KARAKTERISTIKE OBOLJELIH OD GRIPE HOSPITALIZOVANIH U KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI UNIVERZITetskOG KLINIČKOG CENTRA REPUBLIKE SRPSKE U PERIODU OD 01.01. DO 31.03.2019.GODINE

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INFLUENZA HOSPITALIZED IN AN INFECTIOUS
DISEASES CLINIC UNIVERSITY CLINICAL CENTRE OF THE REPUBLIC OF SRPSKA IN THE
PERIOD FROM JANUARY 1 THROUGH MARCH 31, 2019.

Snežana Ritan, Tatjana Roganović, Antonija Verhaz, Dragan Kasapović, Milan Petrović,
Vesna Kapetanović

Sažetak: Retrospektivno su analizirane karakteristike 181 oboljelog od gripe hospitalizovanih u Klinici za infektivne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u periodu od 01.01. do 31.03.2019.godine. Prosječna životna dob je 55 godina, većina pacijenata je bila iz Banjaluke. Jedan pacijent je bio vakcinisan protiv sezonskog gripa, a 108 je bolovalo od hronične bolesti. Većina pacijenata je imalo povišenu tjelesnu temperaturu i kašalj, znatan broj mijalgije i glavobolju, a gastrointestinalne i neurološke simptome je imao manji broj pacijenata. Uglavnom su hospitalizovani pacijenti sa komplikacijama u smislu virusne ili bakterijske pneumonije (radiološki verifikovanu pneumoniju je imalo 115 pacijenata) i pacijenti sa neurološkom simptomatologijom. Potvrdili smo influenzu PCR-om kod 78 pacijenta. Oskigenoterapiju je zahtijevalo 59, a mehaničku ventilaciju devet pacijenata. Respiratorno insuficijentni pacijenti koji na oksigenoterapiju putem maske za lice ili nazalnog katetera nisu reagovali poboljšanjem saturacije hemoglobina kiseonikom, odmah su iz prijemne ambulate Klinike za infektivne bolesti upućivani u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane (KIM), a devet pacijenata je po prijemu premješteno u KIM zbog razvoja akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS-a). Većina pacijenata je liječena antibiotikom (179), dok je antivirusnom liječeno 76 pacijenata (zbog nedostatka antivirusne terapije, a određen broj se javio značajno kasnije od preporučenog vremena za ordiniranje antivirusne terapije i to zbog komplikacija u vidu bakterijske pneumonije). Od 181 pacijenta ozdravilo je 169, a bilo je 12 smrtnih ishoda.

Ključne riječi: gripa, pneumonija, respiratorna insuficijencija

Uvod

Gripa je glavni izvor morbiditeta i mortaliteta širom svijeta od svog otkrića u šesnaestom vijeku (1). Virusi gripa obuhvataju veliku i veoma raznovrsnu grupu virusa koji pripadaju porodici Ortomiksovirida (2) koja obično sadrži jednolančanu RNK (3). U 2009. godini H1N1 soj virusa influence A (poznatiji kao svinjski grip) je bio odgovoran za globalnu pandemiju (4). Virus influence ulazi u ljudski organizam ili preko kontakta kože sa kontaminiranom površinom, sa membranom aerosoli koji sadrže virus ili inhalacijom virusa u vazduhu čestice (6). Nakon ulaska virus se veže za epitelne ćelije respiratornog

sistema, ometa sintezu proteina domaćina i indukuje replikaciju virona nakon čega slijedi smrt ćelije domaćina (7). Većina pacijenata inficiranih sojem H1N1 virusa influence A pokazuje blage kliničke manifestacije uključujući kašalj, groznicu, glavobolju i slabost; simptomi se obično saniraju u roku od 7-10 dana zbog imunog odgovora domaćina na infekciju (7). Međutim, mali broj inficiranih pacijenata razvija teške komplikacije, uključujući i plućne i kardiovaskularne kao što su upala pluća i miokarditis sa produženom hospitalizacijom i/ili smrt (7). Nakon infekcije epitelnih ćelija sa sojem H1N1, regrutuju se različiti faktori vezani za imunitet da posreduje u sintezi i sekreciji humanog tipa I i tipa III interferona i niza proinflamatornih citokina kao što su interleukini (IL6, IL1-beta),

tumor faktor nekroze (TNF)- alfa (8). Značajno povećanje ovih citokina (tzv. citokinska oluja) u H5N1 gripi je bilo povezano sa teškim tkivnim i organskim oštećenjima kod inficiranih osoba i vjerovatnoćom za razvoj niza komplikacija bolesti (9).

Metode

Istraživanje je retrospektivno-prospektivno i obuhvata 181 ispitanika oboljelog od gripe hospitalizovanih u Klinici za infektivne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u periodu od 01.01. do 31.03.2019. godine. Za analizu su korišteni: SPSS 16.0 for Windows; MS Office Word 2007, MS Office Excel 2007.

Ukupno smo analizirali 34 parametra od značaja: pol; dob; mjesto stanovanja; socioepidemiološku anamnezu; vakcinalni status; postojanje hronične bolesti; prisustvo pojedinih simptoma: povišena tjelesna temperatura, glavobolja, grlobolja, mijalgije, kašalj, povraćanje, proliv, neurološka simptomatologija; vrijednosti saturacije hemoglobina O₂ na prijemu; vrijednosti laboratorijskih parametara: leukocita, neutrofila, limfocita, trombocita, serumskih aminotransferaza (aspartat aminotransferaze -AST, alanin aminotransferaze- ALT), laktat dehidrogenaze (LDH), kreatin-kinaze (CK), C-reaktivnog proteina (CRP), D-dimera; nalaze radioloških pretraga: rendgenske snimke pluća (RTG) i kompjuterizovane tomografije grudnog koša (KT grudnog koša); rezultate PCR na influenzu A (odnosno na H1N1); prisustvo plućne embolije; potrebu za oksigenoterapijom i mehaničkom ventilacijom; upotrebu specifične antibiotske i antivirusne terapije i ishod.

Od ukupnog broja oboljelih bila su 94 (52%) muškarca i 87 (48%) žena. Prosječna dob oboljelih je bila 55 godina (najstariji pacijent je imao 89 godina, a najmlađi 2 godine).

Većina oboljelih je bila iz Banjaluke, njih 127 (odnosno 70%). Ostali pacijenti su bili iz Laktaša (13), Prnjavora (11), Gradiške (5), Kneževa (4), Čelince (3), Srbca (3), Kotor Varoši (3), Šipova (2), Dervente (1), Gornjeg Ribnika (1), Kozarske Dubice (1), Kostajnice (1), Ljubinja (1), Modriče (1), Mrkonjić Grada (1), Prijedora (1), Ribnika (1).

Dijagnoza bolesti je postavljena na osnovu anamnestičkih podataka, kliničke slike i toka

bolesti, laboratorijskih i radioloških analiza, a potvrđivana je PCR-om (uglavnom je uziman bris nazofarinksa na influenzu koji se slao u Institut za javno zdravstvo Republike Srpske ili u Zavod za mikrobiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske).

Cilj rada

Cilj rada je bio da se prikazom karakteristika velikog broja hospitalizovanih oboljelih od gripe, ukaže na značaj ovog oboljenja, zbog velike kontagioznosti, te uticaj ranog postavljanja dijagnoze i ordiniranja adekvatne terapije na ishod infekcije.

Rezultati

Pozitivnu socioepidemiološku anamnezu je navelo njih 71 (39%), a negativnu ili nepoznatu 110 pacijenata (61%). Samo jedan pacijent je bio vakcinisan protiv sezonske gripe i kod njega smo PCR-om dokazali RNK virusa influence A. Svi ostali pacijenti nisu bili vakcinisani ili je vakcinalni status nepoznat. Od ukupnog broja oboljelih 108 pacijenata (60%) je bolovao od neke hronične bolesti (kardiološke 57; endokrinološke 24; neurološke 14; pulmološke 8; reumatološke 8; hematološke 6; nefrološke 6; infektološke 4 – 2 HBV, 2 HCV; onkološke 3; psihijatrijske 3; urološke 3; gastroenterološke 2; dermatološke 2). Većina pacijenata je imala povišenu tjelesnu temperaturu (njih 169, odnosno 93%) i kašalj (143 pacijenta odnosno 79%). Mijalgije su imale 53 pacijenta (29%), a glavobolju njih 33 (18%). Povraćanje je bilo prisutno kod 24 pacijenta (13%), proliv kod njih 22 (12%), neurološka simptomatologija kod 19 (10%), a grlobolja kod samo 3 pacijenta (2%).

Minimalna saturacija hemoglobina O₂ na prijemu kod naše grupe pacijenata se kretala u rasponu od 68% do 99%, prosječna vrijednost oko 92%. Prosječna vrijednost leukocita je iznosila $8 \times 10^9/l$ (max 27, min 1); neutrofila 67% (max 95, min 4), limfocita 22% (max 81, min 3); trombocita $210 \times 10^9/l$ (max 894, min 8). Prosječna vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) je 210 (max 383, min 6) U/L; alanin aminotransferaze (ALT) 47 (max 386, min 6) U/L; laktat dehidrogenaze (LDH) 360 (max 2222, min 123) U/L; kreatin kinaze (CK) 1232 (max 24589, min 19) U/L; C reaktivnog proteina (CRP)

105 (max 468, min 1) mg/L; D-dimer 13 (max 113, min 0,23) mg/L. Većina pacijenata (njih 115, odnosno 64%) je na rendgenskoj snimci pluća imala radiološki supstrat u vidu virusne ili bakterijske, a najčešće mješane pneumonije. Patološki nalaz na KT grudnog koša je imalo 12 pacijenata (7%). Kod 78 pacijenata smo PCR-om izolovali RNK virusa influenze A, a kod njih 20 je dokazan H1N1. Rezultat PCR-a je bio negativan kod onih kod kojih je uzorak uzet „kasno“, a u periodu sa velikim brojem oboljelih testirali smo samo pacijente sa „teškim“ formama bolesti. Plućna embolija se razvila kod četiri pacijenta (2%). Oksigenoterapiju je zahtijevalo 59 pacijenata (33%), a mehaničku ventilaciju njih devet (5%). Antibiotik je liječeno 179 (99%), a antivirusnom terapijom 76 (42%). Ozdravilo je 169 pacijenata (93%), a smrtni ishod je nastupio kod 12 pacijenata (7%).

Diskusija

Krajem marta i početkom aprila 2009. godine u Meksiku je otkrivena pojava infekcije virusom gripe A H1N1, a naknadni slučajevi zabilježeni su i u mnogim drugim zemljama, uključujući SAD (10,11). U junu 2009. godine Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) podigla je nivo upozorenja na pandemiju na najviši nivo, faza 6, što ukazuje na široko rasprostranjeno zajedničko prenošenje na najmanje dva kontinenta (12). Pandemija je proglašena završenom u avgustu 2010. godine (13). U našoj zemlji je u navedenom periodu takođe zabilježen značajan broj oboljelih, koji su zbrinuti ambulantno (primarna zdravstvena zaštita, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske) ili bolnički (Klinika za infektivne bolesti, Klinika za plućne bolesti, Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane- KIM,...) u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske. Od tada je svake godine bilježen određen broj oboljelih, a u sezoni 2018/2019.godine, koja još uvijek traje, taj broj je značajno veći. Mi smo ovim radom analizirali karakteristike hospitalizovanih oboljelih od gripe samo u periodu od 01.01. do 31.03.2019.godine, iako se i u trenutku objave ovog rada još uvijek bilježe hospitalizacije određenog broja oboljelih od gripe. Oboljeli su uglavnom bili iz Banjaluke. Iako znamo da je izvor infekcije čovjek obolio od gripe velika većina oboljelih, njih 110 odnosno oko 61% je navelo

negativnu ili nepoznatu socioepidemiološku anamnezu. To samo ukazuje na činjenicu velike kontagioznosti virusa influenze i brzog širenja, te masovnosti pojave oboljenja. Velike količine virusa influenze često su prisutne u respiratornim sekretima inficiranih osoba. Kao rezultat toga, infekcija se može prenijeti kihanjem i kašljanjem i smatra se da je riječ o velikim kapljicama (> 5 mikrona) (14,15) i aerosolima malih čestica (16-20). Infekcija preko velikih kapljica čestica zahtijeva bliski kontakt sa zaraženim pojedincem, budući da velike čestice ne ostaju suspendovane u vazduhu i putuju samo na kratke udaljenosti (približno 6 stopa) (21), dok aerosoli malih čestica mogu putovati na veće udaljenosti. Studija je pokazala da je takođe moguće prenijeti gripu malim aerosolima koji se ispuštaju u vazduh tokom disanja (20). U ovoj studiji, 355 odraslih osoba sa akutnim respiratornim bolestima je testirano na gripu; gripa je potvrđena u 142 slučaja. Kihanje i kašljanje nisu bili potrebni za infektivno stvaranje aerosola. Kontakt s površinama koje su kontaminirane respiratornim kapljicama je još jedan potencijalni izvor prenosa i pokazalo se da sadrži i infektivni virus. Iako se pretpostavlja da je respiratorni sistem primarno mjesto za dobivanje infekcije, jedna studija navodi da se može pojaviti transokularni ulazak virusa influenze (22). Naš jedan vakcinisani pacijent koji se takođe liječi pod nadzorom kardiologa, imao je srednje tešku kliničku formu bolesti, radiološki nalaz na plućima je bio uredan, a u laboratorijskim nalazima je imao povišen CRP 170, na prijemu i tokom hospitalizacije uredne saturacije hemoglobina O₂ na periferiji i bez potrebe za oksigenoterapijom i iako nije liječen antivirusnom terapijom potpuno se oporavio. Hroničnu bolest od ranije je imalo 108 naših pacijenata (60%). Većina je imala kardiološke, endokrinološke i neurološke hronične bolesti. Liječili smo i jednu trudnicu, u trećem trimestru trudnoće, koja se potpuno oporavila. Pojedinci sa određenim medicinskim stanjima, oni u ekstremnim godinama (stariji ili mlađi) i trudnice imaju povećani rizik za komplikacije gripe. Komplikacije se takođe mogu pojaviti u bolesnika bez poznatih faktora rizika. U studiji koja je poredila odrasle osobe hospitalizovane sa pandemičnom H1N1 influencom A i hospitalizovane sa sezonskom influencom, postojao je sličan rizik za mnoge komplikacije povezane sa influencom, uključujući

pogoršanja astme ili hronične opstruktivne plućne bolesti, većinu kardiovaskularnih i neuroloških komplikacija i mišićnoskeletne, cerebrovaskularne i endokrine komplikacije (23). Što se neurološke simptomatologije tiče, pacijenti su hospitalizovani zbog sumnje na neuroinfekciju (encefalitis, koji je kod određenog broja i potvrđen), ali smo tokom navedenog perioda dijagnostikovali i značajan broj pacijenata sa encefalopatijom u sklopu influence. Akutna nekrotizirajuća encefalopatija (ANE) je rijedak i težak oblik encefalopatije H1N1 (26-31). Karakteriše se brzim pogoršanjem poremećaja svijesti u vezi sa febrilnom bolesti i povišenim vrijednostima serumskih aminotransferaza, uz normalan amonijak, odsustvo pleocitoze cerebrospinalne tečnosti, simetrične multifokalne cerebralne lezije i isključivanje drugih mogućih uzroka za takve kliničke manifestacije (26,30). Incidencija je nepoznata, međutim, zabilježen je sve veći broj slučajeva, posebno u Evropi (31-33). U laboratorijskim nalazima prosječna vrijednost leukocita i trombocita je bila u referentnim vrijednostima, iako se dobro zna da su za gripu karakteristične leukopenija i trombocitopenija, a ponekad čak i pancitopenija. Sniženi limfociti su jasno rezultat povećanja broja neutrofila. I neutrofilija (kao dio reakcije akutne faze) i limfopenija su dobro dokumentovane u virusnoj pneumoniji kod ljudi (24). Prosječne vrijednosti serumskih aminotransferaza su bile očekivano povišene, ali nije dokazano da imaju značaja kao prediktori lošeg ishoda, jer su prosječne vrijednosti kod pacijenta sa smrtnim ishodom AST/ALT bile 65/59. Povišene vrijednosti LDH su kroz literaturu dokazane kao prediktori razvoja ARDS-a i lošeg ishoda, ali u našoj grupi pacijenata prosječna vrijednost kod pacijenata sa letalnim ishodom je bila 345, a max vrijednost 2222 je zabilježena kod pacijentkinje koja je ozdravila. Povišena vrijednost CK je povezana sa lošijim ishodom i kod pacijenata sa letalnim ishodom je prosječno iznosila 7882, a max vrijednost je bila 24589 kod pacijenta starog 40 godina koji je imao tešku formu bolesti uz razvoj ARDS zbog čega je kratkotrajno premješten na liječenje u KIM gdje je bio na NIV-u (neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji). Posebno virusne infekcije imaju prepoznatljivu povezanost sa širokim spektrom mišićnih poremećaja, od akutne nespecifične mialgije do teškog miozitisa i rabdomiolize. Izvještaj Tanake i sar. (25)

identifikovali su virus gripa kao uzročnika u gotovo 33% poznatih rabdomioliza izazvanih virusima. Vrijednosti CRP-a su bile očekivano povišene kod naše grupe pacijenata, jer su hospitalizovani oni sa težim kliničkim formama gripe. Prijavljeno je značajno povećanje nivoa CRP-a kod pacijenata sa H1N1 i u teškim slučajevima infekcije (34). Kod svih ispitanika vrijednosti D-dimera su prosječno iznosile 13 (max 113, min 0,23) mg/L. Vrijednosti D-dimera koreliraju sa težinom kliničke slike i mogu biti prediktor lošeg ishoda. Naravno da patološki radiološki nalaz na rendgenskoj snimci pluća korelira sa težinom kliničke slike i prognozom. U našoj grupi njih 115, odnosno 64% je imalo pneumoniju. Međutim, zabilježena su i dva smrtna slučaja kod pacijenta koji su imali uredan nalaz RTG pluća. U opservacijskoj studiji odraslih hospitalizovanih zbog pandemijske infekcije H1N1 u 13 bolnica u Španiji, 234 od 543 pacijenata koji su podvrgnuti radiografiji grudnog koša (43%) imali su upalu pluća (35). Od 210 pacijenata koji su imali učinjene mikrobiološke analize, 174 (83%) je imalo pneumoniju primarnog virusa influence, njih 36 (17%) je imalo istovremenu ili sekundarnu bakterijsku pneumoniju. Pacijenti sa upalom pluća su imali duži boravak u bolnici, češći boravak u jedinicama pouintenzivne i intenzivne njege, češću potrebu za mehaničkom ventilacijom, veće stope razvoja šoka i češću smrtnost. Slični rezultati zabilježeni su u studiji iz Sjedinjenih Američkih Država (36). Respiratorno insuficijentni pacijenti koji na oksigenoterapiju putem maske za lice ili nazalnog katetera nisu reagovali poboljšanjem saturacije hemoglobina kiseonikom, odmah su iz prijemne ambulate Klinike za infektivne bolesti upućivani u KIM, a 9 pacijenata je po prijemu premješteno u KIM zbog razvoja akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS-a).

Saturacija O₂ na prijemu se može uzeti kao prediktor težine kliničke slike, ali ne uvijek, s obzirom da su zabilježeni smrtni ishodi i kod pacijenata kod kojih se saturacija hemoglobina O₂ na prijemu kretala i 99%. Tako smo u našoj grupi pacijenata zabilježili razvoj respiratorne insuficijencije tokom boravka u Klinici za infektivne bolesti i smrtni ishod kod pacijenta sa najnižom saturacijom hemoglobina O₂ na prijemu 77%, ali i kod pacijenta koji je imao saturaciju hemoglobina O₂ na prijemu 99%. Antibiotikom je liječeno 179 (99%) pacijenata, a antivirusnom

terapijom 76 (42%). Mali broj je liječenih antivirusnom terapijom, prevashodno zbog nedostatka antivirusne terapije, a određen broj se javio značajno kasnije od preporučenog vremena za ordiniranje antivirusne terapije i to zbog komplikacija u vidu bakterijske pneumonije. Ozdravilo je 169 pacijenata (93%), a smrtni ishod je nastupio kod 12 pacijenata (7%). Od 12 pacijenata koji su završili letalno šest nije primalo antivirusnu terapiju, a pet jeste. Čak 11 pacijenta sa smrtnim ishodom je bolovalo od neke hronične bolesti, a samo jedan pacijent koji je umro, star 66 godina, nije bolovao od hronične bolesti. Jedna pacijentkinja koja je umrla je bila splenektomirana i uzrok smrti je sepsa. Prosječna dob pacijenta koji su letalno završili je bila 71 godinu (najstariji pacijent je imao 84, a najmlađi 53 godine i bolovao je od hematološke bolesti).

Zaključci

Gripa je visoko kontagiozno oboljenje, udruženo sa značajnim rizikom od smrtnog ishoda, posebno kod pacijenta koji boluju od hroničnih bolesti, a činjenica da je samo jedan pacijent bio vakcinisan ukazuje na potrebu za vakcinacijom protiv sezonskog gripa, posebno ovih pacijenata. Anamnestički podaci, klinička simptomatologija, laboratorijski parametri i radiološki nalazi, mogu kliničara usmjeriti ka postavljanju dijagnoze gripe do prispjeca mikrobioloških nalaza, ali i bez urađenih istih. Prepoznavanje komplikacija, hospitalizacija teško oboljelih i rano uključivanje adekvatne terapije mogu značajno uticati na ishod bolesti i smanjenje mortaliteta. Ono što je posebno važno je i napomenuti da osim infektologa, epidemiologa, pulmologa, ljekara-intenzivista u toku povećanog priliva oboljelih od gripe adekvatnu zdravstvenu pomoć su dužni da pruže i svi ostali zdravstveni radnici i neophodan je brz odgovor zdravstvenog sistema jedne zemlje i saradnja svih zdravstvenih profesionalaca na najvišem nivou.

Literatura

1. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390(10095):687–708.
2. Blud A. Influenza virus. *Transfus Med Hemother*. 2009;36(1):32–9.
3. Rossman J, Lamb R. Influenza virus assembly and budding. *Virology*. 2011;411:229–4. Dawood F, Iuliano A, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687–95.
4. Canadian Institute for Health Information. The impact of the H1N1 pandemic on Canadian hospitals. 2010. https://secure.cihi.ca/free_products/H1N1_AIB_final_EN.pdf. Accessed 2018.
5. World Health Organization. Seasonal influenza and influenza A(H1N1). http://www.who.int/ith/diseases/si_iAh1n1/en/. 2018.
6. Taubenberger J, Morens D. The pathology of influenza virus infection. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:499–522.
7. Guo X, Thomas P. New fronts emerge in the influenza cytokine storm. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):541–50.
8. Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;12(10):1203–7.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:467.
10. World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico, 24 April 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html (Accessed on April 27, 2009).
11. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html (Accessed on June 11, 2009).
12. World Health Organization. In focus: H1N1 now in the post-pandemic period. August 10, 2010. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html> (Accessed on September 21, 2010).
13. Mubareka S, Lowen AC, Steel J, et al. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis* 2009; 199:858.
14. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:257.
15. Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, et al. Measurement of airborne influenza virus

- in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 2009; 48:438.
16. Wong BC, Lee N, Li Y, et al. Possible role of aerosol transmission in a hospital outbreak of influenza. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1176.
 17. Noti JD, Lindsley WG, Blachere FM, et al. Detection of infectious influenza virus in cough aerosols generated in a simulated patient examination room. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1569.
 18. Bischoff WE, Swett K, Leng I, Peters TR. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care. *J Infect Dis* 2013; 207:1037.
 19. Yan J, Grantham M, Pantelic J, et al. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc Natl AcadSci U S A* 2018; 115:1081.
 20. US Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on the use of influenza antiviral agents during the 2010-2011 influenza season <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/guidance/summary.htm> (Accessed on December 28, 2010).
 21. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of n95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis* 2011; 204:193.
 22. Reed C, Chaves SS, Perez A, et al. Complications among adults hospitalized with influenza: a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clin Infect Dis* 2014; 59:166.
 23. Feng Y, Hu L, Lu S, Chen Q, Zheng Y, Zeng D, et al. Molecular pathology analyses of two fatal human infections of avian influenza A (H7N9) virus. *J Clin Pathol*. 2015;68(1):57–63. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202441.
 24. Tanaka T, Takada T, Takagi D, Takeyama N, Kitazawa Y. Acute renal failure due to rhabdomyolysis associated with echovirus 9 infection: A case report and review of literature. *Jpn J Med*. 1989;28:237–42.
 25. Martin A, Reade EP. Acute Necrotizing Encephalopathy Progressing to Brain Death in a Pediatric Patient with Novel Influenza A (H1N1) Infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:50-2.
 26. Gulati P, Saini L, Jawa A, Das CJ. MRI in H1N1 Encephalitis. *Indian J Pediatr*. 2013; 80:157-9.
 27. Wilking AN, Elliott E, Garcia MN, Murray KO, Munoz FM. Central Nervous System Manifestations in Pediatric Patients With Influenza A H1N1 Infection During the 2009 Pandemic. *Pediatr Neurol*. 2014; 51:370-6.
 28. Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, MacGregor D, Tellier R, Heurter H, et al. Acute Childhood Encephalitis and Encephalopathy Associated With Influenza - A Prospective 11-Year Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:390-5.
 29. Zeng H, Quinet S, Huang W, Gan Y, Han C, He Y, et al. Clinical and MRI features of neurological complications after influenza A (H1N1) infection in critically ill children. *Pediatr Radiol*. 2013; 43:1182-9.
 30. Lyon JB, Remigio C, Milligan T, Deline C. Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1N1 influenza infection. *Pediatr Radiol*. 2010; 40:200-5.
 31. Bustos BR, Andrade YF. Acute encephalopathy and brain death in a child with influenza A (H1N1) during the 2009 pandemic. *Rev Chilena Infectol*. 2010; 27:413-6.
 32. Kim KJ, Park ES, Chang HJ, Suh M, Rha DW. Novel Influenza A (H1N1)-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy: A Case Report. *Ann Rehabil Med*. 2013; 37:286-90.
 33. Hong KW, Cheong HJ, Choi WS, et al. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011–2012: hospital-based influenza morbidity & mortality (HIMM) surveillance. *J Infect Chemother*. 2014;29(1):9-14.
 34. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, et al. Pneumonia complicating pandemic (H1N1) 2009: risk factors, clinical features, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:328.
 35. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, et al. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus--United States, 2009. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1221.

Summary: We retrospectively analyzed the characteristics of 181 patients with influenza in the Infectious Diseases Clinic University Clinical Centre of the Republic of Srpska in the period from January 1 through March 31, 2019. The average life expectancy is 55 years, most of them were from Banja Luka. One patient was vaccinated against seasonal influenza, and 108 had a chronic illness. Most patients had elevated temperature and cough, a significant number of myalgia and headache, and

gastrointestinal and neurological symptoms had fewer patients. Hospitalized patients with complications in terms of viral or bacterial pneumonia (115 patients with radiological verified pneumonia) and patients with neurological symptomatology were mostly hospitalized. We confirmed PCR influenza in 78 patients. Oxygen therapy required 59, and mechanical ventilation of 9 patients. Respiratory insufficient patients who did not respond to oxygen therapy through a facial mask or nasal catheter by improving the hemoglobin oxygen saturation were immediately sent Infectious Diseases Clinic to the Clinic of Intensive Medicine for Non-Surgical Branches (KIM), and 9 patients were transferred to KIM due to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). Most patients were treated with antibiotics (179), while 76 patients were treated with antivirals (because of the lack of antiviral therapy, and a certain number of patients appeared significantly later than the recommended time to administer antiviral therapy due to complications in the form of bacterial pneumonia). Out of 181 patients healed 169, and there were 12 deaths.

Keywords: flu, pneumonia, respiratory insufficiency

Snežana Ritan
Klinika za infektivne bolesti
Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
12 Beba bb, 78 000 Banja Luka
Telefon: +387 51 342490
E-mail: snezana.ritan@kc-bl.com