

## Pandemijska influenza A(H1N1)2009. u Splitsko-dalmatinskoj županiji 2009/2010. i 2010/2011: neke kliničke i epidemiološke značajke

### *Pandemic A(H1N1)2009 Influenza in the County of Split-Dalmatia in 2009/2010 and 2010/2011: Some Clinical and Epidemiological Characteristics*

Nikola Bradarić<sup>1</sup>, Zorana Klišmanić<sup>2</sup>, Ivo Ivić<sup>1</sup>, Milka Brzović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Klinički bolnički centar Split

21000 Split, Spinčićeva 1

<sup>2</sup>Služba za epidemiologiju

Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

21000 Split, Vukovarska 46

**Sažetak** Pandemijski virus influence pojavio se u Hrvatskoj u srpnju 2009. godine i do sada je u dvije godine uzrokovao infekciju u više od 100.000 ljudi, od kojih je najmanje 86 (60 virološki dokazano) umrlo. U Splitsko-dalmatinskoj županiji oboljelo je 15.958 ljudi od čega je najmanje 8 umrlo (svi virološki dokazani). U Kliničkome bolničkom centru u Splitu liječena su 634 bolesnika što iznosi 3,97% od ukupno prijavljenih. U jedinici intenzivnog liječenja liječeno je 27 bolesnika (4,26% liječenih u bolnici), od čega je 8 umrlo (29,63%). Vrhunac epidemije 2009/2010. bio je od listopada do prosinca, a 2010/2011. u siječnju i veljači. Epidemija 2009/2010. počela je u srpnju, a epidemija 2010/2011. u prosincu. U svim pozitivnim obrisima nosa i ždrijela 2009/2010. metodom RT PCR i/ili DFA dokazan je virus A(H1N1)2009, dok je u sezoni 2010/2011. u 5 obrisaka dokazan virus tipa B, a u ostalih također virus A(H1N1)2009. Najviše hospitaliziranih u obje sezone bilo je u dobi od 30 do 64 godine, ali je bilo gotovo 10% više u sezoni 2009/2010. (39,85%) nego u sezoni 2010/2011. (30,16%). U sezoni 2010/2011. veći je broj hospitalizirane djece do 4 godine (25,5% nego u sezoni 2009/2010. (18,04%) i starijih od 65 godina (21,74 prema 16,4%). Raspodjela prijavljenih epidemiološkoj službi učinjena je samo za 2010/2011. i najviše prijavljenih bilo je također u dobi od 30 do 64 godine (29,43%). U Klinici za infektologiju KBC-a Split u ove dvije sezone liječeno je 10 puta više bolesnika negoli je desetogodišnji prosjek liječenja bolesnika s influencom u ovoj klinici. U ovom članku prikazat ćemo neke kliničke i epidemiološke karakteristike bolesnika oboljelih od influenza u Splitsko-dalmatinskoj županiji u sezonama 2009/2010. i 2010/2011.

**Ključne riječi:** pandemijska influenza, epidemiologija, klinička slika, rizični čimbenici, komplikacije, terapija, profilaksa

**Summary** The pandemic influenza virus appeared in Croatia in July 2009, and over these two years it has caused infection in over 100,000 people, of whom at least 86 (60 virologically proven) died. In the County of Split-Dalmatia it affected 15,958 people, causing at least 8 deaths (all virologically proven). The number of hospitalized patients at the University Hospital Center Split was 634, or 3.97% of the total reported number. The number of patients treated at the Intensive Care Unit was 27 (4.26% treated in hospital), of whom 8 died (29.63%). The 2009/2010 epidemic reached its peak in the period from October to December, and that of 2010/2011 in January and February. The 2009/2010 epidemic began in July, and the 2010/2011 epidemic in December. Virus A (H1N1) 2009 was detected using the RT PCR and/or DFA method in all positive nose and throat swabs taken during the 2009/2010 epidemic, while in the season 2010/2011 type B virus was detected in 5 swabs, and virus A (H1N1) 2009 in others. Most hospitalized patients in both seasons were 30 - 64 years old, but there was almost 10% more patients in the season 2009/2010 (39.85%) than in the season 2010/2011 (30.16%). A larger number of hospitalized children under 4 years of age (25.5%) was recorded in the season 2010/2011 than in the season 2009/2010 (18.04%), as well as that of patients older than 65 years (21.74 vs. 16.4%). The distribution of total influenza cases reported to epidemiological services was done only for 2010/2011, and most patients were also 30 - 64 years old (29.43%). The number of patients treated at the Clinic for Infectious Diseases of the University Hospital Center Split over these two seasons was 10 times higher than the ten-year average of influenza patients treated at this clinic. In this article we will present some clinical and epidemiological characteristics of patients suffering from influenza in the County of Split-Dalmatia in 2009/2010 and 2010/2011.

**Key words:** pandemic influenza, epidemiology, clinical manifestation, risk factors, complications, therapy, prophylaxis

Nešto više od 40 godina nakon posljednje pandemije influence (hongkonška gripa 1968. godine) pojavila se nova uzrokovana virusom influence (AH1N1pdm 2009.). Prvo se pojavila u Meksiku, nakon toga u Kaliforniji i potom se brzo proširila po cijelom svijetu, pa je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 11. lipnja 2009. proglasila 6. stupanj pandemije influence (1-4). U Hrvatskoj su registrirani prvi slučajevi virološki dokazane "nove" influence u srpnju 2009. godine (1).

U odnosu prema sezonskoj influenci pojavnost je manja, općenito u većine oboljelih je blaga, no ipak u odnosu prema sezonskoj influenci oboljevaju češće mladi od 60 godina, s većim brojem komplikacija u toj dobi, za razliku od sezonske influence gdje se veći broj komplikacija javlja u starijih od 65 godina. Posebno treba istaknuti pojavu komplikacija u prethodno zdravih mladih osoba bez ikakvih rizičnih čimbenika te kod pretilih osoba i trudnica. U 2009/2010. bolest se pojavila u kasno proljeće i ljeto, što je također razlikuje od sezonske influence (1, 5, 6).

U ovoj influenci u njezinoj drugoj sezoni ona sve više prima karakteristike sezonske influence i po vremenu javljanja i po učestalosti pojavljivanja u pojedinim dobnim grupama. No u obje sezone najčešća je komplikacija primarna virusna pneumonija, za razliku od sezonske influence gdje je najčešća komplikacija sekundarna bakterijska pneumonija (1, 7).

Od dosadašnjih pandemija ova se razlikuje i po čestoti primjene antivirusnih lijekova i po učestalosti liječenja u jedinicama intenzivnog liječenja bolesnika s najtežim komplikacijama koje dovode do ARDS-a i akutne respiratorne insuficijencije. Konačno, razlikuje se i po liječenju bolesnika s ARDS-om s pomoću uređaja za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO).

U prvoj sezoni u Hrvatskoj je prema prijavama registrirano 58.225 oboljelih i 58 smrtnih slučajeva (32 virološki potvrđena) (8). U sezoni 2010/2011. oboljelo je 55.713 osoba s 28 umrlih (virološki potvrđeni). Prosječni broj oboljelih od sezonske influence u Hrvatskoj posljednjih je 10-ak godina oko 100.000 (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) (8-10). U ovom članku prikazat ćemo neke kliničke i epidemiološke karakteristike bolesnika oboljelih od influence u Splitsko-dalmatinskoj županiji u sezonama 2009/2010. i 2010/2011.

## Bolesnici i metode

Retrospektivno su pregledane povijesti bolesti osoba koje su s dijagnozom influence liječene u Klinici za infektologiju Kliničkoga bolničkog centra Split u zimskoj sezoni 2010/2011. godine, klinički podaci odnose se samo na ove bolesnike. Prikupljeni su podaci o mjesecu hospitalizacije, dobi, spolu, kliničkoj slici (prisutnost pneumonije, subjektivni osjećaj zaduhe, vrućica, kašalj, proljev ili povraćanje), hematološkim nalazima (leukociti i trombociti), čimbenicima rizika, liječenju i imunoprofilaksi. Podaci su prikazani tablično i opisno. Dokazivanje virusa influence učinjeno je iz obrisaka nosa i ždrijela na Odjelu za

virologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Zagrebu metodom lančane reakcije polimerazom u realnom vremenu (RT PCR) i metodom direktne imunofluorescencije (DFA). Epidemiološki podaci za 2009/2010. i 2010/2011. dobiveni su od Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, a odnose se na ukupan broj prijavljenih, broj umrlih, broj liječenih po klinikama, broj upućenih obrisaka i broj pozitivnih nalaza. Broj ambulantno pregledanih u Klinici za infektologiju utvrđen je pregledom protokola ambulantnih bolesnika u Poliklinici i Hitnoj ambulanti Klinike za infektologiju.

## Rezultati

### Epidemiološki podaci

U Splitsko-dalmatinskoj županiji prijavljeno je u sezoni 2009/2010. ukupno 8.490 oboljelih, a u bolnici je liječeno ukupno 266 bolesnika (3,1%) (tablica 1). Epidemija je trajala od srpnja 2009. godine do ožujka 2010. godine. Vrhunac epidemije s najviše prijavljenih bio je u listopadu, studenom i prosincu 2009. godine.

Tablica 1. Raspodjela hospitaliziranih bolesnika u KBC-u Split u sezoni 2009/2010. i 2010/2011 po dobnim skupinama

Dobna skupina	Broj oboljelih/postotak (%)		Broj oboljelih/postotak (%)	
	Sezona 2009/2010.		Sezona 2010/2011.	
0	8	(3,00)	35	(9,51)
1-4	40	(15,04)	59	(16,03)
5-6	12	(4,51)	13	(3,53)
7-14	20	(7,52)	28	(7,61)
15-19	16	(6,02)	16	(4,35)
20-29	21	(7,89)	26	(7,07)
30-64	106	(39,85)	111	(30,16)
> 65	43	(16,17)	80	(21,74)
<b>Ukupno</b>	<b>266</b>	<b>(100,00)</b>	<b>368</b>	<b>(100,00)</b>

Od bolnički liječenih njih 127 liječeno je u Klinici za infektologiju (47,7%), 54 (20,3%) u Klinici za plućne bolesti, 53 (19,9%) u Klinici za dječje bolesti, dok su 32 (12,03%) liječena u drugim klinikama i na odjelima zbog drugih razloga, a u bolnici im je dijagnosticirana najčešće bolnička infekcija virusom pandemijske influence A(H1N1)2009.

U jedinici intenzivnog liječenja (JIL) liječeno je njih 11 (4,1%), a umrla su 3 (27,3%) liječena u JIL-u, odnosno 1,1% od ukupno liječenih u bolnici. Nijedan nije liječen na aparatu ECMO. Od liječenih u bolnici njih 156 (58,6%) imalo je pneumoniju. U bolnici je liječeno 5 trudnica, sve su liječene u Klinici za infektologiju zbog respiratornih tegoba i zaduhe. Zbog trudnoće nije im rađen rendgenogram pluća. Nijednoj nije trebala umjetna ventilacija.

Njih 144 od 266 (54,1%) hospitaliziranih imalo je rizične čimbenike za kompliciranu influencu, uključujući trudnoću i pretilost (vrlo malen broj).

Od 147 pozitivnih obrisaka koji su učinjeni u Klinici za infektologiju KBC-a Split metodama RT PCR i/ili DFA (u većine su učinjene obje pretrage) njih 62 (42,2%) bilo je pozitivno u hospitaliziranih bolesnika. Dobna distribucija svih hospitaliziranih bolesnika prikazana je na tablici 1, u dobnim grupama od 20 do 64 godine bilo je 127 (47,7%) bolesnika.

Od 1999. godine do 2008. godine liječeno je u Klinici za infektologiju KBC-a Split od 0 do 35 bolesnika (prosječno 13). U sezonama 2009/2010. i 2010/2011. 10-ak puta više od desetogodišnjeg prosjeka (tablica 2).

Tablica 2. Bolesnici hospitalizirani zbog influence u Klinici za infektologiju KBC-a Split od 1999. do 2011. godine

Godina	Broj bolesnika
1999.	29
2000.	10
2001.	10
2002.	2
2003.	35
2004.	5
2005.	21
2006.	0
2007.	10
2008.	8
2009/2010.	127
2010/2011.	128

U sezoni 2010/2011. ukupno su prijavljena 7.468 bolesnika, u dobi do 19 godina 43,53%, a u dobnim grupama od 20 do 64 godine 56,47%. Najviše prijavljenih bilo je u dobnim grupama od 20 do 29 i 30 do 64 godine (24,64 i 29,43%), a najmanje u dobnim grupama do 1 godine i više od 65 godina (1,97 i 2,40%) (tablica 3). U bolnici je liječeno 368 bolesnika (4,9%). Epidemija je trajala kraće nego ona 2009/2010, od prosinca 2010. godine do travnja 2011. godine. Od liječenih u bolnici 128 (34,8%) liječeno je u Klinici za infektologiju, 102 (27,7%) u Klinici za plućne bolesti, 118 (32,1%) u Klinici za dječje bolesti, a 20 (5,4%) u drugim klinikama i na odjelima KBC-a Split iz istih razloga kao u sezoni 2009/2010. U jedinici intenzivnog liječenja liječeno je 16 (4,3%) bolesnika, 5 (31,3%) je umrlo, odnosno 1,3% od ukupno liječenih u bolnici. Jedan je bolesnik transportiran u Kliniku za zarazne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu radi liječenja na aparatu ECMO. Nažalost preminuo je od komplikacija prethodne bolesti (ciroza jetre) nakon skidanja s aparata ECMO.

Ambulantno su u KBC-u Split pregledana 972 bolesnika s dijagnozom influence, u bolnicu je primljeno 368 (37,9%).

Tablica 3. Raspodjela prijavljenih bolesnika s influencu u Splitsko-dalmatinskoj županiji 2010/2011. po dobnim skupinama

Dobne skupine	Broj oboljelih	Postotak (%)
do 1	147	1,97
1-4	1122	15,02
5-6	365	4,89
7-14	1083	14,50
15-19	534	7,15
20-29	1840	24,64
30-64	2198	29,43
> 65	179	2,40
<b>Ukupno</b>	<b>7468</b>	<b>100,00</b>

Najviše je ambulantno pregledano u Klinici za infektologiju - 914 (94,03%) (tablica 4), u bolnicu je primljeno 128 (14%).

Tablica 4. Dobna raspodjela bolesnika koji su ambulantno pregledani i hospitalizirani u Klinici za infektologiju KBC-a Split u sezoni 2010/2011.

Dobne skupine	Ambulantno pregledani	Hospitalizirani	Postotak hospitaliziranih (%)
< 1	15	5	33,33
1-4	81	10	12,35
5-6	23	3	13,04
7-14	137	8	5,84
15-19	56	7	12,50
20-29	206	22	10,68
30-64	361	59	16,34
> 65	35	14	40,00
<b>Ukupno</b>	<b>914</b>	<b>128</b>	<b>14,00</b>

Ukupno je uzeto 320 obrisaka ždrijela, a 156 (48,75%) bilo je pozitivno. Od 128 bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti uzeta su 93 obriska ždrijela, 49 (52,69%) je bilo pozitivno metodom RT PCR i/ili DFA.

Kada se usporede hospitalizirani bolesnici u sezonama 2009/2010. i 2010/2011. uočava se da je veći postotak hospitaliziranih u sezoni 2010/2011. u dobi do 19 godina (41,03 prema 36,09%) i u dobi > 65 godina (21,74 prema 16,17%), a manji u dobi od 30 do 64 godine (30,16 prema 39,85%). Postotak hospitaliziranih u odnosu prema ukupnom broju prijavljenih u obje sezone iznosi 4,26%, dok je smrtnost liječenih u JIL-u 29,63%. Od 8 umrlih u dvije sezone samo je jedan bio stariji od 65 godina, svi su osim jednog imali prethodne kronične bolesti, umrlo je dvoje djece od 3 i 12 godina, oboje je bolovalo od akutne leukemije.

Najveći postotak hospitaliziranih od onih koji su upućeni ili su se sami javili u hitnu ambulantu Klinike za infektologiju KBC-a Split bio je u dobi do godine dana (33,33%) i u dobi

iznad 65 godina (40,00%), dok je najmanji postotak hospitaliziranih bio u dobnoj grupi od 7 do 14 godina (5,84%) (tablica 4).

U razdoblju od 1. prosinca 2010. do 30. travnja 2011. godine ukupno je u Klinici za infektologiju KBC-a Split hospitalizirano 128 bolesnika s influencom, no kompletni klinički i laboratorijski podaci bili su dostupni za njih 113, 57 muškaraca i 56 žena. Vrhunac epidemije bio je u siječnju i veljači 2011. godine kada je bilo najviše hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC-a Split (u siječnju 72/113 ili 63,73% i u veljači 21/113 ili 18,58%). Prosječna dob hospitaliziranih bila je 36,8 godina (raspon: 8 mjeseci do 85 godina).

## Klinička slika

Podaci se odnose samo na bolesnike koji su liječeni u sezoni 2010/2011. u Klinici za infektologiju KBC-a Split. Većina, 68/113 (62%), bili su bolesnici s rendgenski dokazanom pneumonijom (tablica 5). U 61 bolesnika dijagnoza pneumonije postavljena je unutar 7 dana od pojave prvih simptoma influence, a u 7 bolesnika nakon prvih 7 dana bolesti. Među 68 bolesnika s pneumonijom jedan ili više rizičnih čimbenika imao je 31 bolesnik (45,6%) (prikaz rizičnih čimbenika vidi u tablici 6).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema dobi, nalazu pneumonije i vremenu postavljanja dijagnoze pneumonije

Dobne skupine	Broj bolesnika po dobi	Bolesnici sa pneumonijom broj (%)		Dijagnoza pneumonije unutar 7 dana od početka bolesti	Dijagnoza pneumonije 7 dana nakon početka bolesti
do 1	5	4	80,00	4	0
2-5	5	5	100,00	5	0
6-10	8	3	37,50	2	1
11-20	17	11	64,71	9	2
21-30	18	10	55,56	9	1
31-40	8	7	87,50	6	1
41-50	13	5	38,46	4	1
51-60	14	10	71,43	10	0
61-70	16	8	50,00	7	1
≥71	9	5	55,56	5	0
<b>Ukupno</b>	<b>113</b>	<b>68</b>	<b>60</b>	<b>61</b>	<b>7</b>

Tablica 6. Rizični čimbenici u bolesnika s influencom (N = 113)

Rizični čimbenik	Broj bolesnika	Postotak
Pušenje	20	17,70
KOPB	6	5,31
Druge kronične respiratorne bolesti (TBC, bronhiektazije i druge)	5	4,42
Dijabetes melitus	7	6,19
Druge metaboličke bolesti	1	0,88
Bubrežna insuficijencija	2	1,77
Imunodeficijencija (HIV, kemoterapija, kortikosteroidi, imunomodulatori)	9	7,96
Karcinom	4	3,54
Kardiovaskularne bolesti (osim esencijalne hipertenzije)	11	9,73
Pretilost	1	0,88
Kronične bolesti jetre	3	2,65
Anemije i/ili hemoglobinopatije	4	3,54
Neuromuskularne bolesti	9	7,96
Kronična terapija ASK-om	4	3,54

Dijagnoza influence komplicirane bakterijskom pneumonijom postavljena je u 13 (19,12%) bolesnika, od čega u 6 bolesnika unutar 7 dana od početka bolesti, a u preostalih 7 bolesnika nakon 7 dana bolesti. Ostale komplikacije influence bile su: miozitis u 4, kratkotrajna encefalopatija, višeorgansko zatajenje, sinusitis i otitis u po jednog bolesnika. U ovoj sezoni liječene su i 4 trudnice. U dobi od 21 do 60 godina bila su 53 bolesnika (46,90%), a pneumonije su bile najzastupljenije u dobnim grupama do 5 godina 9/10 (90%), 31 do 40 godina 7/8 (87,50%) i 51 do 60 godina 10/14 (71,43%).

Simptomi i osnovni laboratorijski nalazi u trenutku hospitalizacije bolesnika prikazani su u tablici 7. U 7/22 (31,82%) bolesnika s osjećajem zaduhe dijagnosticirana je pneumonija.

Tablica 7. Simptomi i laboratorijski nalazi u bolesnika s influencom prilikom hospitalizacije (N = 113)

Simptomi i laboratorijski nalazi	Broj	%
Vrućica $\geq 38,5$ °C	90	79,65
Kašalj	102	90,27
Osjećaj zaduhe	22	19,47
Proljev i/ili povraćanje	14	12,39
Leukociti $< 5,0 \times 10^9/L > 11,0 \times 10^9/L$	15 33	13,27 29,20
Trombociti $< 150 \times 10^9/L > 350 \times 10^9/L$	22 10	19,47 8,85

## Čimbenici rizika

Rizični čimbenici nađeni su u 54/113 (47,8%) bolesnika. U tablici 6. prikazana je zastupljenost pojedinih čimbenika rizika. Dva ili više (najviše 4) rizična čimbenika imao je 21 bolesnik. Među 54 bolesnika s rizičnim čimbenicima pneumoniju je imao 31 bolesnik (57,4%).

## Dijagnoza

Dijagnostika influence s pomoću RT PCR i/ili DFA u sezoni 2010/2011. učinjena je ukupno u 320 bolesnika; u 156 je nalaz bio pozitivan. U bolesnika koji su pregledani u hitnoj ambulanti ili su primljeni na bolničko liječenje u Klinici za infektologiju KBC-a Split učinjena je dijagnostika u 148 bolesnika, 73 su bila pozitivna (49,32%). Unutar prvih 5 dana od početka bolesti uzeto je 66 (44,59%) uzoraka, a u 56/66 (84,8%) uzoraka dokazan je virus influence. Od 73 pozitivna uzorka u njih 68 (93,15%) dokazan je virus A(H1N1)2009, a u 5 (6,85%) virus influence tipa B. Virus influence tipa B dokazan je u ožujku i travnju, dakle na kraju epidemije.

## Liječenje

Liječenje kisikom preko maske dobivalo je 17 bolesnika od kojih je 11 imalo pneumoniju.

Liječenje oseltamivrom u trajanju od 5 dana provedeno je u 72 bolesnika. Među njima 68/72 (94,4%) bili su bolesnici sa pneumonijom, dok su preostala 4 bila osobe s rizičnim čimbenicima. U 32/72 (44,4%) bolesnika lijek je uključen unutar 48 sati od početka bolesti. Dvoje bolesnika s influencom, od kojih je u jednog PCR-om dokazan virus, a u drugog koji je imao febrilnu bolest i rabdomiolizu, nije dokazan virus, oboje s respiratornom insuficijencijom liječeno je strojnom ventilacijom u JIL-u i oboje je preživjelo. Od 5 umrlih u JIL-u nijedan prethodno nije liječen u Klinici za infektologiju, u svih je PCR-om dokazan virus influence tipa A(H1N1)pdm.

Osim antivirusnim lijekovima u bolesnika sa pneumonijom primjenjivani su antibiotici najčešće moksifloksacin (25 puta), zatim cefalosporini (18 puta), aminopenicilini (10 puta) i makrolidi (13 puta) ili tetraciklini (6 puta). Cefalosporini i aminopenicilini primjenjivani su u onih koji su imali povišenu SE, leukocitozu i visoki CRP (podaci nisu prikazani u tablicama).

Od ukupno 113 bolesnika samo njih trojica bila su cijepljena cjepivom za sezonsku influencu u kojem je bila i komponenta A(H1N1) 2009.

## Rasprava

Zastupljenost oboljelih od influence u Splitsko-dalmatinskoj županiji u sezonama 2009/2010. i 2010/2011. podjednaka je kao i u cijeloj Hrvatskoj (8, 9). Postotak hospitaliziranih od 3,97% za obje sezone sličan je onomu na početku epidemije u Meksiku i Kaliforniji, a minimalno je niži od prosjeka u Hrvatskoj u sezoni 2009/2010. Postotak hospitalizacija na početku epidemije u Meksiku i SAD-u bio je 2-5% (11-14).

Smrtnost u Meksiku bila je 1,7% (12), u naših bolesnika znatno manja – 0,050% u Splitsko-dalmatinskoj županiji, odnosno 0,090% u Hrvatskoj (1, 9), kao što je poslije nađeno i u drugim dijelovima svijeta (15-19). U Kaliforniji oko 60% oboljelih bilo je u dobi do 18 godina, što je tipično za sezonsku influencu, u Hrvatskoj i u našoj županiji ti su postoci manji (9, 10, 14).

Postotak hospitaliziranih koji je liječen u jedinici intenzivnog liječenja manji je nego što su objavili drugi autori, dok je smrtnost skupine bolesnika liječenih u JIL-u jednaka onoj u drugim izvještajima (1, 11, 15, 20, 21). Od osam umrlih bolesnika samo je jedan bio stariji od 65 godina, što je u skladu s podacima iz literature (1, 5, 11, 15); u dobi do 18 godina bilo je dvoje bolesnika; svi osim jednog umrlog imali su barem jedan čimbenik rizika za tešku influencu.

Najčešći čimbenici rizika kao i u drugim studijama jesu kronične plućne bolesti, zatim kardiovaskularne, neuromuskularne bolesti i imunodeficijencije, no njihov postotak varira od studije do studije i kreće se od 5 do više od 80% (1, 5, 11, 22-24), što je ovisilo o tipu studije i profilu uključenih bolesnika. Rizični čimbenici u hospitaliziranih bolesnika u Klinici za infektologiju KBC-a Split bili su zastupljeni u njih 54 (47,8%), a u bolesnika s rizičnim

čimbenicima njih 57,4% imalo je pneumoniju. Kako je bilo ukupno 68 bolesnika sa pneumonijom, jasno je da je teže oblike bolesti sa pneumonijom imao jedan dio bolesnika koji nije imao rizičnih čimbenika, što su opisali i drugi (1, 11, 21).

Pretilost se u Klinici za infektologiju KBC-a u Splitu ne registrira određivanjem BMI, no u naših bolesnika na temelju retrospektivnih podataka registrirana je samo u jednog bolesnika koji je imao višeorgansko zatajenje, liječen u JIL-u i preživio; isto tako u dvije sezone liječeno je samo 9 trudnica, nijedna u JIL-u, nijedna s lošim ishodom, dok se u drugim radovima ova dva čimbenika spominju kao odgovorni za loš ishod pandemijske influence (1, 5, 11, 15, 20, 25) te da je rizik od komplikacije influence u trudnica veći u drugom i trećem trimestru, kada do 20% trudnica treba liječiti u JIL-u (11).

Iako je broj prijavljenih bio manji od broja prijavljenih u sezonskoj influenci, u Klinici za infektologiju KBC-a Split broj bolnički liječenih bio je čak 10 puta veći od desetogodišnjeg prosjeka, a u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu samo 4 puta (1, 8).

U prvoj sezoni pandemijske influence broj liječenih na drugim odjelima i u klinikama osim klinika za infektologiju, plućne i dječje bolesti, a koji su uglavnom zadobili bolničke infekcije bio je veći nego u drugoj sezoni – 12,03/5,4%. Pojavu su opisali i drugi autori, a mogući razlog velikog postotka bolničkih infekcija u obje protekle sezone jest loša procijepjenost bolničkog osoblja. No infekciju u bolnicu mogu donijeti i posjetitelji, čemu je mogla pridonijeti loša procijepjenost pučanstva protiv pandemijske influence u obje sezone dijelom zbog negativne medijske propagande, a može se prenijeti i od bolesnika koji se liječe u bolnici (26).

Trajanje epidemije u drugoj je sezoni kraće, ali jednak broj prijavljenih bolesnika, nešto veći broj liječenih u bolnici i javljanje bolesti od prosinca do ožujka približavaju pandemijsku influencu sezonskoj, makar je i dalje znatno veći broj hospitaliziranih nego što je prosjek u posljednjih 10 godina u sezonskoj influenci, što upućuje na zaključak da virus ima veći potencijal za komplikacije u osoba s rizičnim čimbenicima, ali i u onih koje nemaju nijedan poznati rizični čimbenik za kompliciranu influencu (1, 5, 7, 15, 20).

Postotak pozitivnih obrisaka u hospitaliziranih bolesnika veći je nego su našli kolege u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu; razlog može biti relativno velik broj hospitalizirane djece u Klinici za dječje bolesti, a u njih je poznato da imaju veću količinu virusa i da je u njih zbog toga lakše dokazati virus (5). U nekim drugim okolnostima (epidemija u uvjetima boravka na brodu) postotak pozitivnih obrisaka može biti i veći od 90% (27). Postotak pozitivnih obrisaka nazofarinksa ovisi o brojnim čimbenicima, između ostalog o vremenu koje je proteklo od početka simptoma do uzimanja brisa (22).

Seroepidemiološke studije pokazale su da barem 1/3 osoba starijih od 60 godina posjeduje značajan

mikroneutralizirajući titar protiv S-OIV (virus influence svinjskog podrijetla) (28). Virus se izlučuje slinom najintenzivnije u prva 24 sata i prestaje nakon 5 - 10 dana; iznimno se može izlučivati i do 21 dan (22, 29); djeca i imunokompromitirani mogu imati veći titar virusa i duže izlučivanje (5, 29).

Krup i egzacerbacija KOPB-a kao komplikacije koje opisuju drugi autori u nas nisu viđene jer su ti bolesnici najvjerovatnije liječeni u Klinici za plućne bolesti i Klinici za dječje bolesti (30, 31).

Relativno česta primjena antibiotika vjerojatno nije opravdana u sezoni 2010/2011, makar je bio veći broj liječenih u dobi iznad 65 godina i veći broj sekundarnih bakterijskih infekcija, no činjenica da su često davani makrolidi, novi fluorirani kinolon moksifloksacin i tetraciklini govori da klinička prezentacija i laboratorijski nalazi nisu uvjerljivo upućivali na sekundarnu bakterijsku infekciju. No sekundarna bakterijska pneumonija koja je nađena u naših bolesnika češća je (19,12%) nego što je opisana u drugim radovima uz pandemijsku influencu (11, 22), što također govori da je pandemijska influenza u drugoj sezoni slična sezonskoj influenci (7, 20) i da se često daje empirijska antibiotska terapija kada nema kriterija za sekundarnu bakterijsku pneumoniju (22).

Osjetljivost brzih testova za dijagnostiku influence ovisi o prirodni uzorka i bolesniku u kojeg su uzorci uzeti; osjetljivost je veća u djece nego u odraslih zbog veće količine virusa i veća je na početku bolesti nego kasnije, pa nije moguće uspoređivati rezultate ako su odnosi djece i odraslih u različitim studijama različiti i ako ne znamo koji je dan od početka bolesti uzorak uzet (5, 22).

Relativno mala smrtnost unatoč znatno većem broju liječenih u bolnici s težim oblicima influence praćene pneumonijom može biti u vezi s primjenom antivirusnih lijekova (oseltamivir). Drugi su autori također pokazali korist od antivirusne terapije ako se ona primijeni rano i njezin utjecaj na težinu bolesti, pojavu komplikacije, potrebu za hospitalizacijom i smrtni ishod, no ima radova koji su pokazali korist od antivirusne terapije ako se primijeni i kasnije (5, 15, 32-35). Češća pojavnost primarne virusne pneumonije u infekcijama uzrokovanim pandemijskim virusom influence objašnjava se osobinama virusa koji ima sposobnost vezanja za površinski epitel u donjem dijelu dišnog sustava (36).

Najbolja zaštita je cijepljenje, no utjecaj cijepljenja na pojavnost influence i smrtnost u naših bolesnika nije moguće evaluirati jer su cijepljena samo 3 bolesnika, a nije poznato koliko su prije oboljenja bili cijepljeni. S obzirom na to da se zaštita cijepljenjem postiže u 70-90%, moguće je da i cijepljene osobe dobiju influencu, poglavito ako se radi o starijim i imunokompromitiranim osobama gdje je efikasnost cjepiva lošija (5, 37, 38). Križna imunost u osoba starijih od 60 godina koje su preboljele influencu 1957. i 1968. godine može objasniti relativno malen broj oboljelih u bolesnika starijih od 60 godina, u kojih su zaštitna protutijela otkrivena u 1/3 ispitanika (28, 39).

## Literatura

1. ČELJUSKA-TOŠEV E, KUZMAN I, DRAŽENOVIĆ V, KNEZOVIĆ I, ČIVLJAK R. Kliničke i epidemiološke značajke hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom A(H1N1)2009. *Infektološki glasnik* 2010;30:149-59.
2. Center for Disease Control and Prevention. Swine influenza A(H1N1) infection in two children-Southern California, Parch. April 2009, *MMWR* 2009;58:400-2.
3. SCALERA BM, MOSSAD SB. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A(H1N1) virus. *Postgrad Med* 2009;121:43-7.
4. WHO. World now at the start of 2009 influenza pandemic, Statement of the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan. 11 June 2009. Dostupno: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic-phase6-20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic-phase6-20090611/en/index.html)
5. TREATOR JJ. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur, Mandell, Douglas Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7. izd. Churchill Livingstone Elsevier, 2010:2265-88.
6. PULJIZ I, KUZMAN I. Gripa - uvijek aktualna bolest. *Medicus* 2005;14:137-46.
7. KUZMAN I. Pandemijski virus influenza (H1N1): kliničke i epidemiološke promjene. 79. Znanstveno-stručni simpozij, Trogir (Medena) 9. - 11. lipnja 2011. Knjiga sažetaka str. 20-1.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb. Dostupno: <http://www.hzjz.hr>
9. GJENERO-MARGAN I. Medijska halabuka o „lažnoj“ pandemijskoj gripi H1N1v2009. *Liječ nov* 2010;92:55-7.
10. GJENERO-MARGAN I. podaci dobiveni pismenim putem e-maila 30.06.2011.
11. LOUIE LK, ACOSTA M, WINTER K i sur. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
12. Update: Novel influenza A (H1N1) virus infections. worldwide *Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:453.
13. World Health Organisation. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, *Wkly epidemiol Rec* 2009;84:185-9.
14. Anonimus. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection-California, April-May 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:536.
15. DONALDSON LJ, RUTTER PD, ELLIS BM i sur. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study *BMJ* 2009;339:b5213.
16. VAILLANT L, La RUCHE G, TARANTOLA A, BARBOZA P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Eurosurveillance* 2009;14:1-6.
17. De SILVA UC, WARACHIT J, WAICHARON M, CHITTAGAN-PITCH M. A preliminary analysis of the epidemiology of influenza A(H1N1)v virus infection in Thailand from early outbreak data, June-July 2009. *Eurosurveillance* 2009;14 (31):1-3.
18. FRAZER C, DONNELLY CA, CAUCHEMEZ S i sur. Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings. *Science* 2009;324:1557-61.
19. BAKER MG, WILSON N, HUANG QS i sur. Pandemic influenza A(H1N1) in New Zealand: the experience from April to August 2009. *Eurosurveillance* 2009;14 (34):1-5.
20. CHANG JS, Van HAL SJ, SPENCER PM, GOSBELL IB, COLLETT PW. Pandemic (H1N1) 2009- Comparison of adult patients hospitalized with pandemic (H1N1) 2009 influenza and seasonal influenza during the „PROTECT“ phase of the pandemic response. *MJA* 2010;192:90-3.
21. NGUYEN-Van-TAM JS, OPENSHAW PJM, HASHIM A i sur. Risk factor for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 2010;65:645-51.
22. YU H, LIAO Q, YUAN Y i sur. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ* 2010;341:c4779 doi:10.1136/bmj.c4779.
23. JAIN R, GOLDMAN RD. Novel influenza A (H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:791-6.
24. BELONGIA ER, IRVING SA, WARING SC i sur. Clinical characteristics and 30-day outcome for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA* 2010;304:1091-8.
25. SISTON AM, RASMUNSEN SA, HONEIN MA i sur. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517-25.
26. ENSTONE JE, MILES PR, OPENSHAW JM i sur. Nosocomial pandemic (H1N1) 2009 United Kingdom, 2009-2010. *Emerging Infectious Diseases*.[www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid). Vol 17. 2011.
27. VERA AM, GONZAGA V, HORA RA i sur. Outbreak of 2009 pandemic Influenza A (H1N1) on a Peruvian navy ship June-July 2009. *MMWR* 2010;59:162-65.
28. Anonimus. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza a (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521.
29. HAYDEN FG, FRITZ R, LOBO MC i sur. Local and systemic cytokine response during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998;101:643-9.
30. HOWARD JB. Influenza A2 virus as a cause of croup requiring tracheostomy. *J Pediatr* 1972;81:1148-50.
31. MONTO AS, ROSS HW. Tecumseh study of respiratory illness. X. Relation of acute infections to smoking, lung function and chronic symptoms. *Am J Epidemiol* 1978;107:57-64.
32. HAYDEN FG, TREATOR H, FRITZ RS i sur. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: Randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;282:1240-6.
33. TREATOR JJ, HAYDEN FG, VROOMAN PS i sur. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomised, controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1016-24.
34. NICHOLSON KG, AOKI FY, OSTERHAUS ADME i sur. Efficacy and safety oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised, controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845-50.
35. KAISER I, WAT C, MILLS T i sur. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complication and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.

36. CHILDS RA, PALMA AS, WHARTON S i sur. Receptor-binding specificity pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray, *Nat Biotechnol* 2009;27:797-9.
37. GOVAERT TM, THIJIS CT, MASUREL N i sur. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind, placebo controlled trial. *JAMA* 1994;272:1956-61.
38. TASKER SA, TRENOR JJ, PAXTON WB i sur. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:430-3.
39. HENCOCK K, VEGUILLA V, LU X i sur. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.

**Adresa za dopisivanje:**

Prof. dr. sc. Nikola Bradarić, dr. med.  
Klinika za infektologiju Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Splitu  
KBC Split  
e-mail: nikola.bradaric@st.htnet.hr

**Primljeno/Received:**

5. 7. 2011.  
July 5, 2011

**Prihvaćeno/Accepted:**

11. 7. 2011.  
July 11, 2011