

# Kliničke značajke i prediktori koji utječu na vjerojatnost pojave komplikacija i negativnog ishoda u hospitaliziranih bolesnika s influencom

## Clinical Characteristics and Predictors Affecting the Probability of Complications and Negative Outcome in Hospitalized Patients with Influenza

Luka Švitek, Dario Sabadi, Ilija Rubil, Mario Duvnjak, Dubravka Lišnjić\*

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

**Sažetak. Cilj:** Istraživanju je glavni cilj ispitati kliničke karakteristike u odnosu na dob i komplikacije te pronaći prediktore koji utječu na vjerojatnost pojave komplikacija i negativnog ishoda u hospitaliziranih bolesnika s influencom. **Ispitanici i metode:** Istraživanjem su obuhvaćeni svi hospitalizirani bolesnici s klinički i/ili laboratorijski dokazanom gripom u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od prosinca 2018. do travnja 2019. godine. Istraživanje je provedeno nad 128 ispitanika. Iz povijesti bolesti prikupljeni su i analizirani klinički, demografski, mikrobiološki, radiološki, biokemijski i hematološki podatci. **Rezultati:** Istraživanjem koje je provedeno, pokazano je kako je starija životna dob povezana s težim oblikom kliničke slike gripe i kompliciranim tijekom bolesti. Kao prediktor negativnog ishoda korisnom se pokazala urea s vrijednosti većom od 9,2 mmol/L te dob veća od 78 godina, a kao prediktori prisutnosti pneumonije ženski spol i CRP uz točku razlučivanja veću od 128,9 mg/L. Komplikacije su općenito češće u bolesnika s duljim kliničkim tijekom bolesti i višim vrijednostima upalnih pokazatelja pri prijemu na bolničko liječenje. **Zaključak:** Rezultati provedenog istraživanja upućuju na nedvojbenu težinu kliničke slike, razinu laboratorijskih poremećaja, pojavu komplikacija te utjecaj dobi i komorbiditeta u bolesnika s gripom. Za konačno definiranje specifičnih ranih prediktora težine kliničke slike, u svrhu pravovremenog i učinkovitog liječenja te povoljnijeg ishoda bolesti, potrebno je daljnje sustavno praćenje bolesnika i prospektivne studije.

**Ključne riječi:** influenza; komorbiditet; pneumonija; respiratorne infekcije; virusi

**Abstract. Aim:** The main objective of the study is to examine clinical characteristics in relation to age and complications, and to find predictors that affect the likelihood of complications and the negative outcome in hospitalized patients with influenza.

**Respondents and methods:** The study included all hospitalized patients with clinically and/or laboratory-proven influenza at the Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Hospital Center Osijek in the period from December 2018 to April 2019. The survey was conducted on 128 respondents. Clinical, demographic, microbiological, radiological, biochemical, and hematological data were collected and analyzed from the History of the disease. **Results:** Research has shown that higher age is associated with a more severe form of the clinical picture of influenza and a complicated course of the disease. Urea with a value of more than 9.2 mmol / L and an age higher than 78 years proved to be useful as predictors of the negative outcome, and female sex and CRP with a resolution point of more than 128.9 mg / L as predictors of the presence of pneumonia. Complications are generally more common in patients with a longer clinical course of the disease and higher values of inflammatory parameters when admitted to the hospital. **Conclusion:** The results of the study indicate the undisputed severity of the clinical picture, the level of laboratory disorders, the occurrence of complications, and the impact of age and comorbidity in patients with influenza. Further systematic monitoring of patients and prospective studies are needed to finally define

**\*Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Dubravka Lišnjić, prim. dr. med.  
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u  
Osijeku, Medicinski fakultet  
J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska  
E-mail: dubravka.lisnjic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

specific early predictors of the severity of the clinical picture, for the purpose of timely and effective treatment and a more favorable disease outcome.

**Keywords:** Comorbidity; Influenza, Human; Pneumonia; Respiratory Tract Infections; Viruses

Kao prediktor negativnog ishoda korisnom se pokazala urea s vrijednosti većom od 9,2 mmol/L te dob veća od 78 godina, a kao prediktori prisutnosti pneumonije ženski spol i CRP uz točku razlučivanja veću od 128,9 mg/L.

## UVOD

Gripa ili influenza akutna je bolest izazvana nekim od virusa influence<sup>1-3</sup>. Prenosi se kapljicama respiratorne sluzi, a manifestira općim infekcijskim sindromom koji predstavljaju vrućica, malaksalost, glavobolja, mialgije, artralgijske, grlobolja, sekrecija iz nosa, kašalj<sup>1-6</sup>. Iako se bolest prenosi respiratornim putem, karakteristično je da respiratorni i kataralni simptomi slijede nakon općih infektivnih simptoma<sup>1, 2, 4-6</sup>. Zbog učestalosti, lakog širenja, sklonosti komplikacijama (pneumonija, miozitis, encefalitis i ostale) i mogućeg smrtnog ishoda, influenza predstavlja velik javnozdravstveni problem<sup>1-3</sup>.

Gripa se javlja epidemijski i povremeno pandemijski u mjestima s umjerenom klimom tijekom hladnijih mjeseci, dok se u tropskoj klimi pojavljuje tijekom cijele godine<sup>1, 3, 7</sup>. Najčešći tip virusa je virus influence A, nešto se rjeđe javlja virus influence B, dok je tip C najrjeđe prisutan<sup>2</sup>. Sva se tri tipa virusa prenose kapljičnim putem te je virus gotovo svake godine izmijenjen u odnosu na prošlu, a protutijela se iz sluznice respiratornog trakta gube nakon 6 do 8 mjeseci, što omogućuje ponovo obolijevanje svake godine<sup>2</sup>. Inkubacijsko je razdoblje kratko, samo jedan do dva dana<sup>1, 2, 4-6</sup>. Trudnoća, pretilost, starija životna dob, kronične i iscrpljujuće bolesti povećavaju sklonost obolijevanju od gripe<sup>1, 2, 4, 6, 8-12</sup>. Iako se infekcija češće događa u mlađoj životnoj dobi, teži i kompliciraniji tijekom bolesti, pa i veća smrtnost očekuje se u starijoj populaciji<sup>1, 10</sup>. U Republici Hrvatskoj u sezoni 2018./2019. zabilježeno je 61 206 oboljelih od gripe<sup>13</sup>. Najviša stopa incidencije bila je među djecom predškolske dobi, a najniža u osoba stari-

jih od 65 godina<sup>13</sup>. U istoj je sezoni od posljedica gripe u Republici Hrvatskoj umrlo 117 osoba<sup>13</sup>, a prevladavao je virus tipa A<sup>13</sup>.

Primarni je izvor infekcije čovjek, ali se virus nalazi i kod životinja, najviše ptica, svinja i peradi<sup>2, 3, 14</sup>. Virusi influence često pogoduju nastanku pneumonije, a osim toga mogu uzrokovati egzacerbacije astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), vjerojatno djelovanjem putem citokina i promjenom odnosa između limfocita T<sup>1, 5, 15</sup>.

Pojavljaju se i muskularne komplikacije poput miozitisa, mioglobinurije ili rhabdomiolize, poglavito u djece<sup>1-6, 16-19</sup>. Treba ih razlikovati od mialgija koje su subjektivan osjećaj boli bez povišenih vrijednosti kreatinin-fosfokinaze<sup>1, 2, 4-6, 19</sup>.

Opisana je i pojava miokarditisa te perikarditisa uzrokovanih virusom influence<sup>1, 2, 4-6, 2-22</sup>, kao i neurološke komplikacije (Guillain-Barreov sindrom, transversalni mijelitis, encefalopatija, encefalitis, meningitis, a kod djece i Reyeov sindrom)<sup>1-6, 23-29</sup>.

Za dijagnozu influence uglavnom su dovoljni klinička slika i epidemiološki podatci<sup>1, 2, 4, 6</sup>. Studije su pokazale da točnost dijagnoze influence tijekom epidemije iznosi 80 – 90 % bez korištenja dijagnostičkih testova, samo na temelju kliničke slike bolesnika<sup>1, 6, 30-32</sup>.

Liječenje influence u imunokompetentnih osoba kod kojih ne očekujemo razvoj komplikacija je simptomatsko, a sastoji se od nadoknade tekućine i elektrolita, antipiretika, analgetika, vitamina te dekongestiva nosne sluznice<sup>2, 4, 6</sup>. Osobe koje su se ranije susrele s nekim oblikom virusa influence i imunokompetentne su, najčešće ga prebole bez većih teškoća<sup>1, 4</sup>. Antiviralnu terapiju bi trebalo primijeniti u djece, starijih osoba, bolesnika s komorbiditetom i imunokompromitiranih te u težem i kompliciranijem kliničkom tijeku bolesti<sup>1, 3, 33</sup>. Antiviralna je terapija najučinkovitija ako se primijeni unutar 48 sati od pojave simptoma<sup>1, 3, 6, 33</sup>. Okosnicu današnje terapije influence A i B čine inhibitori neuraminidaze, zanamivir, a u Republici Hrvatskoj poglavito oseltamivir.

Cijepljenje je najučinkovitija mjera u sprječavanju nastanka bolesti<sup>1-4, 6, 34, 35</sup>. U Republici Hrvatskoj provodi se svake jeseni prije početka sezone gripe<sup>6</sup>. Gotovo svake godine mijenja se sastav cjepiva te je zbog toga potrebno ponavljati cijepljenje svake godine<sup>1, 2, 4, 6</sup>.

Budući da je gripa uvijek aktualna bolest, ovom su istraživanju ciljevi sljedeći:

- ispitati postoji li povezanost dobi s razvojem komplikacija i težinom kliničke slike (iskazana kliničkim i laboratorijskim pokazateljima)
- ispitati postoji li povezanost razvoja komplikacija s komorbiditetom i težinom kliničke slike (iskazana kliničkim i laboratorijskim pokazateljima)
- ispitati postoje li prediktori koji utječu na vjerojatnost pojave komplikacija i negativnog ishoda u hospitaliziranih bolesnika s influencom
- ispitati koja je zastupljenost bolesnika s gripom u ukupnom broju hospitaliziranih infektoloških bolesnika u promatranom razdoblju.

## ISPITANICI I METODE

### Ustroj studije

Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

### Ispitanici

Istraživanjem su obuhvaćeni svi hospitalizirani bolesnici s klinički i/ili laboratorijski dokazanom gripom u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od prosinca 2018. do travnja 2019. godine. Istraživanje je provedeno na 128 ispitanika.

### Metode

Iz povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika s gripom u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u periodu od prosinca 2018. do travnja 2019. godine prikupljeni su i analizirani sljedeći podatci:

- dob (godine), spol (M, Ž)
- dan bolesti pri prijemu u bolnicu
- komorbiditet (endokrinološke, kardiološke, neurološke, onkološke te druge kronične iscrpljujuće bolesti)
- klinički simptomi i znakovi (opći infektivni, mialgija, artralgiya, respiratorni, neurološki, gastrointestinalni simptomi i znakovi, kao i tlak, puls, saturacija kisikom)
- antimikrobno i antiviralno liječenje
- duljina hospitalizacije (u danima)
- ishod liječenja (ozdravljenje, premještaj ili smrt).

Od laboratorijskih nalaza prikupljeni su sljedeći podatci: sedimentacija eritrocita, kompletna (i diferencijalna) krvna slika, C-reaktivni protein, glukoza, urea, kreatinin, bilirubin, elektrolitski status, laktat-dehidrogenaza, kreatinin-fosfokinaza, tropoin, CK-MB (izoenzim kreatinin-fosfokinaza), alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, gama-glutamilttransferaza, albumini, ukupni proteini, prokalcitonin, protrombinsko vrijeme, D-dimeri, fibrinogen, antitrombin III te biokemijski pregled urina i sedimenta urina.

Prikupljeni su i podatci o mikrobiološkim pretragama: hemokultura i urinokultura.

Također, prikupljeni su i podatci o radiološkim pretragama (rendgenska snimka srca i pluća).

Laboratorijske pretrage krvi i urina napravljene su standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Zavodu za dijagnostičku i laboratorijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek, a mikrobiološke pretrage u Zavodu za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije.

Radiološke pretrage napravljene su u Kliničkom bolničkom centru Osijek u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju.

Nakon prikupljanja podataka, prije statističke obrade, podatci su povezani u određene skupine. Komorbiditeti su podijeljeni u srčane, plućne, neurološke, endokrine i onkološke. U skupinu srčanog komorbiditeta ubrojani su hipertenzija, kardiomiopatija, fibrilacija atriya, preboljen akutni infarkt miokarda, aortalna stenoza, mitralna stenoza i angina pektoris. Plućne komorbiditete čine preboljena plućna embolija, preboljena tuberkuloza, astma i KOPB. Neurološki komorbiditet obuhvatio je preboljeni cerebrovaskularni inzulit, Parkinsonovu bolest, cerebralnu paralizu i epilepsiju. Endokrini su komorbiditeti dijabetes melitus tipa 1 i tipa 2, Hashimotov tireoiditis te hipotireoza. Onkološki komorbiditet predstavlja bilo koja maligna bolest bolesnika.

Klinički znakovi i simptomi podijeljeni su u nekoliko skupina. Opće infektivne simptome i znakove čine vrućica, glavobolja, zimica, tresavica, opća slabost i mučnina. Posebno su izdvojene mialgije i artralgiye. Respiratorni simptomi i znakovi jesu kašalj, grlobolja, sekret iz nosa, bolovi u prsima te je ovdje ubrojen i patološki auskultacijski nalaz pluća. Simptomi i znakovi gastrointestinalne prirode su proljevaste stolice i povraćanje.

Komplikacije koje su razvili bolesnici mogu se podijeliti na pneumoniju, kvalitativne i kvantitativne promjene stanja svijesti (sommelencija i sopor) te razvoj bakterijskih infekcija dijagnosticiranih laboratorijskim i mikrobiološkim pretragama (urinokultura i hemokultura). Sve su pneumonije potvrđene rendgenskim radiološkim nalazom.

Kriteriji za hipotenziju bio je sistolički tlak < 90 mmHg, za hipertenziju sistolički tlak > 140 mmHg, a tahikardiju predstavlja puls > 100 otkucaja u minuti. Saturacija kisikom mjerena je pulsним oksimetrom.

Za definiranje specifičnih ranih prediktora težine kliničke slike, u svrhu pravovremenog i učinkovitog liječenja te povoljnijeg ishoda bolesti, potrebno je daljnje sustavno praćenje bolesnika i prospektivne studije.

### Statistika

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u raspodjeli kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom i  $\chi^2$ -testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom, a između triju i više skupina Kruskal-Wallisovim testom (*Post hoc Conover*). Logistička multivarijantna regresijska analiza (metoda *Stepwise*) korištena je u svrhu predviđanja vjerojatnosti nastanka komplikacija i negativnog ishoda, a izražena je omjerom rizika (OR) i 95 % intervalom pouzdanosti (95 % CI). ROC analiza (engl. *Receiver Operating Characteristic*) primijenjena je za određivanje optimalne granične vrijednosti prediktora koji su se pokazali značajni u regresijskoj analizi, površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve*; AUC), specifičnosti, osjetljivosti ispitivanih varijabli u slučaju nastanka komplikacija i negativnog ishoda. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)*.

## REZULTATI

### Obilježja bolesnika

U promatranom razdoblju u Klinici za infektologiju u Osijeku hospitalizirano je 128 bolesnika s gripom od ukupno 856 bolesnika. Istraživanje je provedeno na 128 bolesnika od kojih je najveći broj ispitanika bio srednje i starije životne dobi (Tablica 1).

U promatranj je skupini često bio prisutan i komorbiditet (Tablica 2). Jedan je komorbiditet imalo 92 (71,9 %), a više je komorbiditeta imalo 58 (45,3 %) bolesnika. Klinički znakovi i simptomi influence kod bolesnika prikazani su u Tablici 3. Najučestaliji su vrućica, patološki nalaz auskultacije, kašalj i opća slabost (Tablica 4). Kod 105 bolesnika (82 %) razvila se neka od komplikacija, a podjela je prikazana u Tablici 5. Podatci dobiveni iz laboratorijskih nalaza prikazani su u tablicama 6, 7 i 8. Izolati urinokulture i hemokulture navedeni su u Tablici 9. Pozitivnu je urinokulturu imalo 11 (8,6 %), pozitivnu hemokulturu 5 (3,9 %), a kod 3 (2,3 %) bolesnika bile su pozitivne i hemokultura i urinokultura te su imali istovjetan izolat u objema kulturama. Iz Tablice 10 vidljivo je da je najveći broj bolesnika hospitalno liječen kraće od sedam dana. Oseltamivir je primalo 75 (58,6 %) bolesnika.

Mogući su ishodi bolesti u ovih bolesnika poboljšanje i otpust iz bolnice (82,8 %), premještaj na drugi odjel (9,4 %) ili smrtni ishod (7,8 %) (Tablica 11).

Tablica 1. Dob i spol bolesnika

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Muškarci	65 (50,8)
Žene	63 (49,2)
<b>Dob</b>	
< 30 godina	9 (7)
30 – 45 godina	12 (9,4)
46 – 65 godina	30 (23,4)
66 – 75 godina	29 (22,7)
76 – 85 godina	34 (26,6)
> 86 godina	14 (10,9)
<b>Dobne skupine</b>	
do 65 godina	51 (39,8)
> 65 godina	77 (60,2)
Ukupno	128 (100)

**Tablica 2.** Komorbiditet

	Broj (%) bolesnika
<b>Komorbiditet</b>	
Srčani	58 (45,3)
Neurološki	19 (14,8)
Plućni	18 (14,1)
Onkološki	14 (10,9)
Endokrini	10 (7,8)

**Tablica 3.** Klinički znakovi i simptomi influence

	Broj (%) bolesnika
Opći infektivni simptomi	111 (86,7)
Respiratorni simptomi	109 (85,2)
Gastrointestinalni simptomi	45 (35,2)
Mialgije i artalgije	35 (27,3)

**Tablica 4.** Pojedini klinički znakovi i simptomi influence

	Broj (%) bolesnika
<b>Opći infektivni simptomi</b>	
Vrućica	108 (84,4)
Opća slabost	94 (73,4)
Zimica/tresavica	26 (20,3)
Mučnina	21 (16,4)
Glavobolja	12 (9,4)
<b>Respiratorni simptomi</b>	
Patološki nalaz auskultacije	105 (82)
Kašalj	97 (75,8)
Bolovi u prsima	18 (14,1)
Sekret iz nosa	16 (12,5)
Grlobolja	8 (6,3)
<b>Gastrointestinalni simptomi</b>	
Proljev	37 (28,9)
Povraćanje	22 (10,1)
<b>Mialgije i artalgije</b>	
Mialgije	35 (27,3)
Artralgije	28 (21,9)

**Tablica 5.** Prisutnost komplikacija u bolesnika

	Broj (%) bolesnika
<b>Komplikacija</b>	
Pneumonija	100 (78,1)
Bakterijske komplikacije	19 (14,8)
Promjene stanja svijesti	12 (9,4)

**Tablica 6.** Hematološki i koagulacijski pokazatelji

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Sedimentacija eritrocita [mm/3,6 ks]	43,5 (26 – 66,8)	1 – 130
Eritrociti [ $\cdot 10^{12}/L$ ]	4,3 (3,8 – 4,7)	2,25 – 6,22
Hemoglobin [g/L]	127 (110,5 – 140)	63 – 176
MCV* [fL]	87,3 (83,8 – 91)	64,2 – 112,4
Trombociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	190 (147,5 – 264,8)	25 – 513
Leukociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	9,45 (6,5 – 13,7)	1,9 – 35,3
Segmentirani [%]	69 (57 – 74)	4 – 87
Nesegmentirani [%]	7,5 (4 – 13)	0 – 49
Limfociti [%]	16 (8,5 – 26,5)	2 – 98
Monociti [%]	8 (5 – 10)	1 – 21
Eozinofili [%]	0 (0 – 1)	0 – 10
PV <sup>†</sup> [1]	0,77 (0,6 – 1)	0,06 – 1,21
D-dimeri [ $\mu g/L$ FEU]	1563 (905 – 2980)	169 – 28309
Fibrinogen [g/L]	5,9 (4,4 – 6,8)	1,5 – 10,5
Antitrombin [1]	0,96 (0,8 – 1,1)	0,52 – 1,49

\* prosječni volumen eritrocita; <sup>†</sup> protrombinsko vrijeme**Tablica 7.** Biokemijski pokazatelji

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
CRP* [mg/L]	126,5 (53,8 – 198,1)	0,8 – 1653,6
Prokalcitonin [ $\mu g/L$ ]	0,24 (0,1 – 2,6)	0,07 – 137,1
Glukoza (GUK) [mmol/L]	6,9 (5,9 – 8,8)	4,3 – 26,8
Urea [mmol/L]	6,7 (4,8 – 10,7)	1,9 – 41,7
Kreatinin [ $\mu mol/L$ ]	90 (69,5 – 119)	30 – 749
Ukupni bilirubin [ $\mu mol/L$ ]	12 (10 – 18)	6 – 110
Natrij [mmol/L]	136 (133 – 138)	119 – 165
Kalij [mmol/L]	3,9 (3,6 – 4,3)	2,6 – 43
Klor [mmol/L]	99 (96 – 103)	84 – 116
AST <sup>†</sup> [U/L]	35 (22,5 – 60,5)	10 – 492
ALT <sup>‡</sup> [U/L]	26 (16 – 50,5)	3 – 530
GGT <sup>§</sup> [U/L]	38,5 (22 – 68)	7 – 1312
CK <sup>  </sup> [U/L]	101,5 (50 – 238,5)	12 – 1637
LDH <sup>¶</sup> [U/L]	260 (199,5 – 345,3)	107 – 1438
CK-MB** [U/L]	12 (10 – 18)	0 – 139
Troponin I [ $\mu g/L$ ]	0,01 (0 – 0,1)	0 – 22
Ukupni proteini [g/L]	58,9 (53,2 – 64,6)	43,2 – 75,3
Albumini [g/L]	30,05 (27,7 – 37)	19,1 – 44,7

\* C-reaktivni protein; <sup>†</sup> aspartat-aminotransferaza; <sup>‡</sup> alanin-aminotransferaza; <sup>§</sup> gama-glutamilttransferaza; <sup>||</sup> kreatin-kinaza; <sup>¶</sup> laktat-dehidrogenaza; \*\* izoenzim kreatin-kinaza

**Tablica 8.** Biokemijski nalaz nativnog urina

	Broj (%) bolesnika
<b>URIN</b>	
<b>Nitriti</b>	
Negativan	105 (82)
Pozitivan	11 (8,6)
<b>Proteini</b>	
Negativan	42 (32,8)
Pozitivan	75 (58,6)
<b>Krv</b>	
Negativan	62 (48,4)
Pozitivan	57 (44,5)
<b>SEDIMENT URINA</b>	
<b>Leukociti</b>	
0 – 10	87 (68)
10 – 30	16 (12,5)
> 30	19 (14,8)
<b>Eritrociti</b>	
0 – 10	85 (66,4)
10 – 30	20 (15,6)
> 30	15 (11,7)
<b>Cilindri</b>	
Pokoji	54 (42,2)
Nešto	9 (7)
<b>Bakterije</b>	
Malo	69 (53,9)
Dosta	52 (40,6)

**Tablica 9.** Izolati urinokulture i hemokulture

	Broj bolesnika
Urinokultura	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (soj ESBL)	3
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Enterococcus</i> (vankomicin-rezistentni)	1
<i>Candida albicans</i>	1
Hemokultura	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus</i> ( $\beta$ -hemolitički, grupa A)	1
<i>Staphylococcus</i> (koagulaza-negativni)	1
<i>Staphylococcus</i> (koagulaza-negativni, metilicilin-rezistentni)	1
<i>Enterococcus</i> (vankomicin-rezistentni)	1
Hemokultura i urinokultura	3
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Escherichia coli</i> (soj ESBL)	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1

**Tablica 10.** Duljina hospitalizacije

	Broj (%) bolesnika
< 7 dana	67 (52,3)
7 – 14 dana	47 (36,7)
> 14 dana	11 (8,6)
Nepoznato	3 (2,4)
Ukupno	128 (100)

**Tablica 11.** Ishod bolesti

	Broj (%) bolesnika
Poboljšanje	106 (82,8)
Premještaj	12 (9,4)
Smrtni ishod	10 (7,8)
Ukupno	128 (100)

**Povezanost ispitivanih obilježja*****Povezanost dobi s razvojem komplikacija i kliničkim te laboratorijskim pokazateljima***

Kod 100 (77,5 %) bolesnika prisutna je pneumonija kao komplikacija, ali bez statistički značajne razlike prema dobi (Tablica 12). U skupini plućnih komplikacija, osobe starije od 65 godina statistički značajno češće imaju pleuropneumoniju (Fisherov egzakti test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 13). Nitrite (Fisherov egzakti test,  $P = 0,006$ ), proteine (Fisherov egzakti test,  $P = 0,003$ ) i krv (Fisherov egzakti test,  $P = 0,04$ ) u urinu značajno češće imaju bolesnici stariji od 65 godina. U sedimentu urina bolesnici stariji od 65 godina imaju više leukocita (Fisherov egzakti test,  $P = 0,02$ ) i značajno češće dosta bakterija (Fisherov egzakti test,  $P = 0,02$ ) u odnosu na bolesnike do 65 godina (Tablica 14). Bolesnici do 65 godina imaju statistički značajno viši sistolički (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,03$ ) i dijastolički tlak (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,002$ ) te saturaciju  $O_2$  (Mann-Whitneyjev U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na bolesnike starije od 65 godina (Tablica 15). S obzirom na laboratorijske nalaze, ispitanici stariji od 65 godina imaju značajno više vrijednosti segmentiranih leukocita (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,006$ ), GUK-a (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,002$ ), ureje (Mann-Whitneyjev U test,  $P < 0,001$ ) i bilirubina (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,02$ ). Troponin I značajno je viši u skupini starijih ispitanika (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,001$ ), a protrombinsko je

**Tablica 12.** Raspodjela ispitanika s obzirom na pneumoniju i dob

	Broj (%) bolesnika prema prisutnosti pneumonije			p*
	Nije prisutna	Prisutna	Ukupno	
<b>Dobne skupine</b>				
do 65 godina	5 (38)	37 (37)	42 (37)	0,90
> 65 godina	8 (62)	63 (63)	71 (63)	
Ukupno	13 (100)	100 (100)	113 (100)	

\* Fisherov egzaktni test

**Tablica 13.** Raspodjela plućnih komplikacija u odnosu na dob

	Broj (%) bolesnika prema dobi			p*
	do 65 godina	> 65 godina	Ukupno	
<b>Plućne komplikacije</b>				
Intersticijska pneumonija	5 (9,8)	11 (14,3)	16 (12,5)	0,45
Lobarna pneumonija	29 (56,8)	54 (70,1)	77 (64,9)	0,09
Pleuropneumonija	5 (9,8)	22 (28,6)	27 (21,1)	<b>0,01</b>

\* Fisherov egzaktni test

**Tablica 14.** Nalaz urina s obzirom na dobne skupine

	Broj (%) bolesnika prema dobi			p*
	do 65	više od 65	Ukupno	
<b>URIN</b>				
<b>Nitriti</b>				
Negativan	45 (100)	60 (85)	105 (90,5)	<b>0,006</b>
Pozitivan	0	11 (15)	11 (9,5)	
<b>Proteini</b>				
Negativan	24 (53)	18 (25)	42 (35,9)	<b>0,003</b>
Pozitivan	21 (47)	54 (75)	75 (64,1)	
<b>Krv</b>				
Negativan	30 (64)	32 (44)	62 (52,1)	<b>0,04</b>
Pozitivan	17 (36)	40 (56)	57 (47,9)	
<b>SEDIMENT URINA</b>				
<b>Leukociti</b>				
0 – 10	42 (85,7)	45 (61,6)	87 (71,3)	<b>0,02</b>
10 – 30	3 (6,1)	13 (17,8)	16 (13,1)	
> 30	4 (8,2)	15 (20,5)	19 (15,6)	
<b>Eritrociti</b>				
0 – 10	40 (83,3)	45 (62,5)	85 (70,8)	0,05
10 – 30	4 (8,3)	16 (22,2)	20 (16,7)	
> 30	4 (8,3)	11 (15,3)	15 (12,5)	
<b>Cilindri</b>				
Pokoji	15 (83)	39 (87)	54 (86)	0,71
Nešto	3 (17)	6 (13)	9 (14)	
<b>Bakterije</b>				
Malo	34 (69,4)	35 (48,6)	69 (57)	<b>0,02</b>
Dosta	15 (30,6)	37 (51,4)	52 (43)	

\* Fisherov egzaktni test

**Tablica 15.** Vrijednosti tlaka, pulsa, respiratorne frekvencije i saturacije O<sub>2</sub> u odnosu na dob

	Medijan (interkvartilni raspon) prema dobi		p*
	do 65 godina	> 65 godina	
Sistolički tlak [mmHg]	120 (110 – 130)	115 (100 – 130)	<b>0,03</b>
Dijastolički tlak [mmHg]	80 (70 – 80)	70 (60 – 80)	<b>0,002</b>
Puls [min <sup>-1</sup> ]	90 (80 – 102,8)	90 (80 – 103,5)	0,89
RF <sup>†</sup> [min <sup>-1</sup> ]	22,5 (15 – 36,3)	30 (15 – 30)	0,46
Saturacija O <sub>2</sub> [%]	94 (90 – 97)	91 (87 – 94)	<b>&lt; 0,001</b>

\* Mann-Whitneyjev U test, † respiratorna frekvencija

**Tablica 16.** Laboratorijske vrijednosti u odnosu na dob

	Medijan (interkvartilni raspon) prema dobi		p*
	do 65 godina	> 65 godina	
Sedimentacija eritrocita [mm/3,6 ks]	42 (18,5 – 60)	44 (29 – 72)	0,32
Eritrociti [ $\cdot 10^{12}$ /L]	4,39 (3,9 – 4,8)	4,27 (3,7 – 4,6)	0,16
Hemoglobin [g/L]	129 (115 – 141)	127 (106,5 – 138,5)	0,33
MCV <sup>†</sup> [fL]	86,1 (82,7 – 89)	88,1 (84,7 – 91,3)	0,09
Trombociti [ $\cdot 10^9$ /L]	197 (153 – 269)	185 (133,5 – 264,5)	0,55
Leukociti [ $\cdot 10^9$ /L]	8,1 (6,4 – 12,9)	10,2 (6,8 – 13,8)	0,18
Segmentirani [%]	63 (51 – 71)	71 (61 – 78,8)	<b>0,006</b>
Nesegmentirani [%]	8 (6 – 13,5)	7 (4 – 12,5)	0,32
Limfociti [%]	19 (12 – 30,5)	15 (6,3 – 22)	<b>0,006</b>
Monociti [%]	8 (5 – 10)	7 (5 – 9)	0,15
Eozinofili [%]	1 (0 – 2)	0 (0 – 1)	<b>0,006</b>
CRP <sup>‡</sup> [mg/L]	122,8 (37,9 – 188,1)	126,5 (59,6 – 199,2)	0,49
Prokalcitonin [μg/L]	0,28 (0,2 – 60,9)	0,14 (0,1 – 2)	0,25
Glukoza (GUK) [mmol/L]	5,9 (5,3 – 8,3)	7,2 (6,3 – 9,4)	<b>0,002</b>
Urea [mmol/L]	5 (3,6 – 7,9)	8,3 (5,2 – 13,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Kreatinin [μmol/L]	96 (64 – 117)	86,5 (71,3 – 119)	0,39
Ukupni bilirubin [μmol/L]	10,5 (7,8 – 12)	12 (10 – 21,5)	<b>0,02</b>
Natrij [mmol/L]	136 (133,5 – 138)	136 (133 – 139)	0,93
Kalij [mmol/L]	4 (3,7 – 4,5)	3,9 (3,5 – 4,3)	0,12
Klor [mmol/L]	99 (96 – 102)	99,5 (95 – 105)	0,79
AST <sup>§</sup> [U/L]	36 (23 – 62,8)	35 (22 – 58,5)	0,67
ALT <sup>  </sup> [U/L]	29 (18 – 57)	24 (14 – 45)	0,13
GGT <sup>¶</sup> [U/L]	40 (25 – 102)	37 (22 – 66)	0,48
CK <sup>**</sup> [U/L]	111 (68 – 567,3)	92 (37 – 172)	0,05
LDH <sup>**</sup> [U/L]	291 (217 – 425)	229 (190 – 299)	0,13
CK-MB <sup>**</sup> [U/L]	11,5 (9,3 – 16,5)	12 (10 – 18,3)	0,59
Troponin I [μg/L]	0 (0 – 0)	0,02 (0 – 0,1)	<b>0,001</b>
Ukupni proteini [g/L]	57 (53,3 – 64,5)	59,7 (52,1 – 65,1)	0,89
Albumini [g/L]	31,4 (28,7 – 37)	29,8 (25,1 – 37,1)	0,65
PV <sup>§§</sup> [1]	0,94 (0,7 – 1)	0,68 (0,5 – 0,9)	<b>0,01</b>
D-dimeri [μg/L FEU]	1528 (776 – 2723)	1658,5 (917 – 3113,5)	0,64
Fibrinogen [g/L]	6,1 (4,5 – 8,7)	5,7 (4,3 – 6,5)	0,12
Antitrombin [1]	1,07 (0,9 – 1,2)	0,92 (0,8 – 1,1)	0,05

\* Mann-Whitneyjev U test; † prosječni volumen eritrocita; ‡ C-reaktivni protein; § aspartat-aminotransferaza; || alanin-aminotransferaza;

¶ gama-glutamilttransferaza; \*\* kreatin-kinaza; \*\* laktat-dehidrogenaza; \*\* izoenzim kreatin-kinaza; §§ protrombinsko vrijeme



**Tablica 17.** Komorbiditet u odnosu na dob

	Broj (%) bolesnika prema dobi			P*
	do 65 godina	> 65 godina	Ukupno	
<b>Komorbiditet</b>				
Srčani	13 (25,5)	45 (58,4)	58 (45,3)	< 0,001
Plućni	3 (5,9)	15 (19,5)	18 (14,1)	0,03
Neurološki	1 (2)	18 (23,4)	19 (14,8)	0,001
Endokrini	4 (7,8)	6 (7,8)	10 (7,8)	> 0,99 <sup>†</sup>
Onkološki	3 (5,9)	11 (14,3)	14 (10,9)	0,14

\*  $\chi^2$ -test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test**Tablica 18.** Povezanost komplikacija s komorbiditetom

	Broj (%) bolesnika prema komplikacijama			P*
	Nisu prisutne	Prisutne	Ukupno	
Komorbiditet	16 (66,7)	76 (73,1)	92 (71,9)	0,53
Srčani	9 (37,5)	49 (47,1)	58 (45,3)	0,50
Plućni	3 (12,5)	15 (14,4)	18 (14,1)	> 0,99
Neurološki	5 (20,8)	14 (13,5)	19 (14,8)	0,35
Endokrini	1 (4,2)	9 (8,7)	10 (7,8)	0,69
Onkološki	2 (8,3)	12 (10,5)	14 (10,9)	> 0,99

\* Fisherov egzakti test

vrijeme (PV) značajno bolje regulirano kod bolesnika do 65 godina (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 16). Srčani ( $\chi^2$ -test,  $P < 0,001$ ), plućni ( $\chi^2$ -test,  $P = 0,03$ ) i neurološki ( $\chi^2$ -test,  $P = 0,001$ ) komorbiditet imaju statistički značajno više bolesnici stariji od 65 godina (Tablica 17).

#### ***Povezanost razvoja komplikacija s kliničkim i laboratorijskim pokazateljima***

Komplikacije su uočene kod 105 (81,4 %) bolesnika. Nije pokazana statistički značajna povezanost

komplikacija s komorbiditetom (Tablica 18). Bolesnici s komplikacijama imaju statistički značajno više vrijednosti upalnih pokazatelja – sedimentacije eritrocita (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,03$ ) i CRP-a (Mann-Whitneyjev U test,  $P = 0,007$ ) (Tablica 19). Kod ispitivanih su bolesnika nakon 7. dana bolesti statistički značajno povišeni upalni parametri – sedimentacija eritrocita (Kruskal-Wallisov test,  $P = 0,008$ ) i leukocitoza (Kruskal-Wallisov test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 20).

**Tablica 19.** Laboratorijske vrijednosti u odnosu na prisutnost komplikacija

	Medijan (interkvartilni raspon) prema komplikaciji		p*
	Nije prisutna	Prisutna	
Sedimentacija eritrocita [mm/3,6 ks]	26 (14 – 51)	45 (29,5 – 71)	<b>0,03</b>
Eritrociti [ $\cdot 10^{12}/L$ ]	4,43 (4,2 – 4,7)	4,27 (3,7 – 4,7)	0,20
Hemoglobin [g/L]	128 (115 – 140,3)	127 (110 – 140)	0,79
MCV <sup>†</sup> [fL]	85,05 (82,9 – 88,6)	88,05 (84,6 – 91,1)	0,07
Trombociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	204 (156 – 256,5)	186,5 (139 – 275,5)	0,92
Leukociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	9,4 (6,3 – 13,2)	9,55 (6,6 – 13,9)	0,53
Segmentirani [%]	71 (56,8 – 74)	67 (57 – 75)	0,75
Nesegmentirani [%]	8 (4 – 14)	7 (5 – 12)	0,91
Limfociti [%]	16 (11 – 28,5)	16 (8 – 24,5)	0,59
Monociti [%]	8 (4 – 9)	8 (5 – 10)	0,25
Eozinofili [%]	0 (0 – 1,8)	0 (0 – 1)	0,46
CRP <sup>‡</sup> [mg/L]	49,7 (13,6 – 181,8)	130,9 (59,9 – 213)	<b>0,007</b>
Prokalcitonin [ $\mu g/L$ ]	2,06 (0,1 – 5,3)	0,24 (0,1 – 1,3)	0,69
Glukoza (GUK) [mmol/L]	6,5 (5,6 – 9,6)	6,9 (6 – 8,8)	0,65
Urea [mmol/L]	5,2 (3,9 – 8,8)	7,2 (4,8 – 11)	0,13
Kreatinin [ $\mu mol/L$ ]	77 (63 – 102)	90,5 (70 – 119,3)	0,30
Ukupni bilirubin [ $\mu mol/L$ ]	15 (10,3 – 23,5)	11 (9 – 16)	0,27
Natrij [mmol/L]	137 (134 – 138)	136 (133 – 139)	0,52
Kalij [mmol/L]	4 (3,7 – 4,4)	3,9 (3,6 – 4,3)	0,42
Klor [mmol/L]	101 (97,5 – 105,5)	99 (96 – 103)	0,25
AST <sup>§</sup> [U/L]	34 (20,5 – 54,5)	36,5 (23,5 – 64,3)	0,44
ALT <sup>  </sup> [U/L]	19 (16 – 49,5)	26 (16 – 51)	0,65
GGT <sup>¶</sup> [U/L]	36,5 (17,5 – 61,5)	38,5 (22 – 71,5)	0,30
CK <sup>**</sup> [U/L]	92 (54 – 577,5)	105 (46 – 219)	0,88
LDH <sup>**</sup> [U/L]	288 (216,5 – 374,5)	257 (192,5 – 346,5)	0,72
CK-MB <sup>**</sup> [U/L]	12 (10 – 14)	12 (10 – 18)	0,77
Troponin I [ $\mu g/L$ ]	0,01 (0 – 0,1)	0,01 (0 – 0,1)	0,59
Ukupni proteini [g/L]	55,2 (48,4 – 69,3)	59,3 (53,2 – 63,9)	0,88
Albumini [g/L]	29,35 (22,3 – 38)	30,65 (28,6 – 36,8)	0,73
PV <sup>§§</sup> [1]	0,82 (0,6 – 1,1)	0,77 (0,5 – 1)	0,42
D-dimeri [ $\mu g/L$ FEU]	1858 (965,5 – 6354)	1548 (900,3 – 2732,5)	0,41
Fibrinogen [g/L]	5,5 (4,5 – 8,1)	5,9 (4,4 – 6,9)	0,88
Antitrombin [1]	0,99 (0,8 – 1,1)	0,96 (0,8 – 1,1)	0,80

\* Mann-Whitneyjev U test; † prosječni volumen eritrocita; ‡ C-reaktivni protein; § aspartat-aminotransferaza;

|| alanin-aminotransferaza; ¶ gama-glutamilttransferaza; \*\* kreatin-kinaza; \*\* laktat-dehidrogenaza; \*\* izoenzim kreatin-kinaza;

§§ protrombinsko vrijeme

**Tablica 20.** Laboratorijske vrijednosti u odnosu na dan bolesti pri prijemu

	Medijan (interkvartilni raspon) prema danu bolesti			p*
	1 – 3	4 – 7	više od 7	
Sedimentacija eritrocita [mm/3,6 ks]	38,5 (19,8 – 53)	41 (26 – 59,3)	72 (42 – 84)	<b>0,008</b>
Eritrociti [ $\cdot 10^{12}/L$ ]	4,28 (3,9 – 4,7)	4,36 (3,9 – 4,8)	3,74 (3,2 – 4,4)	<b>0,03</b>
Hemoglobin [g/L]	126,5 (108,8 – 139)	129 (118 – 143)	116 (98 – 137)	0,14
MCV <sup>†</sup> [fL]	86,25 (81,5 – 88,4)	86,95 (83,1 – 91)	88,1 (84,8 – 91,7)	0,14
Trombociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	186,5 (155 – 271)	175 (130,5 – 226,3)	238 (155 – 304,5)	0,10
Leukociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	10,6 (7 – 16,6)	7,8 (6,3 – 10,7)	11,2 (6,4 – 13,5)	<b>0,03</b>
Segmentirani [%]	69 (58 – 74)	67 (55 – 73)	65 (54 – 82)	0,75
Nesegmentirani [%]	8 (4 – 14)	6 (4 – 9,8)	6,5 (5,3 – 12)	0,35
Limfociti [%]	12 (8 – 21)	19 (12,5 – 29,5)	15 (6 – 30)	0,05
Monociti [%]	7 (5 – 10)	8 (5 – 10)	8 (5 – 11)	0,92
Eozinofili [%]	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0,26
CRP <sup>‡</sup> [mg/L]	80,55 (46,1 – 162,2)	161,7 (50,7 – 258,2)	116,75 (73,1 – 177,1)	0,05
Prokalcitonin [ $\mu g/L$ ]	0,28 (0,1 – 4)	0,17 (0,1 – 2,9)	0,44 (0,1 – 103)	0,81
Glukoza (GUK) [mmol/L]	7,35 (6 – 9,7)	6,5 (5,6 – 7,3)	7 (5,5 – 9,2)	0,09
Urea [mmol/L]	7,9 (4,8 – 11,9)	6,3 (4,6 – 9,4)	5,65 (3,2 – 11,2)	0,39
Kreatinin [ $\mu mol/L$ ]	96 (76,5 – 120)	83 (65 – 111)	77,5 (65 – 122,3)	0,25
Ukupni bilirubin [ $\mu mol/L$ ]	11,5 (8,5 – 18,3)	15 (11,3 – 28,8)	10,5 (8,3 – 11,5)	<b>0,04</b>
Natrij [mmol/L]	135 (133 – 138)	136 (133 – 138)	137 (135 – 139)	0,20
Kalij [mmol/L]	4 (3,6 – 4,4)	3,9 (3,6 – 4,4)	3,9 (3,7 – 4,2)	0,92
Klor [mmol/L]	100,5 (96,8 – 105)	97,5 (95,3 – 102,5)	99 (95 – 102,5)	0,35
AST <sup>§</sup> [U/L]	27,5 (20,5 – 49)	37 (22,3 – 65)	44,5 (27,5 – 61)	0,32
ALT <sup>  </sup> [U/L]	24,5 (15,3 – 48,5)	25,5 (15 – 50,8)	29,5 (17,5 – 51,8)	0,68
GGT <sup>¶</sup> [U/L]	34 (22 – 59)	33 (19 – 65)	67 (33,5 – 97,8)	0,05
CK <sup>**</sup> [U/L]	93 (33,8 – 167,5)	121 (68 – 585)	89 (40 – 151,5)	0,06
LDH <sup>**</sup> [U/L]	229 (170,5 – 273)	290 (215,8 – 487,3)	256 (193 – 343,5)	<b>0,04</b>
CK-MB <sup>**</sup> [U/L]	11 (2 – 15)	12,5 (10 – 21,3)	12 (10,5 – 16,5)	0,34
Troponin I [ $\mu g/L$ ]	0,02 (0 – 0,1)	0,01 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,54
Ukupni proteini [g/L]	61 (57,5 – 68,3)	64,1 (51,1 – 69,3)	59,7 (52,1 – 63,2)	0,67
Albumini [g/L]	30,95 (29,2 – 39,6)	29,5 (21,9 – 37,6)	31,25 (28,6 – 32,9)	0,66
PV <sup>§§</sup> [1]	0,76 (0,5 – 1)	0,89 (0,6 – 1)	0,79 (0,6 – 0,9)	0,51
D-dimeri [ $\mu g/L$ FEU]	1232 (672 – 2029,5)	1548 (960,3 – 2586)	1849 (964,3 – 6058,5)	0,21
Fibrinogen [g/L]	5,65 (4,2 – 6,8)	6,1 (4,3 – 8,2)	6 (4,7 – 6,8)	0,58
Antitrombin [1]	0,97 (0,8 – 1,1)	0,96 (0,7 – 1,1)	0,95 (0,8 – 1,1)	0,95

\* Kruskal-Wallisov test; † prosječni volumen eritrocita; ‡ C-reaktivni protein; § aspartat-aminotransferaza; || alanin-aminotransferaza; ¶ gama-glutamilttransferaza; \*\* kreatin-kinaza; \*\* laktat-dehidrogenaza; \*\* izoenzim kreatin-kinaza; §§ protrombinsko vrijeme

**Trajanje liječenja i ishod bolesti**

Medijan duljine liječenja je šest dana (interkvartilnog raspona od 4 do 10 dana), bez statistički značajnih razlika u odnosu na dob, spol, komorbiditet i komplikacije (Tablica 21). Od ukupnog broja bolesnika, njih 10 (7,8 %) imalo je smrtni ishod, statistički

ki značajnije bolesnici stariji od 65 godina (Fisherov egzakti test,  $P = 0,006$ ) te ispitanici koji su imali prisutan srčani komorbiditet (Fisherov egzakti test,  $P = 0,04$ ). Svi su preminuli bolesnici imali kompliciran tijek bolesti, međutim bez značajne razlike u odnosu na bolesnike drugih ishoda (Tablica 22).

**Tablica 21.** Duljina liječenja s obzirom na obilježja bolesnika

	Medijan (interkvartilni raspon) trajanja liječenja u danima	$P^*$
<b>Dob</b>		
do 65 godina	5 (4 – 11)	0,64
više od 65 godina	6 (4 – 10)	
<b>Dan bolesti</b>		
1 – 3 dana	5 (3 – 7)	0,20 <sup>†</sup>
4 – 7 dana	7 (4 – 10)	
više od 7 dana	6 (4 – 11)	
<b>Komorbiditet</b>		
Da	6 (4 – 11)	0,63
Ne	5 (4 – 8)	
<b>Komplikacija</b>		
Da	6 (4 – 11)	0,13
Ne	5 (3 – 8)	

\* Mann-Whitneyjev U test; <sup>†</sup> Kruskal-Wallisov test

**Tablica 22.** Ishod bolesti prema osnovnim obilježjima bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema ishodu			$P^*$
	Poboljšanje ili premještaj	Smrtni ishod	Ukupno	
<b>Dob</b>				
do 65 godina	51 (43)	0	51 (40)	<b>0,006</b>
više od 65 godina	67 (57)	10 (100)	77 (60)	
<b>Dan bolesti</b>				
1 – 3 dana	39 (37)	3 (42)	42 (37)	0,68
4 – 7 dana	48 (45)	2 (29)	50 (44)	
više od 7 dana	19 (18)	2 (29)	21 (19)	
<b>Komorbiditet</b>				
Da	83 (70)	9 (90)	92 (72)	0,28
Ne	35 (30)	1 (10)	36 (28)	
<b>Komplikacija</b>				
Da	94 (79,7)	10 (100)	104 (81,3)	0,21
Ne	24 (20,3)	0	24 (18,8)	
<b>Komorbiditet</b>				
Srčani	50 (42,4)	8 (80)	58 (45,3)	<b>0,04</b>
Plućni	17 (14,4)	1 (10)	18 (14,1)	> 0,99
Neurološki	18 (15,3)	1 (10)	19 (14,8)	> 0,99
Endokrini	8 (6,8)	2 (20)	10 (7,8)	0,18
Onkološki	11 (9,3)	3 (30)	14 (10,9)	0,08

\* Fisherov egzakti test

**Tablica 23.** Predviđanje vjerojatnosti nastanka komplikacija

Prediktori	$\beta^*$	St. pogreška	Wald	P	OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>‡</sup>
Spol (ženski)	1,46	0,49	8,57	0,003	4,3	1,62 – 11,38
CRP <sup>§</sup>	0,007	0,003	7,41	0,007	1,01	1,002 – 1,01
Konstanta	- 0,22	0,41	0,29	0,59		

\* koeficijent regresije; † omjer izgleda; ‡ interval pouzdanosti; § C-reaktivni protein

**Tablica 24.** Predviđanje vjerojatnosti negativnog ishoda

Prediktori	$\beta^*$	St. pogreška	Wald	P	OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>‡</sup>
Dob	0,12	0,05	7,05	0,008	1,13	1,03 – 1,23
Urea	0,12	0,04	6,57	0,01	1,12	1,02 – 1,23
Konstanta	- 13,2	3,9	11,6	< 0,001		

\* koeficijent regresije; † omjer izgleda; ‡ interval pouzdanosti

### Prediktori koji utječu na vjerojatnost pojave komplikacija i negativnog ishoda

Za izvođenje modela predviđanja komplikacija i ishoda primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Kod odabira prediktora korištena je logistička regresija *stepwise*, primijenjen je kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kao kriterij u istraživanju odabrana je granična vrijednost od 0,20. Dva su nezavisna prediktora dala jedinstven statistički značajan doprinos modelu predviđanja pneumonije, i to su ženski spol u odnosu na muškarce i CRP (Hosmer – Lemeshow test,  $P = 0,73$ ). Model je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 19,03$ ,  $P < 0,001$ ) i u cjelini objašnjava između 13,9 % (po Cox & Snell) i 21,4 % (po Nagelkerke) varijance prisutnosti pneumonije i točno klasificira 72,5 % slučajeva (Tablica 23).

Dva su nezavisna prediktora dala jedinstven statistički značajan doprinos modelu predviđanja negativnog ishoda, to su dob i urea (Hosmer-Lemeshow test,  $P = 0,14$ ). Model je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 30,1$ ,  $P < 0,001$ ) i u cjelini objašnjava između 22,2 % (po Cox & Snell) i 50,8 % (po Nagelkerke) varijance negativnog ishoda i točno klasificira 93 % slučajeva (Tablica 24).

Metoda ROC krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog pokazatelja između skupine s obzirom na rizik i negativan ishod, a određuje se temeljem specifičnosti i osjetljivosti.

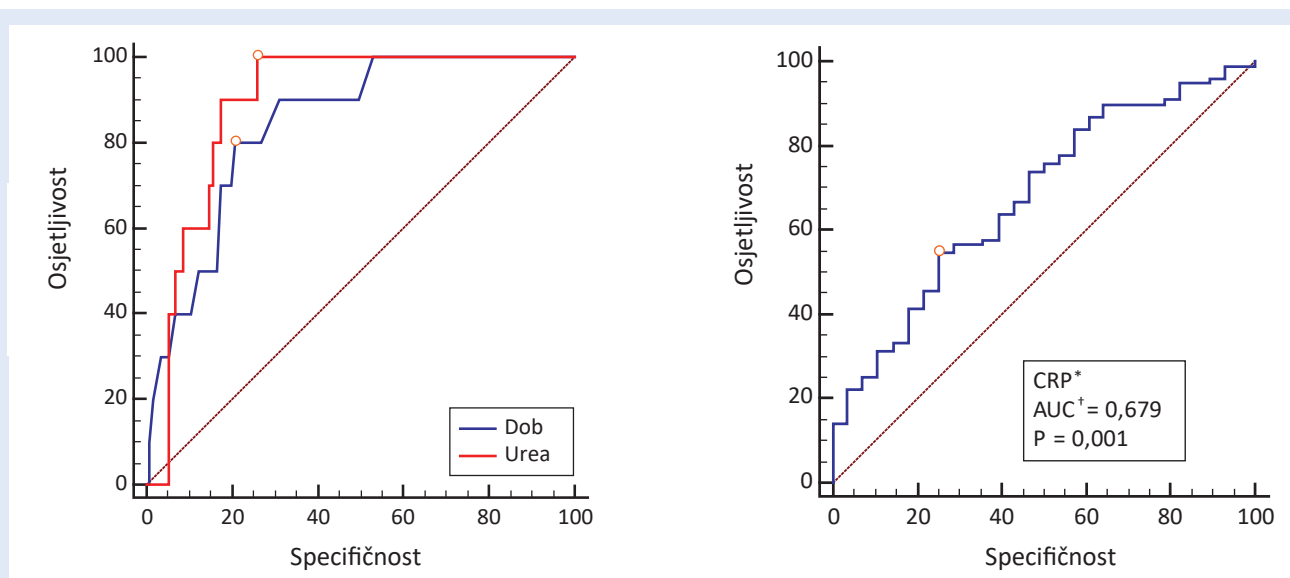
Da bi se procijenila vrijednost pojedinih parametara koji su logističkom regresijom pokazali da značajno pridonose modelu, korištena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju bolesnike s obzirom na prisutnost pneumonije i negativan ishod. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu bolesnika (engl. *cut-off point*) kako bi se stvaranjem ROC krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U ovim podacima, s obzirom na prisutnost pneumonije, CRP možemo prikazati kao dijagnostički pokazatelj uz točku razlučivanja veću od 128,9 mg/L. Negativnom je ishodu nešto jači dijagnostički pokazatelj urea s vrijednosti većom od 9,2 mmol/L te dob veća od 78 godina, iako u dijagnostičkom smislu nema značajne razlike između dobi kao dijagnostičkog pokazatelja i vrijednosti uree ( $P = 0,32$ ) (Tablica 25 i Slika 1).

Tablica 25. Parametri ROC krivulje s obzirom na prisutnost pneumonije i negativnog ishoda

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95 % CI*	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youden indeks	P
<b>Pneumonija</b>							
CRP <sup>†</sup> [mg/L]	0,679	0,59 – 0,76	54,6	75,0	> 128,9	0,30	<b>0,001</b>
<b>Ishod</b>							
Dob [godine]	0,844	0,77 – 0,90	80,0	78,8	> 78	0,59	<b>&lt; 0,001</b>
Urea [mmol/L]	0,890	0,82 – 0,94	100,0	73,9	> 9,2	0,74	<b>&lt; 0,001</b>

\* interval pouzdanosti; † C-reaktivni protein



Slika 1. ROC analiza osjetljivosti i specifičnosti promatranih vrijednosti kod razvoja pneumonije i negativnog ishoda

\* C-reaktivni protein; † površina ispod krivulje

## RASPRAVA

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom influenze na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, u razdoblju od prosinca 2018. do travnja 2019. godine. Promatrane su kliničke, laboratorijske i mikrobiološke karakteristike.

U promatranom je razdoblju hospitalizirano 128 bolesnika s ovom dijagnozom od ukupno 856 bolesnika, što iznosi 15 %. Ovako velik udio hospitaliziranih bolesnika dodatno pokazuje koliko je gripa u vrijeme sezone česta bolest te koliko je potreba za hospitalizacijom oboljelih.

Podjednak je broj hospitaliziranih muškaraca (50,8 %) i žena (49,2 %). Najviše je hospitaliziranih bolesnika u dobi od 76 do 85 godina, a samo

7 % čine mlađi od 30 godina. Ovakvi su podatci sukladni ranije poznatoj činjenici da su stariji bolesnici rizična skupina i da je njihova potreba za hospitalizacijom zbog infekcije gripom povećana<sup>1, 3–6, 10, 12, 13, 36</sup>.

Često je bio prisutan i komorbiditet, kod 71,9 % bolesnika, što ne iznenađuje s obzirom na raspodjelu ispitanika prema dobi. Kardiovaskularni komorbiditet pokazao se kao najčešći, a imalo ga je 45,3 % ispitanika. Slijedili su neurološki (14,8 %), plućni (14,1 %), onkološki (10,9 %) i endokrini komorbiditet (7,8 %). Slične podatke možemo pronaći i u drugim studijama o influenci, primjerice 48,8 % bolesnika od 65 ili više godina bolovalo je od hipertenzije u albanskoj studiji<sup>37</sup>, a između 23,5 % i 60 % bolesnika u talijanskim bolnicama, starijih od 50 godina, imalo je jedan ili više ko-

morbidity prema studiji Trucchija i suradnika<sup>38</sup>. U studiji na inficiranima virusom H1N1 iz 2009. godine pokazan je značajan utjecaj komorbiditeta kao rizičnog čimbenika za hospitalizaciju bolesnika, posebno srčanog i plućnog komorbiditeta<sup>39</sup>. Nadalje, postoje podatci u literaturi koji pojavu komorbiditeta dovode u direktnu vezu sa smrtnim ishodom bolesti<sup>1, 3, 5, 36, 40</sup>.

Podatci, prikupljeni i obrađeni u ovome radu, upućuju na to da bolesnici stariji od 65 godina češće imaju srčane, plućne i neurološke komorbiditete, što se slaže s dosadašnjim spoznajama<sup>36, 41–47</sup>. Opći infektivni znakovi i simptomi, kao karakteristična klinička slika influence, bili su prisutni kod 111 (86,7 %) bolesnika. Najveći dio bolesnika razvio je vrućicu (84,4 %) i opću slabost (73,4 %). Većina je ispitanika imala visoke sustavne upalne parametre, odnosno ubranu sedimentaciju eritrocita i povišen CRP. Ovi podatci govore o sustavnom odgovoru na virus gripe, ali također mogu biti i posljedica bakterijskih komplikacija.

Respiratorne znakove i simptome razvilo je 109 (85,2 %) bolesnika. Najučestaliji je kašalj (75,8 %). Studija iz 2016. godine govori kako je kašalj dobar prediktor za postavljanje sumnje na gripu, tijekom sezone gripe<sup>48</sup>. Kataralni simptomi bili su prisutni samo kod 12,5 % bolesnika što pokazuje da nisu primarni u ovoj bolesti.

Mialgije ili artralgijske imalo je 27,3 % bolesnika. Potrebno je istaknuti kako nalaz miozitisa, koji predstavljaju značajno povišeni enzimi porijeklom iz mišićnog tkiva, nije zamijećen u ovoj skupini bolesnika. Sukladno prethodnom, mialgije kao subjektivan osjećaj boli ne znače nužno i miozitis, nego tijekom infekcije gripom češće predstavljaju sustavni upalni odgovor<sup>1</sup>.

Laktat-dehidrogenaza (LDH) je enzim koji se nalazi u različitim tkivima: skeletnom mišiću, miokardu, jetri, bubrezima, limfnim čvorovima, gušterači, plućima te u leukocitima, eritrocitima i trombocitima<sup>49</sup>. Ako dođe do raspada stanica koje sadrže ovaj enzim, on će se osloboditi u krvnu plazmu. LDH je u ovoj skupini ispitanika bio blago povišen te je medijan iznosio 260 U/L. Budući da virus grupe dovodi do razaranja stanica respiratornog epitela putem nekroze i apoptoze, a aktivan je i sustavni upalni odgovor koji dovodi do smrti i ostalih stanica<sup>1</sup>, više vrijednosti LDH su očekiva-

ne. U kineskoj studiji povišen LDH prediktor je (OR 1,24) negativnog ishoda u hospitaliziranih bolesnika<sup>50</sup>, a prema studiji Uchide i suradnika dobar je pokazatelj raspada stanica zahvaćenih virusom influence<sup>51</sup>.

Gastrointestinalne simptome i znakove (najčešće proljevaste stolice) razvilo je 35,2 % bolesnika, primljenih najčešće 7. dana bolesti ili kasnije. Većina tih bolesnika ranije je bila antimikrobno liječena kod liječnika obiteljske medicine ili u dnevnoj bolnici u Klinici za infektologiju, a ovi simptomi, osim što su dio kliničke slike gripe, također mogu biti nuspojava lijekova<sup>1, 33</sup>.

Značajno je napomenuti kako su 34 (26,6 %) bolesnika imala tahikardiju. Saturacija kisikom bila je ispod 90 % kod 28 (21,9 %) bolesnika. Statistički značajno nižu saturaciju kisikom i hipotenziju imali su bolesnici stariji od 65 godina. Niska saturacija kisikom upućuje na disfunkciju respiratornog sustava te je, uz hipotenziju, značajan pokazatelj težine kliničke slike<sup>1, 44</sup>.

Najveći broj bolesnika, imao je kompliciran tijek bolesti, njih 105 (82 %). Najčešća je bila pneumonija, u 100 (78,1 %) bolesnika. Više izvora navodi kako je pneumonija, pogotovo bakterijska, čest uzrok hospitalizacije, a i smrtnog ishoda među starijim bolesnicima oboljelim od influence<sup>1, 2, 4, 36, 52</sup>.

Rezultati drugih studija upućuju na mogućnost razvoja komplikacija uz prisutnost komorbiditeta<sup>1, 2, 4–6, 53</sup>. Iako razlika nije statistički značajna, 73,1 % bolesnika s komorbiditetom u ovoj studiji imalo je i komplikaciju tijekom bolesti.

Bolesnici koji su razvili neku od komplikacija imaju signifikantno više vrijednosti upalnih pokazatelja – sedimentacije eritrocita i CRP-a (medijan vrijednosti CRP-a iznosi 130,9 mg/L s interkvartilnim rasponom od 59,9 mg/L do 213 mg/L). Ako ovo opažanje usporedimo s multivarijantnom logističkom regresijom i ROC krivuljom, iz kojih je vidljivo da je prediktor razvoja pneumonije CRP s točkom razlučivanja od 128,9 mg/L, možemo reći kako smo iz dvaju aspekata potvrdili CRP kao dobar pokazatelj težine kliničke slike, odnosno s porastom njegove visine možemo očekivati težu kliničku sliku, češće prisutne komplikacije i razvoj pneumonije. Studija Zimmermana i suradnika iz 2010. godine<sup>54</sup>, kao i studija Ingrama i suradnika

iz iste godine<sup>55</sup>, potvrđuju CRP kao važan prognostički faktor ishoda bolesti pri infekciji virusom influenzae.

Duljim trajanjem bolesti, bolesnici su imali više upalne pokazatelje (sedimentacija eritrocita i leukociti) na razini statističke značajnosti, što je sukladno dosadašnjim spoznajama<sup>1, 2, 4, 56</sup>.

U ovoj studiji pozitivnu hemokulturu imalo je 8,6 %, urinokulturu 3,9 %, a obje kulture 2,3 % bolesnika. Svi su ovi bolesnici imali komorbiditet, što je pogodovalo razvoju kompliciranog tijeka bolesti. Dio oboljelih od rezistentnih mikroorganizama (*Klebsiella pneumoniae* ESBL soj, *Acinetobacter baumannii*, vankomicin rezistentni *Enterococcus*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus* i *Escherichia coli* ESBL soj) često je ili duže vrijeme boravio u bolničkim ustanovama, što je navedeno u njihovoj anamnezi. Neki od bolesnika s pozitivnom urinokulturom imali su trajni urinarni kateter. Dokaz rezistentnih izolata opravdava i uporabu antimikrobika rezervne liste (karbapenemi, glikopeptidi, cefalosporini IV generacije).

Analiza biokemijskih i hematoloških parametara pokazala je kako ispitanici stariji od 65 godina imaju statistički značajnu leukocitozu, više vrijednosti uree, bilirubina i troponina u odnosu na mlađe bolesnike. Ovakve laboratorijske nalaze očekujemo u kompliciranijem tijeku bolesti što se, kako je već i ranije napomenuto, javlja u influenci u starijoj životnoj dobi, na što upućuju i drugi istraživači<sup>1, 2, 4, 5, 56</sup>.

Urea se dodatno, izvođenjem multivarijantne logističke regresije i ROC krivulje pokazala kao prediktor smrtnog ishoda s točkom razlučivanja od 9,2 mmol/L. Takav rezultat podupire i studija Farr i suradnika u kojoj je urea veća od 7 mmol/L prognostički faktor smrtnog ishoda pri izvanbolničkoj pneumoniji<sup>57</sup>, a i studije iz 2012. i 2019. godine u kojima je statistički značajno viša urea pokazana u skupini bolesnika koji su preminuli u tijeku infekcije influencom<sup>58, 59</sup>.

Analizirajući urin, bolesnici stariji od 65 godina imali su signifikantno prisutniju nitriuriju, proteiuriju i eritrocituriju, a u sedimentu bakteriuriju i leukocituriju. Nitriti se normalno ne nalaze u urinu, oni nastaju pretvorbom iz nitrata koju obavljaju bakterije sposobne za tu kemijsku reakciju. Stoga nas ranije navedeni podatci upućuju na to

da se kod bolesnika starijih od 65 godina oboljelih od gripe češće razvija uroinfekcija. Patogeneza uroinfekcije bi kod ovih bolesnika mogla biti potpomognuta već oslabljenim imunološkim sustavom zbog infekcije gripom, ali su stariji bolesnici zbog dobi i prisutnih komplicirajućih čimbenika skloniji infekciji urotrakta<sup>1, 2, 4, 44, 56</sup>.

Najveći broj ispitanika bio je hospitaliziran kraće od sedam dana, njih 67 (52,3 %), zatim 7 – 14 dana njih 47 (36,7 %), a više od 14 dana bilo je hospitalizirano samo 11 (8,6 %) bolesnika. Medijan trajanja liječenja iznosio je šest dana, što je u skladu s podacima drugih studija, a prema američkim studijama duljina hospitalizacije iznosila je oko pet dana<sup>60</sup>, međutim pri njihovom istraživanju promatrana je samo dob bolesnika, a drugi otežavajući faktori, kao što su komplikacije i komorbiditet nisu uzeti u obzir.

Preminulo je 10 (7,8 %) bolesnika, slična stopa smrtnosti (11 %) bila je u studiji Louie i suradnika iz 2009.<sup>61</sup>, kao i u studiji iz Kanade (3 – 5 %)<sup>62</sup>. Smrtni ishod statistički je značajno povezan s dobi (skupina iznad 65 godina), a takvi su i rezultati drugih istraživača<sup>59, 63</sup>. Prema velikoj globalnoj studiji o smrtnosti povezanoj s gripom, gripa je odgovorna za oko 2 % ukupnih smrti respiratornih uzroka 2019. godine, od svih smrtnih ishoda njih 67 % bilo je kod osoba starijih od 65 godina<sup>64</sup>. Svi preminuli bolesnici imali su i neku od komplikacija, ali nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na prisustvo komplikacije između njih i preživjelih bolesnika. Dob ispitanika veća od 65 godina prema multivarijantnoj logističkoj regresiji pokazuje 1,13 puta veću mogućnost za smrtni ishod od one u mlađih osoba. Prema ROC krivulji dob ispitanika također je prediktivna za smrtni ishod s točkom razlučivanja od 78 godina, konkretno taj podatak upućuje da dob iznad 78 godina u bolesnika s gripom znači veću mogućnost smrtnog ishoda i takvim bolesnicima treba pristupiti s dodatnim oprezom. U već ranije spomenutoj studiji Serino Barbose i suradnika iz 2019. godine, multivarijantna logistička regresija pokazuje veću mogućnost (OR = 1,03) za smrtni ishod u starijih bolesnika<sup>59</sup>. Studija autora Kaya i suradnika također je povezala stariju životnu dob i smrtni ishod u oboljelih od influenzae<sup>58</sup>.



## ZAKLJUČCI

Provedenim istraživanjem pokazano je kako je starija životna dob povezana s težim oblikom kliničke slike gripe i kompliciranim tijekom bolesti. Kao prediktor negativnog ishoda korisnom se pokazala urea s vrijednosti većom od 9,2 mmol/L te dob veća od 78 godina, a kao prediktori prisutnosti pneumonije ženski spol i CRP uz točku razlučivanja veću od 128,9 mg/L.

Komplikacije su općenito češće u bolesnika s duljim kliničkim tijekom bolesti i višim vrijednostima upalnih pokazatelja pri prijemu na bolničko liječenje.

Rezultati provedenog istraživanja upućuju na nedvojbeno težinu kliničke slike, razinu laboratorijskih poremećaja, pojavu komplikacija te utjecaj dobi i komorbiditeta u bolesnika s gripom. Za definiranje specifičnih ranih prediktora težine kliničke slike, u svrhu pravovremenog i učinkovitog liječenja te povoljnijeg ishoda bolesti, potrebno je daljnje sustavno praćenje bolesnika i prospektivne studije.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders, 2015.
- Mihaljević F, Schönwald S. Specijalna klinička infektologija. 8<sup>th</sup> Edition. Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
- Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390:697-708.
- Begovac J, Bozinović D, Lisic M, Barsic B, Schönwald S. Infektologija. 11<sup>th</sup> Edition. Zagreb: Profil international, 2006.
- Kuzman I. Influenza: klinička slika bolesti i komplikacije. *Medicus* 2011;20:25-30.
- Puljiz I, Kuzman I. Gripa uvijek aktualna bolest. *Medicus* 2005;14:137-46.
- Yang L, Chan KH, Suen LK, Chan KP, Wang X, Cao P et al. Age-specific epidemic waves of influenza and respiratory syncytial virus in a subtropical city. *Sci rep* 2015;5:10390.
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *Jama* 2010;303:1517-25.
- Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis* 2011;52:301-12.
- Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, Piedra PA, Clover RD, Couch RB. Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1: comparison to age-specific infection rates, 1978-1989. *AJE* 1991;133:296-304.
- James WE, Badger GF, Dingle JH. A study of illness in a group of Cleveland families. XIX. The epidemiology of the acquisition of group A streptococci and of associated illnesses. *N Engl J Med* 1960;262:687-94.
- Bissel SJ, Carter CE, Wang G, Johnson SK, Lashua LP, Kelvin AA et al. Age-Related Pathology Associated with H1N1 A/California/07/2009 Influenza Virus Infection. *AJE* 2019;189:2389-99.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, c2021-2023 [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/>.
- Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol* 2015;185:1528-36.
- Monto AS, Ross HW. The Tecumseh study of respiratory illness. X. Relation of acute infections to smoking, lung function and chronic symptoms. *Am J Epid* 1978;107:57-64.
- Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997;11:363-5.
- Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976;57:255-8.
- Rubin E, De la Rubia L, Pascual A, Dominguez J, Flores C. Benign acute myositis associated with H1N1 influenza A virus infection. *Eur J Pediatr* 2010;169:1159-61.
- Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:473-94.
- Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Acta Med Scand* 1980;207:27-30.
- Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008;130:304-9.
- Ocal Demir S, Atici S, Kepenekli Kadayifci E, Akkoc G, Yakut N, Incekoy Girgin F et al. Influenza A (H1N1)-associated severe complications; hemolytic uremic syndrome, myocarditis, acute necrotizing encephalopathy. *J Infect Dev Ctries* 2019;13:83-6.
- Bayer WH. Influenza B encephalitis. *West J Med* 1987;147:466.
- Edelen JS, Bender TR, Chin TD. Encephalopathy and pericarditis during an outbreak of influenza. *Am J Epid* 1974;100:79-84.
- Mungaomklang A, Chomcheoy J, Wacharapluesadee S, Joyjinda Y, Jittmittraphap A, Rodpan A et al. Influenza Virus-Associated Fatal Acute Necrotizing Encephalopathy: Role of Nonpermissive Viral Infection? *Clin Med Insights Case Rep* 2016;9:99-102.
- Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, Seiser A, Godl I, Djamshidian S, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:567-74.
- Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS one* 2007;2:344.

28. Yamana M, Kuwahara M, Fukumoto Y, Yoshikawa K, Takada K, Kusunoki S. Guillain-Barre syndrome and related diseases after influenza virus infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:575.
29. Noor A, Gradidge E. A Case of Reye Syndrome Caused by Influenza A Virus. *Ochsner J* 2018;18:425-7.
30. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000;31:1166-9.
31. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243-7.
32. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:2116-22.
33. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology*. 14<sup>th</sup> Edition. USA: McGraw-Hill Companies, 2018.
34. Houser K, Subbarao K. Influenza vaccines: challenges and solutions. *Cell host & microbe* 2015;17:295-300.
35. Poudel S, Shehadeh F, Zacharioudakis IM, Tansarli GS, Zervou FN, Kalligeros M et al. The Effect of Influenza Vaccination on Mortality and Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:159.
36. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care* 2019;50:59-65.
37. Gutierrez-Gonzalez E, Cantero-Escribano JM, Redondo-Bravo L, San Juan-Sanz I, Robustillo-Rodela A, Cendejas-Bueno E et al. Effect of vaccination, comorbidities and age on mortality and severe disease associated with influenza during the season 2016-2017 in a Spanish tertiary hospital. *J Infect Public Health* 2019;12:486-91.
38. Trucchi C, Paganino C, Orsi A, Amicizia D, Tisa V, Piazza MF et al. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults  $\geq 50$  years-old. *BMC Health Serv Res* 2019;19:585.
39. Lenzi L, Mello AM, Silva LR, Grochocki MH, Pontarolo R. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization. *J Bras Pneumol* 2012;38:57-65.
40. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S et al. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit Care Med* 2020;48:451-8.
41. Bertel O, Buhler FR, Kiowski W, Lutold BE. Decreased Beta-adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure, and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. *Hypertens* 1980;2:130-8.
42. Bruno RM, Duranti E, Ippolito C, Segnani C, Bernardini N, Di Candio G et al. Different Impact of Essential Hypertension on Structural and Functional Age-Related Vascular Changes. *Hypertens* 2017;69:71-8.
43. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1392-400.
44. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 20<sup>th</sup> Edition. USA: McGraw-Hill, 2018.
45. Ntaios G, Lip GYH, Vemmos K, Koroboki E, Manios E, Vemmos A et al. Age- and sex-specific analysis of patients with embolic stroke of undetermined source. *Neurology* 2017;89:532-9.
46. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet* 2018;391:1706-17.
47. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertens* 1989;13: 870-7.
48. Lam PP, Coleman BL, Green K, Powis J, Richardson D, Katz K et al. Predictors of influenza among older adults in the emergency department. *BMC Infect Dis* 2016;16:615.
49. Topić E, Primorac D, Janković S, Štefanović M. *Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi*. 2<sup>nd</sup> Edition. Zagreb: Medicinska naklada, 2018.
50. Xi X, Xu Y, Jiang L, Li A, Duan J, Du B et al. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis* 2010;10:256.
51. Uchide N, Ohshima K, Bessho T, Toyoda H. Lactate dehydrogenase leakage as a marker for apoptotic cell degradation induced by influenza virus infection in human fetal membrane cells. *Intervirology* 2009;52: 164-73.
52. Fatenkov OV, Kuzmina TM, Rubanenko OA, Svetlova GN, Djubailo AV. [Community acquired bacterial pneumonia and comorbidity in elderly patients]. *Adv Gerontol* 2017;30:394-7.
53. Gallone MS, Infantino V, Ferorelli D, Stefanizzi P, De Nitto S, Tafuri S. Vaccination coverage in patients affected by chronic diseases: A 2014 cross-sectional study among subjects hospitalized at Bari Policlinico General Hospital. *Am J Infect Control* 2018;46:9-11.
54. Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D et al. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infect Dis* 2010;10:288.
55. Ingram PR, Inglis T, Moxon D, Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med* 2010;36:528-32.
56. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4<sup>th</sup> Edition. Zagreb: Medicinska naklada, 2008.
57. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
58. Kaya S, Yilmaz G, Arslan M, Oztuna F, Ozlu T, Koksali I. Predictive factors for fatality in pandemic influenza A (H1N1) virus infected patients. *Saudi Med J* 2012;33: 146-51.
59. Serino Barbosa M, Caldas J, Melo N, Ferreira A, Garcia D, Lourenço P. Predictors of in-hospital mortality in influenza infection. *Eur Respir J* 2019;54:4538.
60. Aggarwal S, Kumar S, Topaloglu O. Trends in Hospitalization Length of Stay, Seasonality and Costs in Patients with Influenza Infection: Analysis of US National In-Patient Data for 2015 Using ICD-9 and ICD-10 Diagnoses. *Value Health* 2018;21:154-5.

61. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *Jama* 2009;302:1896-902.
62. Li M, Bolker BM, Dushoff J, Ma J, Earn DJD. Patterns of seasonal and pandemic influenza-associated health care and mortality in Ontario, Canada. *BMC Public Health* 2019;19:1237.
63. Wu P, Presanis AM, Bond HS, Lau EHY, Fang VJ, Cowling BJ. A joint analysis of influenza-associated hospitalizations and mortality in Hong Kong, 1998-2013. *Sci Rep* 2017;7:929.
64. Paget J, Spreeuwenberg P, Charu V, Taylor RJ, Iuliano AD, Bresee J et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health* 2019;9:020421.