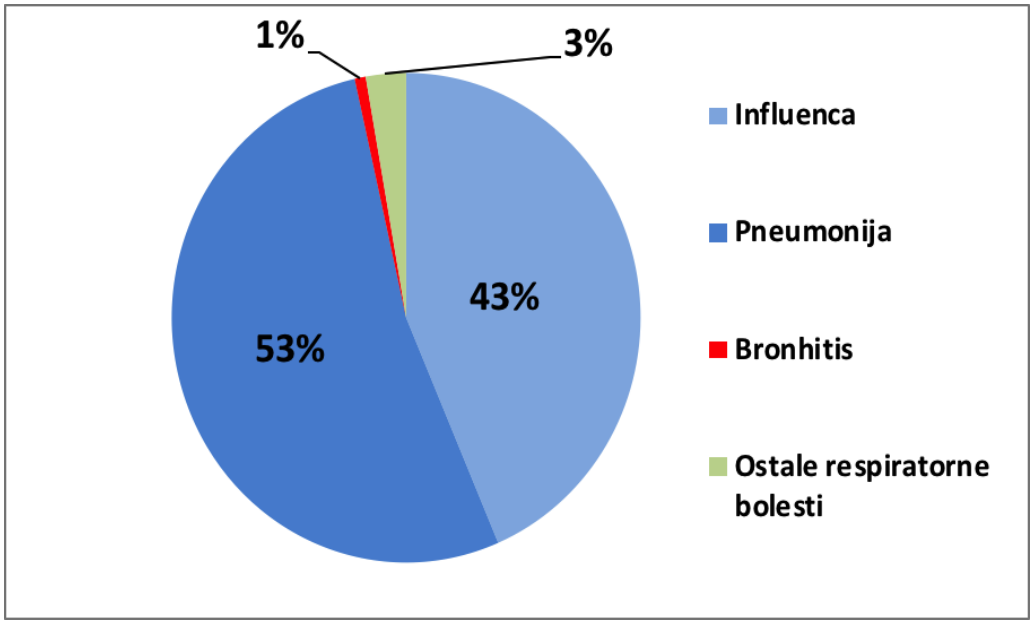
Tablica 2 i Slika 5A prikazuju radne dijagnoze pod kojima su hospitalizirani bolesnici sa sindromom SARI. Najčešći razlog hospitalizacije bila je neka infektivna bolest respiratornog sustava. Raspodjelu učestalosti pojedinih bolesti respiratornog sustava, uključujući i influencu, prikazuje Slika 5B.

Tablica 2. Učestalost pojedinih radnih dijagnoza pod kojima su hospitalizirani bolesnici sa sindromom SARI

Prijemna dijagnoza		**N**	**%**
Ukupno		497	100
Respiratorne bolesti		397	79,9
	Influenca	173	34,8
	Pneumonija	210	42,3
	Bronhitis	3	0,6
	Ostale respiratorne bolesti	11	2,2
Nejasno febrilno stanje		76	15,3
Sepsa		18	3,6
Ostale infektivne bolesti		6	1,2



Slika 5A.
Raspodjela ispitanika sa sindromom SARI prema prijemnim dijagnozama



Slika 5B.

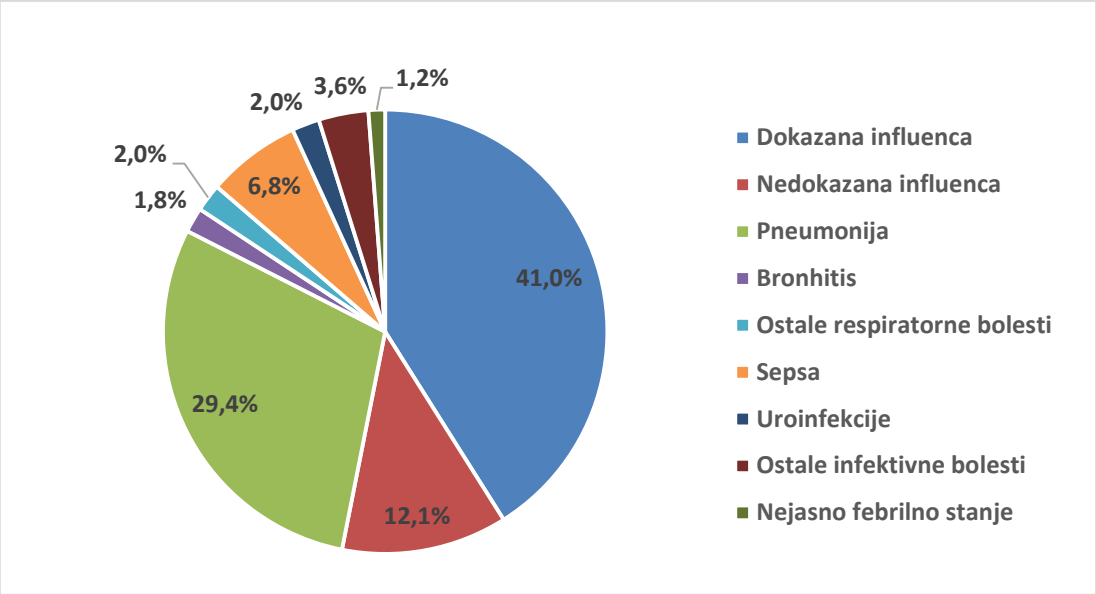
Raspodjela ispitanika sa sindromom SARI prema prijemnim dijagnozama (podskupina infekcija respiratornog sustava)

Tablica 3 i Slika 6 prikazuju učestalost pojedinih otpusnih dijagnoza. Definicijom slučaja za tešku akutnu respiratornu infekciju otkriveno je čak 429 (86,3%) akutnih respiratornih infekcija dok je klinički ili laboratorijski utvrđena influenca bila zastupljena u 264 (53,1%) slučajeva.

Tablica 3. Konačne dijagnoze (klinički i etiološki utvrđene) u ispitanika na temelju prve dvije otpusne dijagnoze s prednošću respiratornih bolesti

Dijagnoza	**n**	**%**
Ukupno	497	100
ARI	429	86,3
Sepsa	34	6,8
Uroinfekcije	10	2,0
Ostale infektivne bolesti	18	3,6
Nejasno febrilno stanje	6	1,2
ARI		
Influenca	264	53,1
Dokazana influenca	204	41,0
Nedokazana influenca	60	12,1
Pneumonija	146	29,4
Bronhitis	9	1,8
Ostale respiratorne bolesti	10	2,0

Legenda: ARI – akutna respiratorna infekcija (od engl. *acute respiratory infection*)



Slika 6.

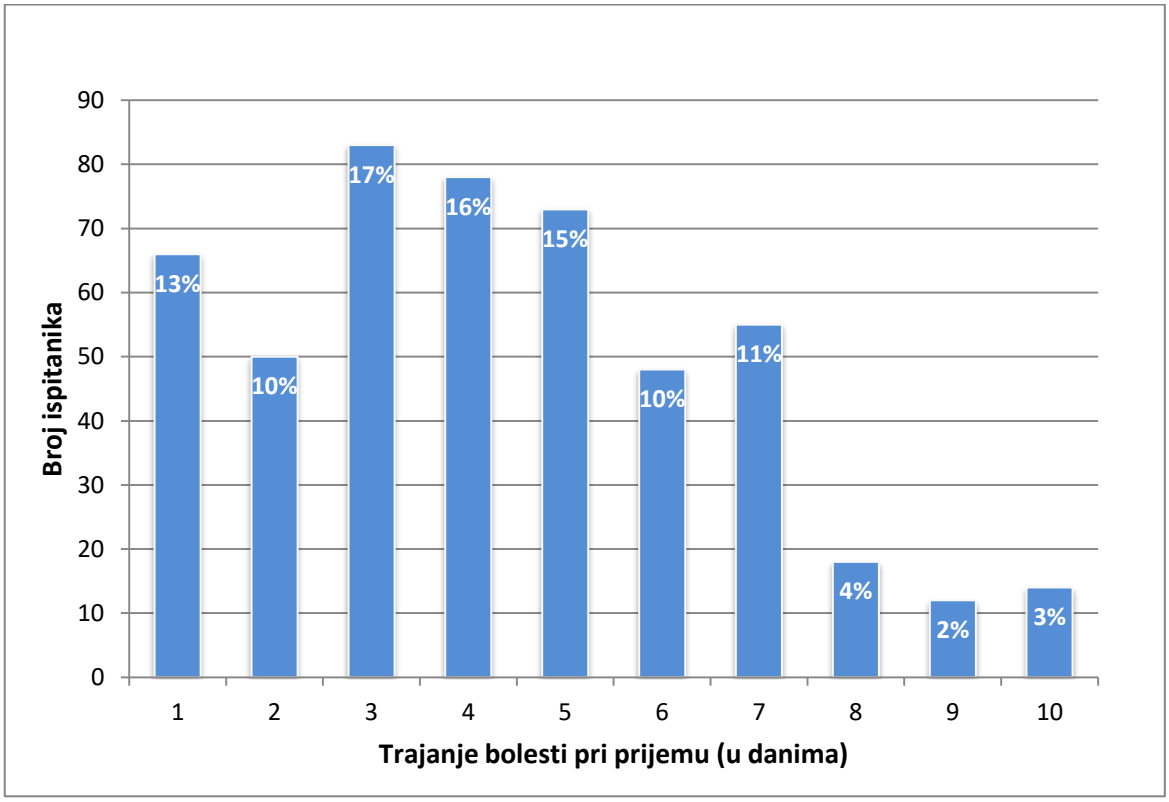
Raspodjela klinički i laboratorijski utvrđenih bolesti u ispitanika sa sindromom SARI.

Tablica 4 prikazuje udio ispitanika sa sindromom SARI koji su se pri prijemu klinički prezentirali kao influenca. U 69,4% (120) ispitanika je tijekom hospitalizacije etiološki dokazan uzročnik influence.

Tablica 4. Broj klinički postavljenih sumnji na influencu pri prijemu te broj (udio) klinički i laboratorijski utvrđenih slučajeva influence pri otpustu

Prijemna dijagnoza	N	%	Otpusna dijagnoza	N	%
Sindrom influence	173	34,8	Influenca dokazana	120	69,4
			Influenca nedokazana	33	19,1
			Druge bolesti	20	11,5

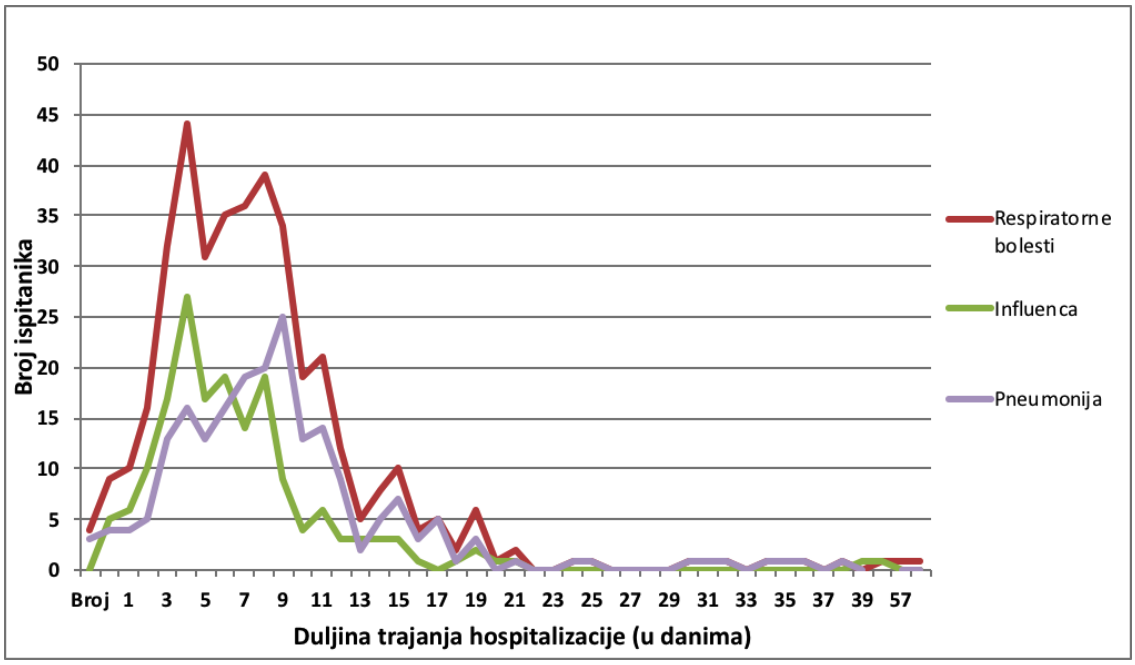
Slika 7 prikazuje raspodjelu ispitanika sa sindromom SARI prema duljini trajanja bolesti pri prijemu.



Slika 7.

Raspodjela bolesnika prema trajanju bolesti pri prijemu (u danima)

Duljina trajanja hospitalizacije ispitanika sa sindromom teške akutne respiratorne infekcije prema otpusnim dijagnozama pneumonije i klinički i etiološki dokazane influence pokazuje Slika 8.



Slika 8.

Trajanje hospitalizacije (u danima) bolesnika sa sindromom SARI: trajanje hospitalizacije u bolesnika s infekcijom respiratornog sustava, influencom i pneumonijom

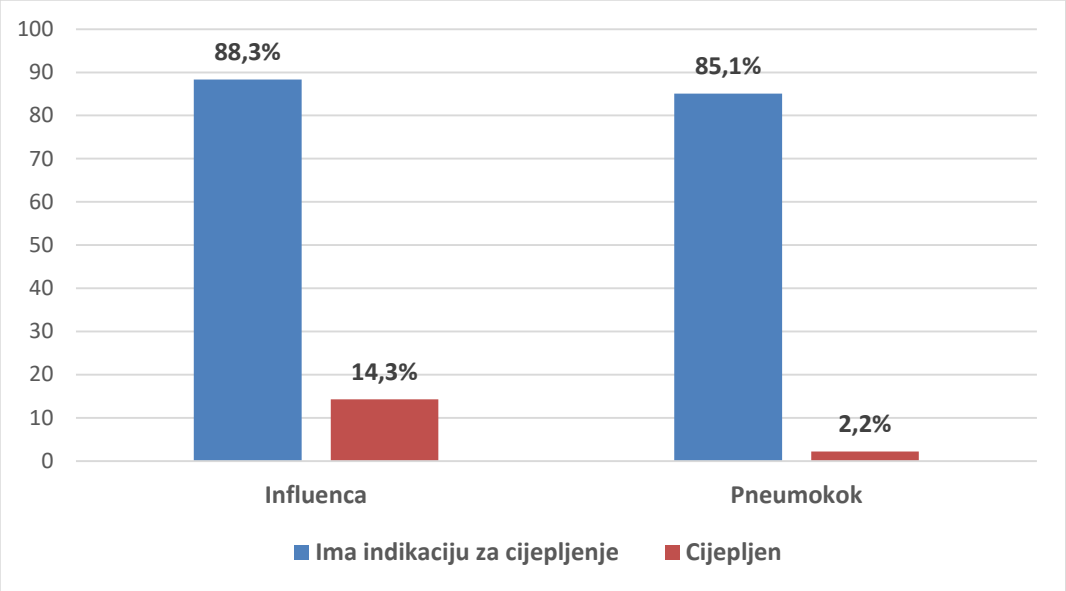
Tablica 5 prikazuje čimbenike rizika za razvoj komplikacija i težeg oblika bolesti: socio-bihejvioralne, kronične bolesti, imunodeficijencije te određena zanimanja i pripadnost nekim dobnim skupinama.

Tablica 5. Kronične bolesti i ostali čimbenici rizika za razvoj komplikacija i težih oblika influence u naših ispitanika.

Čimbenik rizika		**N**	**n**	**%**
		497		**100**
Dob ≥ 65 godina	Da	497	284	57,4
Konzumacija alkohola	Da	417	108	25,8
	Povremeno		91	21,8
	Često		17	4,1
Pušenje	Da	426	145	34,0
	Aktivni pušač		94	22,0
	Bivši pušač		51	12,0
Kronična bolest dišnog sustava	Da	490	75	15,3
	Astma		21	4,3
	KOPB		41	8,4
	Ostale		13	2,7
Kronične srčane bolesti		491	174	35,4
Kronične bubrežne bolesti		490	51	10,4
Kronične jetrene bolesti		490	87	17,8
Kronične neurološke bolesti		490	98	20,0
Šećerna bolest		491	88	17,9
Transplantacija organa		490	2	0,4
Pretilost		490	11	2,2
Zloćudna bolest		490	35	7,1
Imunodeficijencija		490	22	4,5
Kemoterapija		490	4	0,8
Imunosupresivna terapija		490	22	4,5
Štićenik doma		492	44	8,9
Zdravstveni radnik		492	4	0,8
Cijepljen protiv influence za prethodnoj sezoni		481	71	14,8
Cijepljen protiv pneumokoka		478	11	2,3

Legenda: KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest;

Slika 9 prikazuje ispitanike sa sindromom SARI koji imaju najmanje jednu indikaciju za cijepljenje protiv influence ili pneumokoka u odnosu prema ispitanicima koji su primili cjepivo. Čak 439 (88,3%) ispitanika imalo je indikaciju za cijepljenje protiv influence, a 423 (85,1%) indikaciju za cijepljenje protiv pneumokoka. U cijeloj populaciji ispitanika protiv influence je procijepljeno 71 (14,3%), a protiv pneumokoka 11 (2,2%) ispitanika.



Slika 7.

Usporedba bolničke populacije ispitanika sa sindromom teške akutne respiratorne infekcije prema indikaciji za cijepljenje i procijepljenosti protiv influence i pneumokoka.

Tablica 5. Vrijednosti najvažnijih laboratorijskih nalaza kod bolesnika sa sindromom teške akutne respiratorne infekcije pri prijemu

	N	Prosjek	SD	Min.	Max.	Percentili		
						25.	Medijan (50.)	75.
SE (mm/h)	377	48,52	25,1	2,0	130,0	28,0	50,0	70,0
CRP (mg/L)	474	136,25	119,89	0,8	684,0	40,25	108,15	205,9
Leukociti ($x10^9$ /L)	490	11,41	7,56	0,8	90,0	6,5	9,8	14,4
Neutrofili (%)	482	78,45	44,63	12,5	848,6	68	78,95	86,9
Limfociti (%)	469	14,78	11,77	1,0	91,0	6,7	11,3	20
Trombociti ($x10^9$ /L)	480	189	79,02	11,0	567,0	136	175,5	228

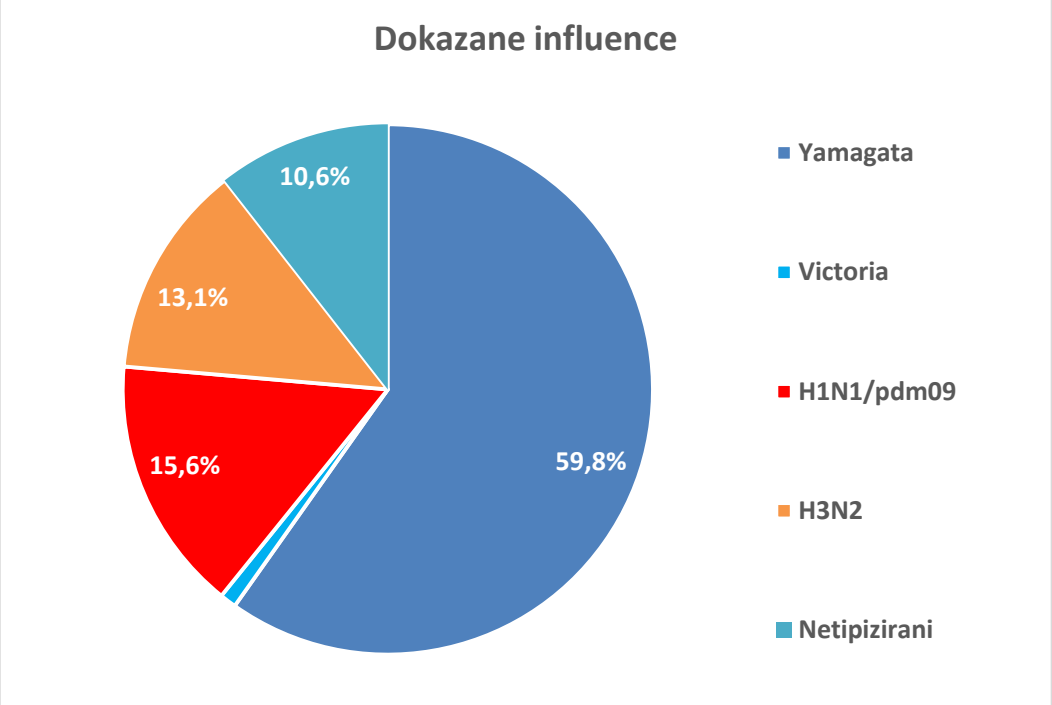
Legenda: SE – sedimentacija eritrocita; CRP – C-reaktivni protein

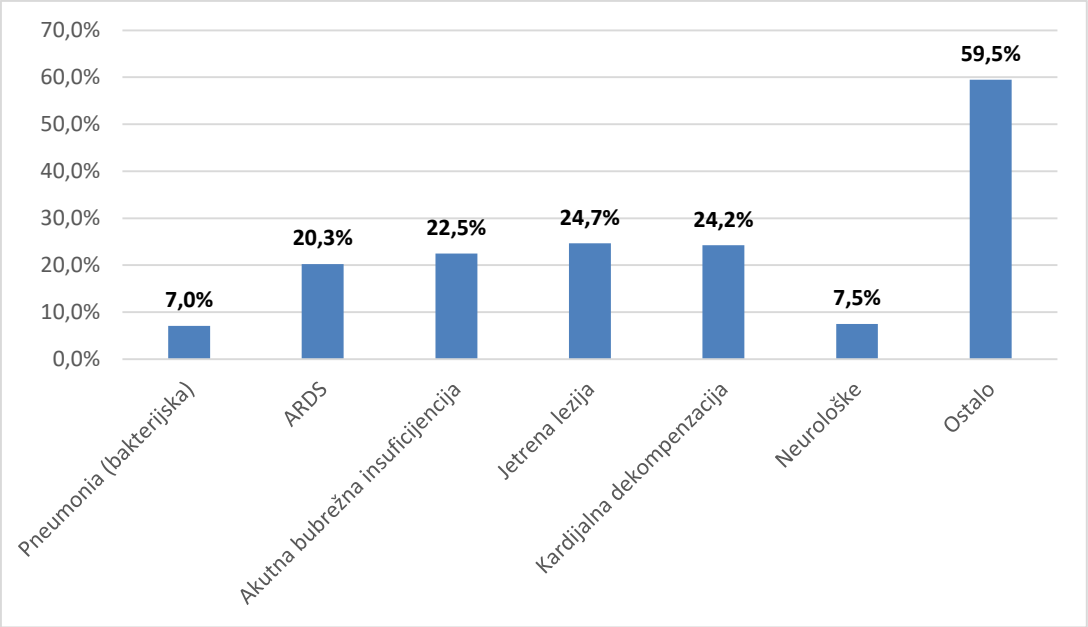
Tablica 6. Rentgenski nalaz pri prijemu u ispitanika sa sindrom SARI

Ispitanici		**N**	**n**	**%**
		479	479	100
Infiltrat	Da	460	278	60,4
	Ne		182	39,6
Karakteristike infiltrata	Alveolarni	452	181	40,0
	Intersticijski	452	128	28,3
	Kombinirani	455	42	9,2
	Multipli	456	81	17,8
Plućni izljev		453	72	15,9
Akutni respiratorni distres sindrom		455	10	2,2

Tablica 7. Etiologija SARI: uzročnici teške akutne respiratorne infekcije u naših ispitanika

Ispitanici		**N**	**%**
Uzročnik dokazan	**Da**	**262**	**52,7**
	Ne	235	47,3
Influenca dokazana (PCR pozitivan)	**Da**	**199**	**40,0**
	Ne	107	21,6
	Nije rađen	191	38,4
Podtip dokazan	**Tip B**	**121**	**61,4**
	Yamagata	119	60,4
	Victoria	2	1,0
	Tip A	**57**	**28,9**
	H1N1/pdm09	31	15,7
	H3N2	26	13,2
	Netipizirani	**21**	**9,7**
Ostali uzročnici	**Dokazani**	**76**	**29,0%**
	Escherichia coli	28	10,7%
	Streptococcus pneumoniae	17	6,5%
	Pseudomonas aeruginosa	9	3,4%
	Enterococcus faaecalis	8	3,1%
	Ostali virusi	14	5,3%





Slika 8.
Komplikacije u bolesnika sa sindromom ARI tijekom hospitalizacije.

Komplikaciju tijekom hospitalizacije imalo je 227 (45,7%) bolesnika od kojih su najčešće bile jetrena lezija (24,7%), kardijalna dekompenzacija (24,2%) i akutna bubrežna insuficijencija (22,5%), a rjeđe ostale komplikacija navedene u Slici 8.

Od 497 bolesnika sa sindromom SARI, tijekom hospitalizacije njih 42 (8,5%) razvilo je neku od bolničkih infekcija. U bolesnika sa SARI koji su razvili bolničku infekciju, ista je bila uzrok smrti u 9 (21,4%) bolesnika. Najčešće bolničke infekcije u bolesnika sa SARI prikazane su u Tablici 9.

Tablica 9. Bolničke infekcije u bolesnika sa sindromom SARI

	Imali bolničku infekciju		**Smrtnost**	
	N	**%**	**N**	**%**
HAP	6	14,3	1	16,7
VAP	3	7,1	3	100,0
Sepsa	3	7,1	3	100,0
Uroinfekt	14	33,3	2	14,3
CD-proljev	11	26,2	2	18,2
Ostalo	11	26,2	0	0,0

Legenda: HAP –pneumonija stečena u bolnici (od engl. *hospital-aquired pneumonia*); VAP – pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (od engl. *ventilator-associated pneumonia*; CD-proljev – proljev uzrokovan bakterijom *C. difficile*)

Tablica 10. Ishodi bolesti u bolesnika sa sindromom SARI, ukupno i po otpusnim dijagnozama.

Dijagnoza	N	Smrtni ishod		Preživio		Premještaj u drugu ustanovu	Otpust kući	
		n	%	n	%	%	n	%
SARI	**497**	**40**	**8.0**	**457**	**92,0**	**24**	**433**	**94,7**
ARI	429	26	5,2	403	94,8	19	384	95,3
Influenca	**264**	**16**	**6,1**	**248**	**94,0**	**12**	**236**	**95,2**
Dokazana	204	13	6,4	191	93,6	11	180	84,2
Nedokazana	60	3	5,0	57	95,0	1	56	98,2
Pneumonija	146	10	6,8	136	93,2	8	128	94,1
Bronhitis	9	0	0	9	100,0	0	9	100,0
Ostale respiratorne bolesti	10	0	0	10	100,0	3	7	70,0
Sepsa	**48**	**13**	**27,1**	**35**	**72,9**	**3**	**32**	**91,4**
Uroinfekt	**30**	**0**	**0**	**30**	**100,0**	**0**	**30**	**100,0**
Ostale infektivne bolesti	**27**	**1**	**3,7**	**26**	**96,3**	**1**	**25**	**96,2**
Nejasno febrilno stanje	**7**	**0**	**0**	**7**	**100,0**	**1**	**6**	**85,7**

6. Rasprava

Istraživanje provedeno u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom sezone influence 2017./2018. godine pokazalo je da je broj slučajeva SARI odgovarao aktivnosti influence, kako dokazanih tako i nedokazanih slučajeva, čime se pokazalo kako je praćenje pojave i učestalosti sindroma SARI dobar pokazatelj aktivnosti virusa influence u populaciji. Tijekom razdoblja praćenja i epidemije, udio laboratorijski potvrđenih slučajeva influence među bolesnicima sa SARI kretao se između 0 i 63%, s najvećom stopom pozitivnih uzoraka u razdoblju od 51. tjedna 2017. do 8. tjedna 2018. godine.

Najveći dio (57%) naših ispitanika bile su osobe u dobi ≥ 65 godina starosti. U Europi su predviđanja da će populacija osoba dobne skupine ≥ 85 godina do 2020. godine doseći 19 milijuna, a do 2050. čak 40 milijuna, s očekivanjima da će > 30% Europskih građana do 2050. godine biti starije od 60 godina (34).

Osobe u dobi od ≥ 85 godina imaju najviše stope hospitalizacije zbog kardiovaskularnih i primarnih respiratornih bolesti povezanih s influencom. U razdoblju od 1980. do 2001. broj hospitalizacija zbog influence i primarnih pneumonija povezanih s influencom u osoba starije životne dobi znatno se povećao, što je djelomično posljedica starenja populacije (6).

Razmatramo li uspješnost otkrivanja influence kao razloga hospitalizacije među bolesnicima s kliničkim sindromom SARI, možemo reći kako je u naših ispitanika u čak 86,3% bolesnika do otpusta potvrđena dijagnoza akutne respiratorne infekcije, među kojima najčešće influence (u 53,1% slučajeva) i pneumonije (u 29% slučajeva). U svega 13,6% bolesnika se pokazalo da se nije radilo o akutnoj respiratornoj infekciji kao uzroku hospitalizacije, iako su se klinički bolesnici prezentirali sindromom SARI, već je bila riječ o nekoj drugoj infektivnoj bolesti, najčešće sepsi (u 6,8% slučajeva).

Etiološka dijagnoza influence potvrđena je u 41% bolesnika sa SARI. Međutim, čak u 38,4% ispitanika etiološka dijagnostika influence nije rađena.

Ako uzmemo u obzir samo one u kojih je tražena etiološka dijagnostika influence, pozitivan nalaz na influencu imalo je čak 65% ispitanika. Stoga bi ubuduće trebalo razmišljati o tome da se za vrijeme epidemije influence u većeg broja bolesnika koji se pri prijemu prezentiraju kliničkom slikom SARI uzme obrisak gornjeg dijela dišnog sustava ili neki drugi uzorak za etiološku potvrdu dijagnoze influence.

Prema istraživanju nadzora nad teškim akutnim respiratornim infekcijama u bolnicama Europske regije prema SZO između 2009. i 2012. godine prosječni udio laboratorijski potvrđene gripe iznosio je 27%, a raspon se kretao od 2,3% do 75,2% (74).

Ovogodišnja epidemija influence razlikovala se od prethodne i po tome što je dulje trajala, ali i po tome što je u ovoj sezoni dominirao virus influence B (61,4%), dok je virus influence A dokazan u 29% ispitanika. Također, ove je sezone u našoj sredini cirkulirao podtip Yamagata virusa influence B koji nije bio sadržan u ovogodišnjem cjepivu.To dijelom objašnjava i ovogodišnju veću epidemiju: veći broj oboljelih i veći broj hospitaliziranih bolesnika u odnosu na prethodnu sezonu influence (17).

Prikupljeni podaci za Europsku regiju u sezoni 2017./2018. pokazuju da je virus influence cirkulirao u visokim razinama između 52. tjedna 2017. i 12. tjedna 2018. godine (utemeljeno na porastu proporcije sentinel uzoraka pozitivnih na virus influence >40%) što je duže nego u prethodnim sezonama (8). Ukupno je u Europskoj regiji dokazano više influence B (63%) u odnosu na influencu A (37%) što razlikuje ovu sezonu od prethodnih. Čak 97% virusa influence B bili su B/Yamagata linije, dok je podtip A(H1N1)pdm09 bio zastupljen s 65% među podtipovima influence A (8).

Bolesnici sa sindromom SARI i laboratorijski dokazanom gripom su generalno češće bili liječeni u JIL-u i imali su veću učestalost smrtnih ishoda u odnosu na bolesnike sa SARI i laboratorijski nedokazanom influencom (74).

Veći dio naših bolesnika imao je barem jedan od rizičnih čimbenika koji su ujedno i indikacija za cijepljenje, kako protiv gripe, tako i protiv pneumokoka.

Čak 88,3% naših ispitanika imalo je indikaciju za cijepljenje protiv influence, ali je njih svega 14,3% bio cijepljeno. Što se tiče cijepljenja protiv pneumokoka, 85,1% naših ispitanika imalo je barem jednu od indikacija za cijepljenje protiv pneumokoka, ali je pneumokokno cjepivo primilo svega 2,2% naših ispitanika.

7. Zaključci

Naše istraživanje obilježja i ishoda sindroma teške akutne respiratorne infekcije (SARI) kao pokazatelja teških oblika influence tijekom sezone influence 2017./2018. godine potvrdilo je opravdanost praćenja pojave i učestalosti sindroma SARI kao dobrog pokazatelja aktivnosti virusa influence u populaciji. Pokazalo se da je najčešća pojavnost influence, pa i sindroma SARI, u dobnim skupinama ≥ 65 godina te u osoba sa komorbiditetima i drugim čimbenicima rizika. No stopa procijepljenosti među njima bila je iznimno niska što je vjerojatno dijelom i uzrok oboljevanja ove populacije od influence. Stoga bi procijepljenost ovih rizičnih populacija mogla ubuduće smanjiti udio oboljelih od influence tijekom zimskih mjeseci.

Manjak utvrđenog nadzora nad težim oblicima bolesti limitira sposobnost država da evaluiraju ozbiljnost događaja u kontekstu prethodne sezone ili da opažaju promjene u ponašanju virusa. Unapređenje nadzora i praćenja SARI pružilo bi javnozdravstvenim ustanovama korisne informacije te omogućilo bolje planiranje odgovarajućih intervencija u prevenciji i zbrinjavanju influence.

8. Zahvale

Moje iskrene zahvale upućujem svome mentoru doc. dr. sc. Roku Čivljaku na vremenu i trudu koji je uložio kako bismo ostvarili ovo istraživanje. Zahvaljujem mu na iskrenoj dobronamjernosti i podršci koja mi je mnogo značila u nekim trenutcima.

Zahvaljujem se dr. Vladimiru Draženoviću i mag. Liljani Katičić na njihovoj srdačnosti i ustupljenim podatcima o tipizaciji virusa influence.

Kolegama dr. Domagoju Tomasoviću i dr. Ivani Rajić, kao i svom bratu Noelu Bagiću, zahvaljujem na trudu i strpljenju koje su uložili pri pomoći u izradi baze podataka.

Na kraju zahvaljujem i svojoj obitelji na silnoj ljubavi i podršci koju su mi pružili.

9. Literatura

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. World Health Organization; 2018 [pristupljeno 19.06.2018.]. Dostupno na: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
2. World Health Organization. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic: Communique from the International Conference on Acute Respiratory Infections, held in Canberra, Australia, 7-10 July 1997. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2(1).
3. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012: Weekly epidemiological record. 2012;87:461–476.
4. Kalenić S, Abram M, Batinić D, Beader N, Bedenić B, Bošnjak Z i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
5. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S i sur. Infektologija: Virusi influence. Zagreb: Profil Internacional: 2006.
6. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, i sur. Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA 2004;292(11):1333–40.
7. 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;289(2):179–86.
8. Monto AS, Kioumehr F. The Tecumseh Study of Respiratory Illness. IX. Occurence of influenza in the community, 1966--1971. Am J Epidemiol 1975;102(6):553–63.
9. Kuzman I. Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije. Medicus 2011;20(1):25–32.

10. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med 2002;76(1):105–15.

11. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005;352(18):1839–42.

12. Ortiz JR, Sotomayor V, Uez OC, Oliva O, Bettels D, McCarron M, i sur. Strategy to Enhance Influenza Surveillance Worldwide. Emerg Infect Dis 2009;15(8):1271–1278.

13. Scalera NM, Mossad SB. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus. Postgrad med. 2009;121(5):43–7.

14. Centers for Disease Control adn Prevention. Past Pandemics. Clifton Road Atlanta 2017 [pristupljeno 30.05.2018.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html

15. Oxford JS. Preparing for the first influenza pandemic of the 21st century. Lancet Infect Dis 2005;5(3):129–31.

16. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [Pristupljeno 20.06.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2017-tablicni-podaci/

17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2017./2018. (6. 5. 2018.) Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 30.05.2018.] Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-hrvatskoj-u-sezoni-2017-2018-6-5-2018/

18. Tešović G, Stemberger L. Komplikacije influence u djece. Medicus 2011;20(1):39–44.

19. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. Clin Infect Dis 2000;31(5):1166–9.

20. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. Pediatr Infect Dis J 2003;22(2):164–77.

21. Schmid ML, Kudesia G, Wake S, Read RC. Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults. BMJ 1998;316(7127):275.

22. Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. J Clin microbiol 1999;37(12):3971–4.

23. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, i sur. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010;362(18):1708–19.

24. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. Current opinion in pediatrics. 2003;15(1):77–84.

25. Kuzman I. Prehlada i influenca: klinička pojavnost i simptomatsko liječenje. Medicus 2015;24(2):147–154.

26. Zachary KC. Treatment of seasonal influenza in adults. U: UpToDate, Thorner AR ur, UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 20.05.2017.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults?source=see_link&sectionName=Definition%20of%20high%20risk&anchor=H2855203313#H2855203313

27. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Osnovna lista lijekova. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno

20.06.2018.]. Dostupno na: http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/

28. Puljiz I, Kuzman I. Gripa – uvijek aktualna bolest. Medicus 2005;14(1):137–146.

29. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A VIRUS OBTAINED FROM INFLUENZA PATIENTS. Lancet 1933;222(5732):66–8.

30. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Clifton Road Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2017. [pristupljeno 20.06.2018.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6602a1.htm

31. Centers for Disease Control and Prevention. Key facts about seasonal flu vaccine. [Internet]. Clifton Road Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2017. [pristupljeno 020.06.2018.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm.

32. Perez-Garcia F, Vasquez V, de Egea V, Catalán P, Rodríguez-Sánchez, Bouza E i sur. Influenza A and B co-infection: a case-control study and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016 [pristupljeno 20.06.2018.];35(6):941–6.

33. Talbot HK. Influenza in Older Adults. Infect Dis Clin North Am 2017;31(4):757–66.

34. Lansbury LE, Brown CS, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza in long-term care facilities. Influenza Other Respir Viruses. 2017;11(5):356–66.

35. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Gustav III:s Boulevard Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018 [pristupljeno 20.06.2018.]. Dostupno na: https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet

36. Čivljak R. Zdravstveni radnici i cijepljenje protiv influence. Medicus 2011; 20(1):115–122.

37. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. Vaccine. 2012;31(1):49–57.

38. Flu News Europe. Virus characteristics. Gustav III:s Boulevard Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018 [pristupljeno 20.06.2018.]. Dostupno na: https://flunewseurope.org/VirusCharacteristics

39. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2018. Clifton Road Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. [pristupljeno 20.06.2018.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm

40. Leung CH, Tseng HK, Wang WS, Chiang HT, Wu AY, Liu CP. Clinical characteristics of children and adults hospitalized for influenza virus infection. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47(6):518–25.

41. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958: II. Pulmonary complications of influenza. J clin invest 1959 [pristupljeno 20.06.2018.];38(2):213–65. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC444127/

42. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of Viral Influenza. Am J Med 2008 [pristupljeno 20.06.2018.];121(4):258–64.

43. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. Int J Infect Dis 2012;16(5):321–31

44. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clin Microbiol Rev 2006;19(3):571–82

45. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, i sur. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. PLoS One 2009;4(12):e8540.

46. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. Jama 2013;309(3):275–82.

47. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999;354(9186):1277–82.

48. Reed C, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Daily Kirley P, Aragon D, i sur. Complications among adults hospitalized with influenza: a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. Clin Infect Dis 2014;59(2):166–74.

49. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, i sur. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. Thorax 2003;58(1):37–42.

50. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect Dis 2009;9(10):601–10.

51. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. Int J Cardiol 2008;130(3):304–9.

52. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. Clin Infect Dis : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2005;40(3):415–22.

53. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. J Clin Virol 2003;28(3):225–32.

54. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Farkkila M, Jarvinen A, i sur. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. J neurovirol 2001;7(5):400–8.

55. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, i sur. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. Clin Iinfec Dis 2009;48(1):48–56.

56. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. Clin Microbiol Rev 2008;21(3):473–94.

57. Lundberg A. Myalgia cruris epidemica. Acta Paediatr 1957;46(1):18–31.

58. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Lu CY, i sur. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. J Microbiol Immunol Infect 2004;37(2):95–8.

59. Davis LE, Kornfeld M. Experimental influenza B viral myositis. J Neurol Sci 2001;187(1-2):61–7.

60. Minow RA, Gorbach S, Johnson BL, Jr., Dornfeld L. Myoglobinuria associated with influenza A infection. Ann Intern Med 1974;80(3):359–61.

61. Lobdell KW, Stamou S, Sanchez JA. Hospital-acquired infections. The Surg Clin North Am 2012;92(1):65–77.

62. Hassan Ahmed Khan, Fatima Kanwal Baig, Riffat Mehboob. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance, Asian Pac J Trop Biomed 2017;7(5):478–482.

63. Dellinger EP. Prevention of Hospital-Acquired Infections. Surg Infect 2016;17(4):422–6.

64. Zhou F. Risk factors for nosocomial infection among hospitalised severe influenza A(H1N1)pdm09 patients. Respir Med 2018;134:86–91.

65. World Health Organization. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. World Health Organization;2014 [pristupljeno 20.06.2018.] Dostupno na: http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf?ua=1

66. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance.. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports; 1997 [pristupljeno 20.06.2018.];46(Rr-10):1-55. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047449.htm

67. World Health Organization. WHO Global Technical Consultation: global standards and tools for influenza surveillance. Geneva: World Health Organization; 2011. [pristupljeno 20.06.2018.]; Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70724/1/WHO_HSE_GIP_2011.1

68. World Health Organization. WHO recommended surveillance standards. Second edition. Geneva: World Health Organization; 1999. [pristupljeno 20.06.2018.] Dostupno na:: http://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.17.194514.pdf

69. Penttinen P, Pebody R. Influenza case definitions – optimising sensitivity and specificity. Eurosurveillance 2015;20(22):21148.

70. Ortiz JR, Sotomayor V, Uez OC, Oliva O, Bettels D, McCarron M, i sur. Strategy to Enhance Influenza Surveillance Worldwide. Emerg Infect Dis 2009;15(8):1271–1278.

71.) World Health Organization. WHO Global Technical Consultation: global standards and tools for influenza surveillance. Geneva: World Health Organization; 2011[pristupljeno 20.06.2018.] Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70724/WHO_HSE_GIP_2011.1_eng.pdf?sequence=1

72. Hirve S, Chadha M, Lele P, Lafond KE, Deoshatwar A, Sambhudas S, i sur. Performance of case definitions used for influenza surveillance among hospitalized patients in a rural area of India. Bulletin of the World Health Organization 2012;90(11):804–12.

73. Murray EL, Khagayi S, Ope M, Bigogo G, Ochola R, Muthoka P, i sur. What are the most sensitive and specific sign and symptom combinations for influenza in patients hospitalized with acute respiratory illness? Results from western Kenya, January 2007-July 2010. Epidemiol Infect 2013;141(1):212–22.

74. Meerhoff TJ, Simaku A, Ulqinaku D. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region - an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. BMC Infect Dis 2015;15:1.

10. Životopis

Moris Bagić rođen je 31.ožujka 1994. godine u Zagrebu. Godine 2012. maturira u X. gimnaziji "Ivan Supek" u Zagrebu. Studij medicine upisuje na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 2012. godine, a 2015. godine nastavlja studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagreb na kojemu diplomira 2018. godine.

Obavljao je demonstraturu na Katedri iz anatomije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci tijekom akademske godine 2013./2014.

Uspješno je završio program profesionalne studentske razmjene 2017. godine u trajanju od mjesec dana u Tunisu u Kliničkoj bolnici "Fattouma Bourguiba" na odjelu za zarazne bolesti prema propisima IFMSA.

Aktivni je član volonterske Školske grupe "Družbica Bezgrešne Marije" od 2015. godine.