Kliničke i laboratorijske značajke hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom

Lovrenčić, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:917465

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Marina Lovrenčić

KLINIČKE I LABORATORIJSKE ZNAČAJKE HEMORAGIJSKE VRUĆICE S BUBREŽNIM SINDROMOM

Diplomski rad

Osijek, 2019.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Marina Lovrenčić

KLINIČKE I LABORATORIJSKE ZNAČAJKE HEMORAGIJSKE VRUĆICE S BUBREŽNIM SINDROMOM

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren u Općoj bolnici „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku na Odjelu za infektologiju.

Mentor rada: doc. dr. sc. Mirjana Stupnišek

Rad ima 48 listova, 27 tablica i 1 sliku.

ZAHVALA

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Stupnišek na stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem i Tonki Jozić – Novinc, dr. med. specijalistici infektologije na stručnoj i nesebičnoj pomoći te korisnim savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem Patriciji Sesar, dr. med., kolegama i kolegicama na Odjelu za patologiju i citologiju Opće bolnice „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku na razumijevanju i susretljivosti tijekom studiranja.

Velika hvala mojoj obitelji na potpori, strpljenju i odricanju tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1.UVOD 1
1.1. DEFINICIJA BOLESTI 1
1.2. POVIJEST 1
1.3. POVIJEST BOLESTI U HRVATSKOJ 2
1.4. ETIOLOGIJA 2
1.4.1. PORODICA *BUNYAVIRIDAE* 2
1.4.2. ROD HANTAVIRUSI 3
1.5. REZERVOAR BOLESTI I PUTOVI PRIJENOSA 3
1.6. RIZIČNE SKUPINE 4
1.7. EPIDEMIOLOŠKO POJAVLJIVANJE 4
1.8. PATOGENEZA 5
1.9. KLINIČKA SLIKA 5
1.9.1. FAZE BOLESTI 5
1.10. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA 7
1.11. DIJAGNOZA BOLESTI 8
1.12. LIJEČENJE 8
1.13. SPRJEČAVANJE BOLESTI I PREVENCIJA 9
2. HIPOTEZA 10
3. CILJEVI ISTAŽIVANJA 11
4. ISPITANICI I METODE 12
4.1. USTROJ STUDIJE 12
4.2. ISPITANICI 12
4.3. METODE 12
4.4. STATISTIČKE METODE 12
5. REZULTATI 13
6. RASPRAVA 33
7. ZAKLJUČAK 38
8. SAŽETAK 39
9. SUMMARY 40
10. LITERATURA 41
11. ŽIVOTOPIS 43

POPIS KRATICA U TEKSTU

ALT	alanin-aminotransferaza
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AST	aspartat-aminotransferaza
CK	kreatin-kinaza
CRP	C-reaktivni protein
ELISA	eng. *Enzyme-Linked Immunosorbet Assay*
GGT	glutamil-transferaza
HVBS	hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
LDH	laktat-dehidrogenaza
MCV	prosječni volumen eritrocita (eng. *Mean Corpuscular Volume*)
mRNA	glasnička RNA (eng. *messenger ribonucleic acid*)
PCR	lančana reakcija polimeraze (eng. *Polymerase Chain Reaction*)
PV	protrombinsko vrijeme
RNA	ribonukleinska kiselina (eng. *ribonucleic acid)*

1. UVOD

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom je akutna zoonoza koju uzrokuju hantavirusi. Izvor i glavni rezervoar bolesti su šumski, poljski i žutogrli miš, te poljska voluharica. Čovjek se inficira udisanjem aerosola kontaminiranog izlučevinama mišolikih glodavaca, te ingestijom zaražene vode i hrane. Tipično se bolest razvija u nekoliko faza, a klinički tijek ovisi o serotipu virusa koji je prouzročio bolest. Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike, epidemiološke anamneze te nalazom specifičnih protutijela u serumu oboljelih. Najrizičnije skupine za obolijevanje su osobe koje u profesionalnom životu dolaze u kontakt i izravan dodir s izlučevinama glodavaca. Provođenje higijensko – epidemioloških mjera od velike je važnosti za sprječavanje širenja bolesti među rizičnom populacijom (1).

1.1. DEFINICIJA BOLESTI

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom (HVBS) akutna je virusna bolest koja se očituje vrućicom, krvarenjima i oštećenjem rada bubrega. Pripada u skupinu prirodnožarišnih infekcija, pojavljuje se na svim kontinentima uz različitu rasprostranjenost i aktivnost žarišta. U našim krajevima bolest je poznata pod nazivom mišja groznica. No u različitim krajevima ima drukčije nazive: u Koreji je poznata pod nazivom korejska hemoragijska groznica, u Rusiji bolest nosi naziv hemoragijski nefrozonefritis, u Japanu i Kini bolest se naziva epidemijska hemoragijska groznica, u Rumunjskoj hemoragijska groznica, u Švedskoj skandinavska epidemijska nefropatija, u Mađarskoj infektivni hemoragijski nefritis. Od 1982. godine, prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije, bolest se naziva jedinstvenim imenom – hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom *(*lat. *Febris haemorrhagica cum syndroma renale)* (2).

1.2. POVIJEST

HVBS poznata je od davnina pod različitim nazivima, a pobudila je poveće zanimanje u Korejskom ratu (godine 1951. – 1954.). Bolest se tada pojavila u obliku velike epidemije s više od 3000 oboljelih vojnika Ujedinjenih naroda i bila je poznata pod nazivom korejska hemoragijska groznica. Stoljećima prije bolest s pojavljivala u Kini, u Mandžuriji, na

Dalekom istoku, te u Skandinavskim zemljama. U Drugom svjetskom ratu registrirana je kao ratni nefritis u zemljama Balkanskog poluotoka. Slična bolest s različitim kliničkim manifestacijama opisana je širom svijeta, a od 1982. godine bolest je poznata pod jedinstvenim nazivom. Godine 1976. istraživači u Seolu, koje je predvodio Ho Wang Lee, izolirali su uzročni virus iz pluća poljskog miša (lat. *Apodemus agrarius*). Virus je nazvan *Hantaan* po rijeci Hantaan koja protječe 38. paralelom i dijeli Sjevernu i Južnu Koreju (2).

1.3. POVIJEST BOLESTI U HRVATSKOJ

Prvi slučaj HVBS-a u Hrvatskoj dijagnosticiran je 1952. godine, a do 1995. godine registrirane su tek dvije manje epidemije. Prva epidemija izbila je 1967. godine na Plitvičkim jezerima među 14 šumskih radnika, a istodobno je u Bosni i Hercegovini bilo 165 zahvaćenih osoba. Godine 1989. oboljeli su vojnici koji su boravili u blizini tadašnje vojne zračne luke na Plesu. U proljeće 1995. godine u vremenu Domovinskog rata došlo je do razvoja epidemije koja je obuhvatila 125 osoba, a 2002. godine uslijedila je epidemija velikih razmjera s više od 400 oboljelih. Između navedenih razdoblja epidemije bolest se redovito javlja u sporadičnoj formi do nekoliko desetaka slučajeva godišnje, no takvi oblici bolesti su obični blaži s često atipičnom kliničkom slikom (2).

1.4. ETIOLOGIJA

Uzročnik bolesti HVBS-a dugo je bio nepoznat. Proučavanja korejskih znanstvenika dovela su do novih spoznaja o uzročniku ove bolesti. Uzročnik je otkriven u plućima poljskih miševa, a nakon toga i kod kućnog miša i humanog materijala. Otkriveno je da virusi imaju RNA genom te su svrstani u porodicu *Bunyaviridae* (3).

1.4.1. PORODICA *BUNYAVIRIDAE*

U porodicu *Bunyaviridae* svrstani su virusi koji uzrokuju bolesti u ljudi i životinja, a broji oko 250 virusa koji su na osnovi biokemijskih, bioloških i strukturnih svojstava svrstani u pet rodova: *Bunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus, Hantavirus i Tospovirus* (4).Virusi iz porodice *Bunyaviridae* veličine su od 80 do 120 nm, kuglasta su oblika i imaju lipidnu ovojnicu. Genom virusa je trodijelni, sastavljen je od triju dijelova jednolančane negativne RNA. Dijelovi RNA označeni su prema veličini i dijele se na veliki (V), srednji (S) i mali (M)

segment. Svaki od ovih segmenata kodira različitu vrstu proteina. M-segment (veličine od 3,7 – 3,8 kb) kodira protein nukleokapside. S-segment (veličine 1,8 – 2,1 kb) kodira glikoproteinske ovojnice (G1 i G2), dok V-segment (veličine 6,5 – 6,6 kb) kodira L-protein, tj. virusnu RNA ovisnu RNA polimerazu koja sudjeluje u svim koracima transkripcije i replikacije virusnog genoma. Sve tri nukleokapside obavija lipidna ovojnica iz koje strše glikoproteinski izdanci G1 i G2 (4). Virusi iz porodice *Bunyaviridae* umnožavaju se u citoplazmi stanice. Virus se glikoproteinom G1 spaja na stanične receptore i u stanicu ulazi procesom endocitoze. Virusna polimeraza prepisuje svaki segment, novonastali lanci mRNA prevode se na ribosomina. Novosintetizirani virusi oslobađaju se iz stanice egzocitozom ili lizom stanice (5).

1.4.2. ROD HANTAVIRUSI

Virusi iz roda *Hantanvirus* imaju sve morfološke odlike virusa porodice *Bunyaviridae*. Uzročnici su kroničnih infekcija u voluharica, poljskih miševa i drugih malih sisavaca. Glavni predstavnik ovog roda je virus *Hantan* koji uzrokuje tešku hemoragijsku groznicu s bubrežnim sindromom u Aziji i jugoistočnoj Europi. Virus *Puumala* uzročnik je blažeg oblika nefropatije u Skandinaviji, zapadnoj Rusiji i na području Balkanskog poluotoka. Virus *Dobrava* uzrokuje teže oblike bolesti, a izoliran je u Sloveniji, Bosni i Hercegovini, Grčkoj, Albaniji i europskim zemljama bivšeg Sovjetskog saveza (5).

1.5. REZERVOAR BOLESTI I PUTOVI PRIJENOSA

Rezervoar *Hantavirusa* su mišoliki glodavci među kojima se virus širi najčešće aerosolom za vrijeme međusobnih borbi, kod nekih vrsta i kanibalizmom, a dokazan je i transplancetarni prijenos zaraze. Glavni rezervoari virusa u Hrvatskoj su: šumska voluharica (lat. *Myodes glareolus*), žutogrli poljski miš (lat. *Apodemus flavoclolis*), prugasti poljski miš (lat. *Apodemus agrarius*), šumski miš (lat. *Apodemus sylvaticus*) te kućni miš (lat. *Mus musculus*). Virus se u zaraženim glodavcima može potvrditi izolacijom iz stolice, mokraće, sline, krvi i unutrašnjih organa, najčešće pluća i bubrega. Prijenos virusa vektorima kao što su insekti, buhe, krpelji i uši nije dokazan. Zaraženi glodavci virus izlučuju u okoliš najčešće stolicom, slinom i mokraćom. Aerogeni put zaraze je najčešći i najvažniji. Čovjek se zarazi udisanjem prašine u kojoj se nalaze sasušene izlučevine zaraženih glodavaca. Do zaraze može doći i ostalim epidemiološkim putovima: konzumacijom zaražene hrane i vode te ugrizom zaražene

životinje. Prijenos bolesti s čovjeka na čovjeka je moguć, ali vrlo rijedak. Ne postoji mogućnost kapljičnog prijenosa među ljudima, ali je moguć prijenos krvlju u vrijeme viremije u prvim danima bolesti. Moguć je prijenos bolesti na plod tijekom trudnoće, iako su opisani vrlo rijetki slučajevi, gdje su bolesnice uglavnom preživjele infekciju (6).

1.6. RIZIČNE SKUPINE

Infekcijom su najčešće pogođene rizične skupine: vojnici, poljoprivrednici, šumarski djelatnici, izletnici, planinari, domaćice. Sve ove skupine izložene su većem riziku od obolijevanja od HVBS jer zbog posla ili aktivnosti dolaze u dodir sa zaraženim materijalima (7).

Najčešće obolijevaju dobne skupine od 20 do 40 godina, češće muškarci nego žene. Do zaraze najčešće dolazi tijekom poljskih i poljoprivrednih radova: košnja trave, rad u povrtnjaku, manipulacija sijenom i sl., zatim tijekom vojnih vježbi i ratova, te čestim kontaktom sa šumom, ležanjem na tlu, konzumacijom neopranih poljskih, vrtnih i šumskih plodova. Djeca rijetko obolijevaju od ove bolesti, no zasad nije poznato zašto (8).

1.7. EPIDEMIOLOŠKO POJAVLJIVANJE

HVBS pripada u skupinu prirodnožarišnih zoonoza. Pojava epidemija povezana je s promjenama u gustoći populacije glodavaca, tj. javljaju se kad je broj glodavaca u prirodi najveći, u tzv.“mišjim godinama“. Usko je povezana i s klimatskim promjenama, kao što su blage zime i povećan urod šumskih plodova, što omogućava preživljavanje velikom broju glodavca. Ulazak neimunih osoba u prirodna žarišta također pridonosi pojavnosti epidemija. Razlikuju se tri epidemiološka tipa obolijevanja od ove bolesti, što je određeno mjestom i rezervoarom infekcije. To su: ruralni, urbani i laboratorijski tip (9).

Ruralni tip obolijevanja pojavljuje se u dva sezonska vrha, u ljeto i kasnu jesen. To je vrijeme kada čovjek najčešće zalazi u prirodna žarišta (poljski radovi, izleti, lov) te je tada aktivnost sitnih glodavaca najveća. Urbani tip obolijevanja nema sezonski karakter, a zaraza se ostvaruje u gradskim naseljima (9). Laboratorijski tip obolijevanja ostvaruje se u laboratorijskim uvjetima kada se manipulira i eksperimentira sa zaraženim životinjama (9).

1.8. PATOGENEZA

HVBS je u svojoj biti opća infekcija organizma koja dovodi do teškog „toksičnog“ oštećenja endotela krvnih žila, proširenja i povećane propustljivosti svih kapilara, do krvarenja u različitim tkivima i organima te do teškog oštećenja svih organa. Krvarenja nastupaju uslijed oštećenja kapilara i trombocitopenije. Dilatacija krvnih žila i krvarenja nalaze se i na koži, na sluznicama, a redovito se javljaju i osobito su izražene i karakteristične na bubrezima. Uslijed tih promjena bubrezi su povećani i edematozni, smanjen je protok krvi kroz njih, što rezultira smanjenjem glomerularne filtracije čiji je krajnji ishod akutno zatajenje bubrega. Oštećenje bubrežne funkcije jedan je od najvažnijih simptoma HVBS-a uz pojavu hemoragija i vrućice. Krvarenja mogu biti različitog intenziteta, od pojave petehija na koži do opsežnih krvarenja u pojedinim organima. Kapilarna oštećenja u organima mogu dovesti do šoka, a komplikacije šoka do smrti (10).

1.9. KLINIČKA SLIKA

Inkubacija HVBS varira od 7 do 42 dana, a najčešće je oko dva tjedna. Bolest počinje naglo, izraženi su opći infektološki simptomi, pa se u početku bolest može zamijeniti s nekom drugom infektivnom bolešću, a u vrijeme gripe i gripom. Karakteristični simptomi su: vrućica, bolovi u mišićima, bolovi u trbuhu, glavobolja, umor, mučnina, povraćanje te kataralni respiratorni simptomi. Crvenilo, zažarenost i podbuhlost lica također su karakteristični simptomi ove bolesti. Klinički tijek bolesti može se podijeliti u pet faza, a za svaku fazu karakteristične su određene kliničke i laboratorijske značajke (11).

1.9.1. FAZE BOLESTI

Pet faza HVBS-a su: febrilna, hipotenzivna, oligurijska, poliurijska i rekonvalescentna faza. *Febrilna faza* ili faza invazije kratka je i traje od 3 do 7 dana, a očituje se na početku općim infektivnim simptomima. Bolest počinje naglo sa zimicom ili pravom groznicom. Prvog dana bolesti temperatura je visoka (39 – 39,6 °C), a treći ili četvrti dan doseže vrhunac (40 – 41 °C). U ovoj fazi bolesti glavni simptomi su jaka glavobolja, naročito u predjelu čela i supraorbitalno, pa bol u mišićima i lumbosakralnom predjelu. Javlja se jaka bol u predjelu

očiju, može doći do prolaznih smetnji vida te zamućenja vidnog polja. Ponekad se na početku bolesti može javiti i nelagodnost i bol u trbuhu, štucanje i podrigivanje, mučnina i povraćanje. Puls je bradikardičan. U laboratorijskim nalazima pojavljuje se trombocitopenija, hemokoncentracija, u mokraći albuminurija i hematurija (1 – 3). *Hipotenzivna faza* bolesti traje do dva dana, s mogućom pojavom niskog tlaka, šoka i sa znakovima zatajenja bubrega. Zbog komplikacija šoka u težim oblicima bolesti približno trećina bolesnika umire u ovoj fazi bolesti. Uz trombocitopeniju i proteniuriju javlja se porast ureje i kreatinina u krvi (1 – 3). *Oligurijska faza* počinje između 7. i 10. dana bolesti i traje do sedam dana. Opći simptomi se gube, a jače se ispoljavaju promjene na gotovo svim organima i tkivima. Najčešće su izraženi simptomi od strane gastrointenstinalnog, kardiovaskularnog, hematopoetskog i živčanog sustava (1 – 3). Najizraženiji simptom zahvaćenog gastrointestinalnog sustava je povraćanje, bol u trbuhu, opstipacija. Dugotrajno povraćanje dovodi do teškog iscrpljenja bolesnika. Zahvaćenost kardiovaskularnog sustava očituje se dilatacijom kapilara kože lica i vrata, što dovodi do pojave crvenila lica. Javljaju se i petehijska krvarenja na mekom nepcu, kasnije i na spojnicama vjeđa, na naborima vrata i pazuha, na trupu, glutealnom dijelu i na mjestima trauma. Česta su i krvarenja iz nosa, hemoptiza. Krvarenje u mokraćnom sustavu su redovita pojava, a očitije se kao mikrohematurija, ponekad i kao makrohematurija. Pojavom dilatacije kapilara sistolički i dijastolički tlak se spuštaju, a kod nekih bolesnika padaju i na vrijednosti šoka (60/50 mmHg). Krvni tlak počinje rasti s pojavom bubrežne insuficijencije. Simptomi od strane bubrega dominiraju u ovoj fazi bolesti. Kao prvi znak oštećenja bubrega javlja se albuminurija. Uz proteine u urinu nalaze se i eritrociti, te u manjoj mjeri hijalini i granulirani cilindri. Albuminurija je praćena s oligurijom koja može preći u anuriju. Anurija može trajati jedan do dva dana i bolesniku je potrebna privremena dijaliza. Bilježi se poremećaj koncentracije elektrolita, a ureja i kreatinin dosežu najveće vrijednosti. Kao vidljiv znak insuficijencije bubrega javljaju se edemi (1 – 3). Simptomi bolesti zahvaćaju i centralni živčani sustav. Do promjena u centralnom živčanom sustavu dolazi zbog krvarenja, edema mozga i uremije. Promjene dovode do apatije, letargije, privremene amnezije, može doći i do poremećaja vida. Kod mnogih bolesnika se vidi opća iritabilnost, a kod nekih i konvulzije (1 – 3). Oštećenja u hematopoetskom sustavu očituje se karakterističnim promjenama u krvnoj slici. U prvim danima bolesti broj leukocita je normalan ili nešto snižen, a nakon trećeg dana bolesti javlja se neutrofilna leukocitoza. U krvnom razmazu se uz zrele neutrofilne stanice mogu naći i nezrele stanice sve do mijeloblasta. Vrijednosti leukocita padaju sve do oko drugog tjedna bolesti, nakon toga se u krvi mogu pojaviti atipični reaktivni limfociti. Broj eritrocita, hemoglobin i hematokrit ovise o opsežnosti krvarenja, iako se kod većine bolesnika

bilježe smanjene vrijednosti ovih parametara. Broj trombocita u većine bolesnika na početku bolesti je uglavnom smanjen, što bolest više napreduje u nekim slučajevima broj trombocita pada na vrlo niske vrijednosti. Vrijeme zgrušavanja i protrombinsko vrijeme su normalni, vrijeme krvarenja je produženo. Sonografski nalazi rijetko pokazuju povećanje jetre i slezene, a limfni čvorovi na vratu, pod pazuhom i u preponama su umjereno povećani i bezbolni (13). Na oligurijsku fazu se nastavlja četvrta faza bolesti - *poliurijska faza*. Ova faza nastupa od 10. do 14. dana bolesti, a za nju je karakteristično izlučivanje velike količine urina koji ima nisku specifičnu težinu. Nastaje i poboljšanje subjektivnog i objektivnog stanja bolesnika. Količine izlučenog urina mogu se kretati i do 10 litara dnevno, a količina ovisi o težini kliničke slike. Poliurija je često praćena polidipsijom (1 – 3). *Faza oporavka ili rekonvalescentna faza* traje nekoliko mjeseci. Uspostavlja se normalna diureza, normalizira se krvni tlak i sposobnost bubrega da koncentriraju urin, te slijedi oporavak od anemije. Oporavak od bolesti obično protječe bez komplikacija, izlječenje je potpuno. Nakon preboljele infekcije preporuča se najmanje jednom godišnje obaviti liječničku kontrolu (1 – 3).

U kliničkoj slici ne moraju uvijek biti prepoznatljive sve faze bolesti. Duljina trajanja faze ovisi o težini bolesti, općem stanju bolesnika te vrsti virusa koji je uzrokovao bolest. Nakon infekcije virusom *Puumala* obično se javlja lakši oblik bolesti. Infekcija može proteći tek s naznakama hemoragije, s blagim općim simptomima i bez znatnijeg oštećenja bubrežne funkcije. Javljaju se dvije faze bolesti: febrilna i druga faza s bubrežnim simptomima. Infekcije izazvane virusom *Dobrava* obično imaju težu kliničku sliku, faze bolesti se nadovezuju jedna na drugu ili se preklapaju. Smrtnost od ove vrste infekcije je veća (1– 3).

1.10. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

HVBS ima slične opće simptome bolesti s drugim infektološkim bolestima. Razlikovanje bolesti je vrlo teško, a za konačnu dijagnozu potrebna je etiološka potvrda. HVBS je po svojim značajkama vrlo slična leptospirozi. Obje bolesti se pojavljuju najčešće na jesen i ljeto (1 – 4). Imaju slične opće simptome sa znakovima bubrežne insuficijencije. Za HVBS karakteristični su bolovi u lumbalnom dijelu, hemoragijske pojave, snižen broj trombocita, a kod bolesnika oboljelih od leptospiroze javljaju se bolovi u listovima, ikterus i ubrzana sedimentacija.

HVBS se lako može zamijeniti i s drugim bolestima: hepatitisom, sepsom, upalom mokraćnih puteva, gastroenterokolitisom, gripom, glomerulonefritisom. Diferencijalna dijagnoza HVBS može biti otežana i kod sporadičnih slučajeva obolijevanja. Bolest može proći bez karakterističnih simptoma ili oni nisu dovoljno istaknuti (1 – 4).

1.11. DIJAGNOZA BOLESTI

Dijagnoza se postavlja na temelju karakteristične kliničke slike i pozitivne epidemiološke anamneze, a potvrđuje se dokazom virusa, njegovih antigena ili protutijela u serumu bolesnika. U diferencijalnoj dijagnostici kliničaru dosta pomaže podatak da je bolesnik bio u dodiru s glodavcima ili njihovim izlučevinama, te da je boravio u prirodi. Klinička sumnja na ovu bolest postavlja se kod pacijenata s vrućicom, pojavom krvarenja i znakovima bubrežnog zatajenja. Nalaz trombocitopenije uz nalaz eritrociturije, te povišene vrijednosti ureje i kreatinina kod kliničara trebaju pobuditi ozbiljnu sumnju na ovu bolest. Serološka dijagnostika je dosta osjetljiva i specifična, a najčešće se rabi imunoenzimski test – ELISA (eng. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). U prvim danima bolesti pojavljuju se IgM protutijela te njihova prisutnost u serumu bolesnika sa sigurnošću označuje akutnu hantavirusnu infekciju, a ostaju pozitivna i do šest mjeseci. IgG protutijela javljaju se od drugog tjedna bolesti i ostaju pozitivna više desetaka godina (12). U dijagnosticiranju bolesti koristi se i test lančane reakcije polimerazom – PCR (eng. *Polymerase Chain Reaction*). U rutinskoj dijagnostici se rijetko koristi, uglavnom u istraživačke svrhe jer zahtijeva specijalizirane laboratorije (12).

1.12. LIJEČENJE

Specifične terapije za HVBS nema, stoga je liječenje jedino simptomatsko. Rana intravenska primjena lijeka ribavarina može ublažiti tijek bolesti, ali se takav način liječenja u kliničkoj praksi još ne primjenjuje. U liječenje su uključene potporne mjere uz stalni nadzor vitalnih parametara - tlak, puls, diureza. Često je potrebno u nekim slučajevima i svakodnevno kontrolirati laboratorijske parametre: hematokrit, eritrociti, trombociti, elektroliti, te ureja i kreatinin. Potporne mjere obuhvaćaju nadoknadu izgubljene tekućine i elektrolita, održavanje normalne razine krvnog tlaka i kisika te liječenje sekundarnih infekcija. Liječenje

hemodijalizom potrebno je u nekim slučajevima u oligurijskoj fazi bolesti kada se javljaju znakovi akutnog zatajenja bubrežne funkcije. Kod takvih bolesnika potrebno je redovito kontrolirati vrijednosti ureje i kreatinina prije i nakon dijalize. Nakon primjene dijalize bolest spontano prelazi u poliurijsku fazu (13).

1.13. SPRJEČAVANJE BOLESTI I PREVENCIJA

Budući da učinkovito cjepivo protiv HVBS-a ne postoji, u sprječavanju bolesti potrebno se pridržavati mjera za otklanjanje rizika i smanjenje obolijevanja. Jedna od mjera sprječavanja bolesti je smanjenje broja sitnih glodavaca, te poznavanje rasporeda prirodnih žarišta i njihova potentnost. Zdravstveno prosvjećivanje stanovništva i rizičnih skupina ima veliku važnost u sprječavanju bolesti. Osobe koje rekreativno borave u prirodi trebale bi hranu i piće zaštititi od glodavaca iz prirode, izbjegavati ležanje na šumskom tlu, te ne piti vodu iz prirodnih izvora. Nije preporučljivo jesti sirove plodove (voće, gljive i sl.). Najučinkovitija zaštita od bolesti je izbjegavanje kontakata s glodavcima i njihovim izlučevinama. Potrebno je izbjegavati radnje kojima se stvara aerosol, npr. čišćenje tavana, prebacivanje trave i dr. Prilikom čišćenja prostora za koje se sumnja da su na njemu boravili glodavci trebalo bi koristiti zaštitne rukavice i masku, te antiseptike ili alkoholne maramice. Preporuča se uporaba dezinficijensa i antiseptika s alkoholnim sastojcima jer hantavirusi imaju lipidnu ovojnicu. Smeće bi trebalo držati u zatvorenim kontejnerima, a hranu i piće za ljude držati zatvorenu da bi se onemogućio pristup glodavcima. Gnijezda glodavaca nije preporučljivo dirati, a uginule glodavce trebalo bi preliti dezinfekcijskim sredstvom te staviti u plastičnu vrećicu i spaliti ili zakopati (14).

2. HIPOTEZA

Klasičnu kliničku sliku HVBS sačinjava trijas simptoma: vrućica, hemoragijska dijateza i poremećaj u radu bubrega. Za brzo postavljanje dijagnoze HVBS-a od osobite važnosti su vrijednosti rutinskih laboratorijskih nalaza. Trombocitopenija je važan pokazatelj već u ranoj fazi bolesti, dok u oliguričnoj fazi ureja i kreatinin dosežu maksimalne vrijednosti.

3. CILJEVI ISTAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je prikazati kliničke i laboratorijske značajke HVBS-a kod bolesnika liječenih u Općoj bolnici „Dr. Ivo Pedišić“ Sisak, u razdoblju od 2012. do 2017. godine pod potvrđenom dijagnozom hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom.

Specifični ciljevi:

1. Odrediti učestalost pojedinih serotipova u odnosu na dob bolesnika, kliničke manifestacije bolesti i prisutnost kroničnih stanja koja mogu predstavljati rizik za nastanak komplikacija.
2. Prikazati i usporediti kliničke simptome HVBS u ispitivanih bolesnika prema spolu, dobi, fazi bolesti i serotipu HVBS.
3. Prikazati i usporediti rezultate učinjenih laboratorijskih pretraga prema spolu, dobi, fazi bolesti i serotipu HVBS.
4. Utvrditi odstupaju li vrijednosti praćenih laboratorijskih parametara od referentnih vrijednosti za pojedine dobne i spolne skupine.
5. Utvrditi povezanost praćenih parametara sa stupnjem i težinom bolesti te serotipom bolesti.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. USTROJ STUDIJE

Provedeno istraživanje je presječna studija (15).

4.2. ISPITANICI

U istraživanje su uključeni ispitanici oba spola, stariji od 18 godina koji su liječeni na Odjelu za infektivne bolesti Opće bolnice „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku. Razdoblje istraživanja obuhvaća razdoblje od siječnja 2012. do prosinca 2017. godine.

4.3. METODE

Podaci o bolesnicima s laboratorijski potvrđenom HVBS-om prikupljani su iz povijesti bolesti ispitanika. Prikupljeni podaci prikazuju: dob, spol, mjesec prijema u bolnicu, trajanje bolesti u danima, težina bolesti, klinički simptomi, komplikacije, laboratorijske nalaze. Svi biokemijski i hematološki nalazi rađeni su na Odjelu za biokemiju i laboratorijsku medicinu Opće bolnice „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku. Koagulacijske pretrage izrađene su na Odjelu za transfuzijsku medicinu Opće bolnice „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku. Hemodijaliza je provođena na Odjelu za nefrologiju Opće bolnice „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku. Serološke pretrage za detekciju virusa izvedene su na Odjelu za molekularnu i imunološku dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

4.4 STATISTIČKE METODE

Od statističkih metoda korištene su mjere centralne tendencije (aritmetička sredina ili medijan) te mjere varijabilnosti (standardna devijacija, raspon). Rezulati su prikazani grafički i tabelarno (16). Testiranje razlika za rezultate koji su izraženi kao kontinuirane numeričke učinjeno je t-testom. Učestalost pojedinih tipova HVBS i nalaza u odnosu na dob bolesnika, kliničke manifestacije te testiranje rezultata po skupinama korišten je hi kvadrat test. Sve p vrijednosti su dvostrane, razina statističke značajnosti je postavljena na 0,05. Statistička analiza je obavljena u programu Microsoft Office – Excel tablični kalkulator (verzija 1803, Washington, SAD).

5. REZULTATI

U Općoj bolnici „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku na Odjelu za infektivne bolesti u razdoblju od siječnja 2012. godine do prosinca 2017. godine liječeno je 96 bolesnika s dijagnozom hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom.

Dijagnoza HVBS je serološki potvrđena kod 57 ispitanika koje smo uključili u ovo istraživanje, dok smo preostalih 39 ispitanika sa serološki nepotvrđenom dijagnozom isključili iz istraživanja.

Za potrebe ovog rada iz medicinske dokumentacije (iz povijesti bolesti) prikupljeni su podaci za 57 bolesnika oba spola u dobi ≥ 18 godina. Većina ispitanika je muškog spola (Tablica 1.).

Tablica 1. Prikaz ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS prema spolu

		Broj bolesnika	**%**
Spol	Muškarci	50	87,7
	Žene	7	12,3
	Ukupno	57	100

Bolesnici su po dobi razvrstani u pet dobnih skupina (Tablica 2.). Najviše su zastupljeni ispitanici u dobnoj skupini od 40 do 49 godina (29,8 %). Najmlađi ispitanik uključen u istraživanje imao je 18 godina, a najstariji 70 godina.

Tablica 2. Prikaz ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS po dobnim skupinama

DOB (godina)	**Broj bolesnika**	**%**
18 – 29	12	21,1
30 – 39	15	26,3
40 – 49	17	29,8
50 – 59	10	17,5
> 60	3	5,3

Serološki su dokazana dva tipa virusa: *Puumala i Dobrava*. Virus *Puumala* serološki je potvrđen kod najvećeg broja ispitanika (Tablica 3.).

Tablica 3. Prikaz broja ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS prema tipu virusa

Tip virusa	Broj bolesnika	%
Puumala	51	89,5
Dobrava	4	7,0
Puumala / Dobrava	2	3,5
Ukupno	57	100

Rezultatima istraživanja utvrđena je statistički značajna razlika (p = 0,048) s obzirom na spol (Tablica 4.).

Tablica 4. Prikaz broja ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS prema spolu i tipu virusa

Tip virusa	Broj bolesnika			p*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Puumala	45	6	51	**0,048**
Dobrava	3	1	4	
Puumala/Dobrava	2	0	2	

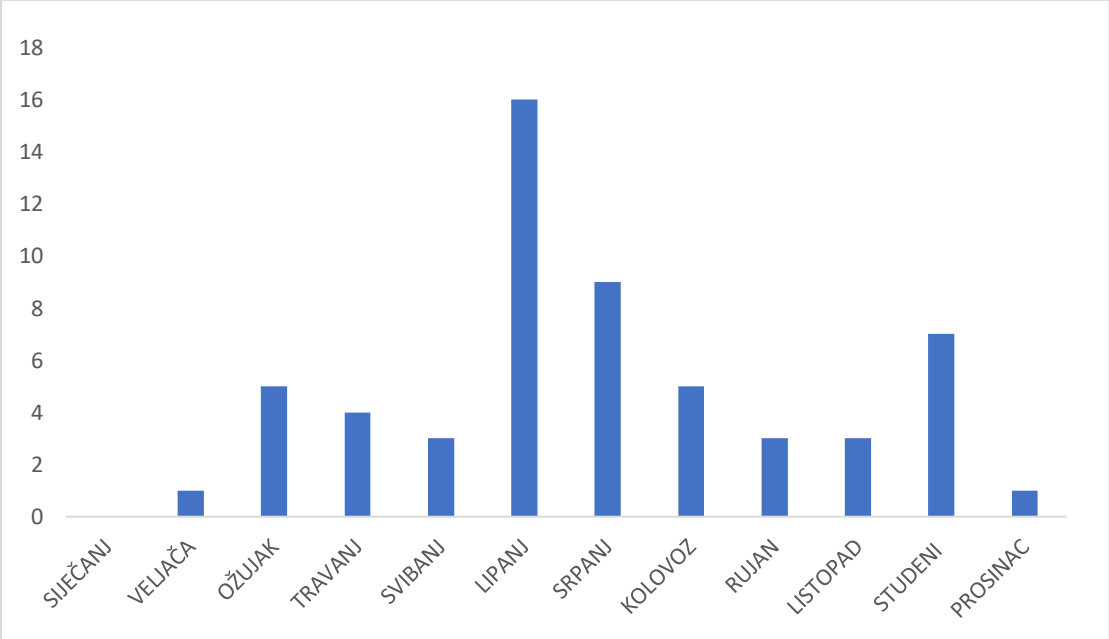
*χ^2 – test

U ovom ispitivanju po profesionalnoj orijentaciji najveći broj ispitanika pripada skupini šumarskih radnika (Tablica 5.).

Tablica 5. Prikaz zanimanja ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS

Zanimanje	Broj bolesnika	%
Šumarski radnici	18	31,6
Vojnici	5	8,8
Poljoprivrednici	15	26,3
Domaćice	5	8,8
Lovac	1	1,8
Vatrogasac	1	1,8
Policajac	1	1,8
Lučki radnik	1	1,8
Nepoznato	10	17,5

Najveći broj oboljelih zabilježen je u ljetnim mjesecima: lipnju i srpnju (Slika 1.).



Slika 1. Pojavnost bolesti kroz mjesece

Maksimalna tjelesna temperatura utvrđena je kod bolesnika zaraženog virusom *Puumala* i iznosila je 40,6 °C (Tablica 6.).

Tablica 6. Prikaz vrijednosti tjelesne temperature u ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na tip virusa

°C	Tip virusa		
	Puumala	***Dobrava***	***Puumala / Dobrava***
Broj bolesnika	51	4	2
M*	39,1	39,1	39,1
MIN†	36,9	37,7	37,2
MAX‡	40,6	40,0	40,5
Medijan	39,0	39,1	39,2

M* – artimetička sredina; †MIN – minimalna vrijednost podatka;
‡MAX – maksimalna vrijednost podatka

Simptomi bolesti koje su ispitanici navodili razvrstani su u sedam skupina. Rezultatima je utvrđeno da je najučestaliji simptom bolesti pojava vrućice (Tablica 7.).

Tablica 7. Prikaz broja ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na simptome

SIMPTOMI	**Broj bolesnika**	**%**
Vrućica	56	98,2
Glavobolja	19	33,3
Mučnina	38	66,7
Povraćanje	19	33,3
Bol u leđima	25	43,8
Bol u mišićima	25	43,8
Opća slabost	23	40,3

S obzirom na spol utvrđena je razlika u broju simptoma. Ženski spol ima veći broj simptoma (p = 0,037) (Tablica 8.).

Tablica 8. Prikaz prosječnog broja kliničkih simptoma kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS prema spolu

Klinički simptomi			t-test	
Spol	Broj bolesnika	M*	t	p
Muškarci	50	3,17	2,289	**0,037**
Žene	**7**	4,86		

*M – aritmetička sredina

Utvrđena je statistički značajna razlika (p = 0,038) između promatranih skupina kod simptoma mučnine. Simptom se češće pojavljuje kod bolesnika muškog spola. Kod muških bolesnika također se češće javljaju simptomi glavobolje i povraćanja (Tablica 9.).

Rezultatima je utvrđena statistički značajna razlika (p = 0,03) među dobnim skupinama. Dobna skupina od 30 do 39 godina češće je imala simptom povraćanja (Tablica 10.).

Prikazana je srednja vrijednost parametara krvne slike prema tipovima virusa. Prisutne su snižene vrijednosti limfocita i trombocita u sve tri skupine, te povišene vrijednosti nesegmentiranih granulocita (Tablica 11.).

Kod utvrđivanja odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara u odnosu na tip virusa nije utvrđena statistički značajna razlika (Tablica 12.).

Tablica 9. Klinički simptomi kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS prema spolu

Simptomi	Broj ispitanika (%) s obzirom na spol		p*
	muško	žensko	
Glavobolja			
Da	15 (30)	1 (14,3)	0,39
Ne	35 (70)	6 (85,7)	
Vrućica			
Da	49 (98)	7 (100)	0,70
Ne	1 (2)	0 (0)	
Povraćanje			
Da	10 (20)	1 (14,3)	0,71
Ne	40 (80)	6 (85,7)	
Bol u leđima			
Da	20 (40)	4 (57,1)	0,35
Ne	30 (60)	3 (42,9)	
Bol u mišićima			
Da	20 (40)	4 (57,1)	0,31
Ne	30 (60)	3 (42,1)	
Opća slabost			
Da	33 (66)	5 (71,4)	0,73
Ne	17 (34)	2 (28,6)	
Mučnina			
Da	21 (42)	2 (28,6)	**0,0038**
Ne	29 (58)	5 (71,4)	

*χ^2 – test

Tablica 10. Prikaz utvrđenih kliničkih simptoma kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS prema dobnim skupinama

Simptomi	Broj (%) ispitanika s obzirom na dob					p*
	18 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	> 60	
Glavobolja						
Da	6 (10,5)	5 (8,8)	6 (10,5)	2 (3,5)	0 (0)	0,42
Ne	6 (10,5)	10 (17,5)	11 (19,3)	8 (14,0)	3 (5,3)	
Vrućica						
Da	12 (21,1)	14 (25)	17 (29,8)	10 (17,5)	3 (5,3)	0,58
Ne	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Povraćanje						
Da	3 (5,3)	10 (17,5)	3 (5,3)	2 (3.5)	1 (1,7)	**0,03**
Ne	9 (15,8)	5 (8,7)	14 (24,5)	8 (14,0)	2 (3,4)	
Bol u leđima						
Da	4 (7,0)	9 (15,8)	8 (14,0)	3 (5,3)	1 (1,7)	0,59
Ne	8 (14,0)	6 (10,7)	9 (15,8)	7 (12,3)	2 (3,4)	
Bol u mišićima						
Da	4 (7,0)	8 (14,0)	7 (12,5)	5 (8,7)	1 (1,7)	0,83
Ne	8 (14,0)	7 (12,4)	10 (17,5)	5 (8,7)	2 (3,5)	
Opća slabost						
Da	6 (10,7)	9 (15,8)	4 (7,0)	3 (5,3)	1 (1,7)	0,25
Ne	6 (10,7	6 (10,7)	13 (22.8)	7 (12,4)	2 (3,4)	
Mučnina						
Da	9 (15,8)	8 (14,0)	13 (22,8)	6 (10,7)	2 (3,5)	0,47
Ne	3 (5,3)	7 (12,4)	4 (7,0)	4 (7,0)	1 (1,7)	

*χ^2 – test

Tablica 11. Prikaz prosječnih vrijednosti krvne slike u ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na tip virusa

Pretraga (mjerna jedinica)		Tip virusa		
		Puumala	**Dobrava**	**Puumala/Dobrava**
Leukociti (x 10^9/L)	Broj bolesnika	51	4	2
	M*	7,5	6,9	5,2
	Medijan	7,1	8,1	5,6
Limfociti (rel %)	Broj bolesnika	40	2	2
	M*	16,4	19,8	16,3
	Medijan	14	17	15
Segmentirani granulociti (rel %)	Broj bolesnika	40	2	2
	M*	59,5	58	60,9
	Medijan	59,5	53	60
Nesegmentirani granulociti (rel %)	Broj bolesnika	40	2	2
	M*	12,0	13	11,2
	Medijan	10	13	11
Monociti (rel %)	Broj bolesnika	40	2	2
	M*	8,8	8,1	8
	Medijan	8	7	8
Eozinofilni granulociti (rel %)	Broj bolesnika	40	2	2
	M*	3,1	2	3,4
	Medijan	3	1	3
Bazofilni granulociti (rel %)	Broj bolesnika	40	2	2
	M*	2,2	2,2	2,2
	Medijan	2	2	2
Eritrociti (x 10^{12}/ L)	Broj bolesnika	51	4	2
	M*	5,0	4,72	4,12
	Medijan	5	4,51	3,95
Hemoglobin (g/L)	Broj bolesnika	51	4	2
	M*	142,5	110,5	133,0
	Medijan	141,0	133,0	140,0
Hematokrit (L/L)	Broj bolesnika	51	4	2
	M*	0,4	0,4	0,3
	Medijan	0,4	0,4	0,3
MCV (fL)	Broj bolesnika	51	4	2
	M*	86,4	89,6	85,1
	Medijan	87	90,0	86,3
Trombociti (x10^9/L)	Broj bolesnika	51	4	2
	M*	116,3	158,1	124,6
	Medijan	96,0	133,0	118,0

*M – aritmetička sredina

Tablica 12. Prikaz broja ispitanika s potvrđenom dijagnozom HBVS i vrijednosti odstupanja parametara krvne slike od referentnog intervala u odnosu na tip virusa

Pretraga	Broj ispitanika (%) s obzirom na tip virusa			p*
	Puumala	*Dobrava*	*Puumala/Dobrava*	
Leukociti				
Referentne vrijednosti	18 (35,3)	1 (25)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	22 (43,1)	2 (50)	2 (100)	0,633
Snižene vrijednosti	11 (21,6)	1 (25)	0 (0)	
Eritrociti				
Referentne vrijednosti	5 (9,8)	1 (25)	1 (50)	
Povišene vrijednosti	9 (17,6)	0 (0)	0 (0)	0,364
Snižene vrijednosti	37 (72,6)	3 (75)	1 (50)	
Hemoglobin				
Referentne vrijednosti	7 (13,7)	1 (25)	1 (50)	
Povišene vrijednosti	6 (11,8)	1 (25)	0 (0)	0,546
Snižene vrijednosti	38 (74,5)	2 (50)	1 (50)	
Hematokrit				
Referentne vrijednosti	5 (9,8)	0 (0)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	10 (19,6)	1 (25)	0 (0)	0,864
Snižene vrijednosti	36 (70,6)	3 (75)	2 (100)	
MCV				
Referentne vrijednosti	5 (9,8)	1 (25)	1 (50)	
Povišene vrijednosti	17 (33,3)	1 (25)	0 (0)	0,422
Snižene vrijednosti	29 (56,9)	2 (50)	1 (50)	
Trombociti				
Referentne vrijednosti	6 (11,7)	1 (25)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	3 (5,8)	0 (0)	0 (0)	0,871
Snižene vrijednosti	42 (82,5)	3 (75)	2 (100)	

*χ^2 – test

Rezultatima nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima jetrenih enzima s obzirom na spol ispitanika (Tablica 13.).

Tablica 13. Prikaz broja ispitanika s potvrđenom dijagnozom HVBS i odstupanja od referentnog intervala vrijednosti jetrenih enzima u odnosu na spol ispitanika

Pretraga	**Broj bolesnika (%) s obzirom na spol**		**p***
	muško	žensko	
AST			
Referentni interval	28 (56)	2 (28,5)	
Povišene vrijednosti	17 (34)	4 (57,1)	0,398
Snižene vrijednosti	5 (10)	1 (14,4)	
ALT			
Referentni interval	20 (40)	1 (14,3)	
Povišene vrijednosti	28 (56)	5 (71,4)	0,275
Snižene vrijednosti	2 (4)	1 (14,3)	
GGT			
Referentni interval	10 (24,4)	1 (20)	
Povišene vrijednosti	25 (60,1)	4 (80)	0,594
Snižene vrijednosti	6 (14,5)	0 (0)	
CK			
Referentni interval	7 (21,8)	1 (20)	
Povišene vrijednosti	20 (62,5)	4 (80)	0,601
Snižene vrijednosti	5 (15,7)	0 (0)	
LDH			
Referentni interval	10 (20,9)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	32 (66,7)	5 (100)	0,305
Snižene vrijednosti	6 (12,4)	0 (0)	

*χ^2 – test

Prosječne vrijednosti jetrenih enzima povišene su u sve tri promatrane skupine. Najviše vrijednosti AST, ALT, GGT, CK izmjerene su kod bolesnika inficiranog virusom *Puumala*. Najviša vrijednost enzima LDH izmjerena je kod bolesnika inficiranog virusom *Dobrava* (Tablica 14.).

Tablica 14. Prikaz vrijednosti jetrenih enzima kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na tip virusa

Pretraga (mjerna jedinica)		**Tip virusa**		
		Puumala	***Dobrava***	***Puumala/Dobrava***
AST (U/L)	MIN†	13	28	34
	MAX‡	123	91	71
	M*	49,4	53,1	57
	Medijan	42	36	66
ALT (U/L)	MIN†	16	32	36
	MAX‡	320	125	148
	M*	65	73,8	107,3
	Medijan	53	72,5	138
LDH (U/L)	MIN†	52	248	208
	MAX‡	457	474	233
	M*	247,8	326,5	220,5
	Medjian	228,5	292	220,5
CK (U/L)	MIN†	11	39	74
	MAX‡	449	421	88
	M*	120,8	118	79,5
	Medijan	81	64,5	79,5
GGT (U/L)	MIN†	12	39	46
	MAX‡	223	55	118
	M*	59,5	56,5	82
	Medijan	41,5	40,0	82

*M – aritmetička sredina; †M – minimalna vrijednost podatka; ‡M – maksimalna vrijednost podatka

Prosječne vrijednosti ureje i kreatinina povišene su kod svih pacijenata. Maksimalne vrijednosti ovih parametara izmjerene su kod pacijenta oboljelog od virusa *Puumala* (Tablica 15.).

Rezultatima istraživanja utvrđena je statistički značajna razlika (p = 0,024) u vrijednostima serumskog kreatinina s obzirom na spol. Muški spol ima u većem postotku povišene vrijednosti ureje i kreatinina (Tablica 16.).

S obzirom na dob bolesnika nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima ureje i kreatinina (Tablica 17.).

Dva su bolesnika u oliguričnoj fazi zbog visokih vrijednosti ureje i kreatinina i s niskom vrijednosti diureze bila podvrgnuta postupku hemodijalize. Nakon jednog ciklusa hemodijalize spontano su prešli u poliuričnu fazu bolesti. Jedan bolesnik bio je zaražen virusom *Dobrava*, a drugi je imao miješanu infekciju (Tablica 18.).

Tablica 15. Prikaz vrijednosti ureje i kreatinina kod pacijenata s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na tip virusa

Pretraga (mjerna jedinica)		**Tip virusa**		
		Pumaala	*Dobrava*	*Puumala /Dobrava*
Ureja (mmol/L)	MIN†	1,8	3,3	3,1
	MAX‡	27,2	18,2	20,6
	M*	6,3	7,4	4,7
Kreatinin (µmol/L)	MIN†	55	87	74
	MAX‡	664	494	615
	M*	123	227	84

*M – aritmetička sredina; †MIN – minimalna vrijednost podatka;
‡MAX – maksimalna vrijednost podataka

Tablica 16. Prikaz odstupanja vrijednosti ureje i kreatinina od referentnih vrijednosti kod pacijenata s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na spol

Pretraga	Broj ispitanika (%) s obzirom na spol		p*
	muško	žensko	
Ureja			
Referentni interval	1 (2)	1 (14,3)	
Povišene vrijednosti	48 (96)	6 (85,7)	0,24
Snižene vrijednosti	1 (2)	0 (0)	
Kreatinin			
Referentni interval	0 (0)	1 (14,3)	
Povišene vrijednosti	49 (98)	6 (85,7)	**0,024**
Snižene vrijednosti	1 (2)	0 (0)	

*χ^2 – test

Tablica 17. Prikaz vrijednosti odstupanja ureje i kreatinina od referentnih vrijednosti kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na dob

Pretraga	Broj bolesnika (%) s obzirom na dob					p*
	18 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	> 60	
Ureja						
Referentni interval	0 (0)	1 (6,7)	1 (5,8)	0 (0)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	14 (93,3)	14 (93,3)	15 (88,4)	10 (100)	3 (100)	0,899
Snižene vrijednosti	0 (0)	0 (0)	1 (5,8)	0 (0)	0 (0)	
Kreatinin						
Referntni interval	0 (0)	0 (0)	1 (5,8)	0 (0)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	11 (91,7)	15 (100)	16 (94,2)	10 (100)	3 (100)	0,627
Snižene vrijednosti	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*χ^2 – test

Tablica 18. Prikaz broja bolesnika s potvrđenom dijagnozom bolesti koji su bili podvrgnuti postupku hemodijalize u odnosu na tip virusa

Tip virusa	Broj bolesnika u postupku hemodijalize
Puumala	0
Dobrava	1
Puumala / Dobrava	1

Povišene vrijednosti CRP zabilježene su kod svih bolesnika. Pretraga je napravljena u 32 bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima CRP u odnosu na tip virusa (Tablica 19.).

Tablica 19. Prikaz vrijednosti CRP u odnosu na tip virusa

Pretraga (mjerna jedinica)		**Tip virusa**			**t-test**	
		Puumala	***Dobrava***	***Puumala/Dobrava***	t	p
CRP (mg/L)	MAX†	179,0	35,8	/	2,06	0,354
	M*	34,2	32,2	/		
	Medijan	20,4	32,2	/		

*M – aritmetička sredina; †MAX – maksimalna vrijednost podatka

Prosječne vrijednosti APTV i PV nisu povišene u odnosu na tip virusa, dok su prosječne vrijednosti fibrinogena i D-dimera povišene unutar sve tri skupine. Prosječne vrijednosti D - dimera najviše su povišene kod bolesnika s virusom *Puumala* (Tablica 20.).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima APTV, PV i fibrinogena u odnosu na spol bolesnika (Tablica 21.).

Tablica 20. Prikaz vrijednosti APTV, PV, fibrinogena i D - dimera kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na tip virusa

Pretraga (mjerna jedinica)		**Tip virusa**		
		Puumala	***Dobrava***	***Puumala / Dobrava***
APTV (omjer)	Broj bolesnika	49	5	2
	M*	0,94	0,98	0,98
	Medijan	0,99	1,09	1,09
PV (udjel)	Broj bolesnika	45	4	2
	M*	26,4	26,3	23,8
	Medijan	25,4	25,7	25,6
Fibrinogen (g/L)	Broj bolesnika	44	4	2
	M*	4,2	4,7	4,6
	Medijan	4,2	4,5	4,5
D - dimeri (ng/L)	Broj bolesnika	44	5	2
	M*	4,0	3,4	3,4
	Medijan	2,5	2,1	2,7

*M – aritmetička sredina

Tablica 21. Prikaz odstupanja vrijednosti APTV, PV, fibrinogena i D - dimera od referentnih vrijednosti kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na spol

Pretraga	Broj ispitanika (%) s obzirom na spol		p*
	muško	žensko	
APTV			
Referentna vrijednost	38 (77,5)	6 (85,7)	
Povišena vrijednost	2 (4,1)	0 (0)	0,823
Snižena vrijednost	9 (18,4)	1 (14,3)	
PV			
Referentna vrijednost	29 (65,9)	3 (42,9)	
Povišena vrijednost	3 (6,8)	1 (14,2)	0,488
Snižena vrijednost	12 (27,3)	3 (42,9)	
Fibrinogen			
Referentna vrijednost	17 (39,5)	3 (42,9)	
Povišena vrijednost	26 (60,5)	4 (54,1)	0,867
Snižena vrijednost	0 (0)	0 (0)	
D - dimeri			
Referentna vrijednost	0 (0)	0 (0)	
Povišena vrijednost	44 (100)	7 (100)	/
Snižena vrijednost	0 (0)	0 (0)	

*χ^2 – test

Najviše vrijednosti fibrinogena imala je dobna skupina od 18 do 29 godina. Nije zabilježena statistički značajna razlika u vrijednosti APTV, PV i fibrinogena u odnosu na dob bolesnika (Tablica 22.).

Tablica 22. Prikaz odstupanja vrijednosti APTV, PV, fibrinogena i D-dimera od referentnih vrijednosti kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na dob

Pretraga	Broj bolesnika (%) s obzirom na dob					p*
	18 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	> 60	
APTV						
Referentni interval	10 (83,3)	12 (85,7)	12 (75,0)	8 (80)	2 (66,7)	0,968
Povišene vrijednosti	0 (0)	1 (7,1)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	
Snižene vrijednosti	2 (16,7)	2 (14,2)	3 (18,7)	2 (20)	1 (33,3)	
PV						
Referentni interval	9 (75,0)	10 (76,9)	6 (42,8)	5 (55,6)	2 (66,7)	0,334
Povišene vrijednosti	1 (8,3)	0 (0)	1 (7,2)	1 (11,1)	1 (33,3)	
Snižene vrijednosti	2 (16,7)	3 (23,1)	7 (50,0)	3 (33,3)	0 (0)	
Fibrinogen						
Referentni interval	1 (9,1)	10 (55,6)	5(55,4)	3 (33,3)	1 (33,3)	0,119
Povišene vrijednosti	10 (90,9)	8 (44,4)	4 (44,6)	6 (66,7)	2 (66,7)	
Snižene vrijednosti	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
D - dimeri						
Referentni interval	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Povišene vrijednosti	12 (100)	12 (100)	15 (100)	9 (100)	3 (100)	
Snižene vrijednosti	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*χ^2 – test

Rezultati su pokazali da su najviše vrijednosti natrija i kalija zabilježene kod bolesnika inficiranog virusom *Puum*ala. Pacijenti s miješanom infekcijom imali su prosječne vrijednosti ovih parametara niže (Tablica 23.).

S obzirom na spol bolesnika nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima natrija i kalija (Tablica 24.).

Vrijednosti se prema dobi ispitanika razlikuju. Ispitanici stariji od 60 godina imaju značajno snižene vrijednosti ovih parametara u odnosu na druge dobne skupine (Tablica 25.).

Tablica 23. Prikaz vrijednosti natrija i kalija kod bolesnika s potvrđenom bolesti u odnosu na tip virusa

Pretraga (mjerna jedinica)		**Tip virusa**		
		Puumala	***Dobrava***	***Puumala/Dobrava***
Natrij (mmol/L)	Broj bolesnika	44	4	2
	MAX†	149	143	141
	M*	137,1	140,0	136,7
	Medijan	138	141	136,5
Kalij (mmol/L)	Broj bolesnika	41	3	2
	MAX†	6,0	4,7	5,2
	M*	4,1	4,1	4,4
	Medijan	4,1	3,9	4,3

*M – artimetička sredina; †MAX – maksimalna vrijednost podatka

Tablica 24. Prikaz odstupanja vrijednosti natrija i kalija od referentnih vrijednosti kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na spol

Pretraga	**Broj bolesnika (%) s obzirom na spol**		**p***
	muško	žensko	
Natrij			
Referentni interval	19 (43,2)	1 (14,4)	
Povišene vrijednosti	10 (22,7)	3 (42,8)	0,304
Snižene vrijednosti	15 (34,1)	3 (42,8)	
Kalij			
Referentni interval	14 (35,9)	1 (14,4)	
Povišene vrijednosti	3 (7,7)	1 (71,6)	0,502
Snižene vrijednosti	22 (56,4)	5 (14,4)	

*χ^2 – test

Tablica 25. Prikaz odstupanja vrijednosti natrija i kalija od referentnih vrijednosti kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na dob

Pretraga	**Broj bolesnika (%) s obzirom na dob**					**p***
	18 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	> 60	
Natrij						
Referentni interval	5 (45,5)	3 (21,4)	4 (30,8)	8 (80)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	2 (35,7)	5 (35,7)	4 (30,8)	2 (20)	0 (0)	**0,041**
Snižene vrijednosti	4 (42,9)	6 (42,9)	5 (38,4)	0 (0)	3 (100)	
Kalij						
Referentni interval	2 (20)	1 (9,1)	12 (70,6)	0 (0)	0 (0)	
Povišene vrijednosti	1 (10)	0 (0)	1 (5,8)	2 (40)	0 (0)	**0,009**
Snižene vrijednosti	7 (70)	10 (90,9)	4 (23,6)	3 (60)	3 (100)	

*χ^2 – test

Maksimalne i minimalne vrijednosti diureze zabilježene su kod pacijenata oboljelih od virusa *Puumala* (Tablica 26.).

Tablica 26. Prikaz vrijednosti diureze kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS u odnosu na tip virusa

DIUREZA (mL)	**Tip virusa**		
	Puumala	***Dobrava***	***Puumala/Dobrava***
MAX†	10250	5700	5800
MIN‡	250	300	600
M*	3599	3827	4516

*M – aritmetička sredina; †MIN – minimalna vrijednost podatka;
‡MAX – maksimalna vrijednost podatka

Kvalitativne pretrage urina pokazuju da je najčešći patološki nalaz prisutnost eritrocita u urinu (Tablica 27.).

Tablica 27. Prikaz broja bolesnika u odnosu na ukupan broj bolesnika s patološkim vrijednostima pretrage urina

Pretraga	**Tip virusa**		
	Puumala	***Dobrava***	***Puumala/Dobrava***
Eritrociti u urinu	35/50	2/4	2/2
Leukociti u urinu	10/50	0/4	0/2
Proteini u urinu	18/50	2/4	1/2
Ketoni u urinu	6/50	1/4	0/2

6. RASPRAVA

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom (HVBS) je akutna zoonoza koju uzrokuju hantavirusi. U Hrvatskoj se svake godine bilježe pojedinačni ili sporadični slučajevi HVBS-a, a bolest se pretežno pojavljuje u kontinentalnim dijelovima zemlje. Poznata su i neka prirodna žarišta u Hrvatskoj: neke šume u Lici, Zagrebačkoj, Karlovačkoj, Sisačko-moslavačkoj županiji, Gorskom kotaru, kao i na području Medvednice (17). Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike, epidemiološke anamneze te nalazom specifičnih protutijela u serumu oboljelih. Najrizičnije skupine za obolijevanje su osobe koje u profesionalnom životu dolaze u kontakt i izravan dodir s izlučevinama glodavaca (1).

U Općoj bolnici „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku na Odjelu za infektivne bolesti u razdoblju od siječnja 2012. do prosinca 2017. godine liječeno je 96 bolesnika s dijagnozom hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom. U ovo istraživanje uključeno je 57 ispitanika oba spola, u dobi ≥ 18 godina, kojima je dijagnoza hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom etiološki potvrđena laboratorijskim serološkim testiranjem.

Serološke pretrage učinjene kod naših ispitanika dokazale su prisutnost dva tipa virusa: *Puumala* i *Dobrava*. Virus *Puumala* serološki je potvrđen u 51 ispitanika (89,5 %), a virus *Dobrava* u 4 ispitanika (7,0 %). Dva bolesnika imala su serološku potvrdu za oba virusa. Seroepidemiološko istraživanje autora Avšič Županc i sur. (18) objavljeno 2014. godine obuhvatilo je područje Balkana/jugoistočnu Europu i pokazalo da je gotovo cijela Hrvatska, osim otoka i priobalja, endemsko područje za pojavnost ove bolesti (većinom sporadični slučajevi, s nekoliko epidemija). Serološki su bila dokazana dva tipa virusa: *Puumala* i *Dobrava*. U sporadičnim slučajevima HVBS-a, infekcija virusom *Dobrava* bila je dokazana u 1/3 bolesnika, dok je virusom *Puumala* bilo zaraženo 2/3 bolesnika, što odgovara i rezultatima našeg istraživanja obzirom na to da je kod 89,5 % naših ispitanika serološki potvrđen tip virusa *Puumala*.

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom je bolest od koje obolijevaju u većem postotku pripadnici muškog spola te osobe koje u svom profesionalnom životu dolaze u kontakt s izlučevinama zaraženih glodavaca (1 – 3). Ispitanici obuhvaćeni istraživanjem provedenim u Bosni i Hercegovini (19) u većem postotku bili su muškog spola, te su prema profesionalnoj orijentaciji pripadali zanimanjima šumarskih radnika. Naše provedeno istraživanje pokazalo

je statistički značajnu razliku u obolijevanju od HVBS-a u odnosu na spol. Od ukupnog broja ispitanika njih 50 (87,7 %) je muškog spola, a ženskih ispitanika je 7 (12,3 %) što je usporedivo i s rezultatima objavljenima u istraživanju Džepine i sur. (20) gdje su 86,2 % ispitanika bili muškarci, a 13,8 % žene.

Infekcijom su najčešće pogođene rizične skupine: vojnici, poljoprivrednici, šumarski djelatnici, izletnici, planinari, domaćice. Sve ove skupine izložene su većem riziku od obolijevanja od HVBS-a jer zbog posla ili aktivnosti dolaze u kontakt sa zaraženim materijalima (7). Zaraze se najčešće događaju tijekom poljskih i poljoprivrednih radova: košnja trave, rad u povrtnjaku, manipulacija sijenom i sl., zatim tijekom vojnih vježbi i ratova, te čestim kontaktom sa šumom, ležanjem na tlu, konzumacijom neopranih poljskih, vrtnih i šumskih plodova (8). U ovom ispitivanju prema profesionalnoj orijentaciji najveći broj ispitanika, njih 18 (31,6 %), je u skupini šumarskih radnika, zatim slijede ispitanici koji se bave poljoprivredom 15 (26,3 %), vojnici (8,8 %) te domaćice (8,8 %). Najveći broj oboljelih zabilježen je u dva ljetna mjeseca (16 u lipnju, 9 u srpnju) te u studenom njih 7.

Najčešće obolijevaju dobne skupine od 20 do 40 godina, češće muškarci nego žene (8). U istraživanju Džepine i sur. (20) najmlađi bolesnik imao je 18, a najstariji 72 godine, dok je prosječna dob bila 37 godina. Najmlađi ispitanik uključen u istraživanje imao je 18, a najstariji 70 godina. Najviše oboljelih nalazimo u dobnoj skupini 40 – 49 godina (29,8 %), slijedi skupina 30 – 39 godina (26,3 %) te skupina 18 – 29 godina (21,1 %) .

S obzirom na to da je osnovni patofiziološki mehanizam u razvoju kliničke slike oštećenje kapilara, HVBS je sistemska bolest koja se može manifestirati zahvaćenošću bilo kojeg organskog sustava (17). Ipak, klasičnu kliničku sliku sačinjava trijas simptoma: vrućica, hemoragijska dijateza (trombocitopenija i znakovi krvarenja u različitim organima: petehije, epistaksa, hematemeza, hematurija, itd.) i poremećaj u radu bubrega.

Inkubacija HVBS-a varira od 7 do 42 dana, a najčešće je oko dva tjedna. Bolest počinje naglo, izraženi su opći infektološki simptomi, pa se u početku bolest može zamijeniti s nekom drugom infektivnom bolešću, a u vrijeme gripe i gripom (11). Osim toga, klinička slika HVBS-a je vrlo slična leptospirozi, te je za konačnu potvrdu dijagnoze nužna serološka dijagnostika (2,20).

Karakteristični simptomi su: vrućica, bolovi u mišićima, bolovi u trbuhu, glavobolje, umor, mučnina, povraćanje te kataralni respiratorni simptomi. Crvenilo, zažarenost i podbuhlost lica također su karakteristični simptomi ove bolesti. Klinički tijek bolesti može se podijeliti u pet faza (febrilna, hipotenzivna, oligurijska, poliurijska i rekonvalescentna), a za svaku fazu karakteristične su određene kliničke i laboratorijske značajke (11).

Najčešći simptom koji se javljao kod naših ispitanika s HVBS-om je vrućica koju nalazimo u 98,2 % ispitanika, a slijede mučnina u 66,7 %, bol u leđima (43,8 %) i bol u mišićima (43,8 %) te opća slabost kod 40,3 % ispitanika, glavobolja (33,3 %) i povraćanje (33,3 %). Značajna razlika utvrđena je u broju simptoma s obzirom na spol ispitanika. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da pripadnice ženskog spola prosječno imaju veći broj simptoma (4,86) u odnosu na muške ispitanike (3,17). Mučnina se češće javljala kod ispitanika muškog spola, kod kojih se također češće javljaju simptomi glavobolje i povraćanja. Džepina i sur. (20) u svom istraživanju provedenom u razdoblju od srpnja 2007. do prosinca 2008. godine navode da su svi njihovi ispitanici u akutnoj fazi bolesti imali povišenu temperaturu, a od ostalih simptoma većina je imala glavobolju (59 %) te opći algički sindrom (mijalgije 38 %, artralgije 24 %) što je jedan od karakterističnijih simptoma bolesti. Kod trećine njihovih ispitanika bili su prisutni gastrointestinalni simptomi.

Uz kliničku sliku opravdanu sumnju na HVBS treba pobuditi trombocitopenija koja je u istraživanju Džepine i sur. bila prisutna kod 86 % bolesnika (20), dok je u istraživanju Brauna i sur. (21) kod ispitanika s virusom *Puumala* bila 69 %, a prosječan broj trombocita je bio 137 x 10^9/L. U našem istraživanju trombocitopenija je zabilježena u 82,9 % ispitanika, a prosječan broj trombocita kod ispitanika s virusom *Puumala* je 116 x 10^9/L.

Snižene vrijednosti leukocita i umjereno povišene vrijednosti transaminaza pokazuju rezultati kliničke studije provedene u Njemačkoj. Ta studija prikazuje i da oboljeli od virusa Puumala imaju izraženu blažu kliničku sliku (21). Kod naših je ispitanika prosječan broj leukocita 7,5 x10^9/L kod zareženih virusom *Puumala,* 6,9 kod zaraženih virusom *Dobrava,* te 5,2 kod miješane infekcije. Prisutne su snižene vrijednosti limfocita u sve tri skupine, te povišene vrijednosti nesegmentiranih granulocita.

Prosječne vrijednosti jetrenih enzima povišene su u sve tri promatrane skupine. Najviše vrijednosti AST, ALT, GGT, CK izmjerene su kod bolesnika inficiranog virusom *Puumala*. Najviša vrijednost enzima LDH izmjerena je kod bolesnika inficiranog virusom *Dobrava.*

Vrijednosti ureje i kreatinina povišene su kod većeg broja ispitanika. Rezultati pokazuju da je 93,3 % ispitanika imalo povišene vrijednosti ureje, a 91,7 % ispitanika imalo je povišene vrijednosni kreatinina. Najveće vrijednosti ovih parametara izmjerene su kod pacijenta oboljelog od virusa *Puumala* (kreatinin 664 μmol/L, ureja 27,2 mmol/L). Istraživanje provedeno 2002. godine na 325 bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pokazuje da su njihovi ispitanici imali povišene vrijednosti istih parametara u manjem postotku (ureja 48,6 %, kreatinin 53,6 %) (2).

Kod naših ispitanika zabilježena je proteinurija u 18 od ukupno 50 zaraženih virusom *Puumala,* u 2 od ukupno 4 zaraženih virusom *Dobrava*, te u 1 od ukupno 2 bolesnika s miješanom infekcijom, što je manje nego u istraživanju Džepine i suradnika (20) u kojem je u 27 od ukupno 29 bolesnika zabilježena proteinurija, dok su povišene vrijednosti ureje zabilježene kod 14, a kreatinina kod 21 bolesnika. Najveća vrijednost ureje bila je zabilježena kod bolesnika u oliguričnoj fazi – 33,3 mmol/L, kao i najveća vrijednost kreatinina – 695 μmol/L.

Hematurija je kod naših ispitanika zabilježena u 35 od ukupno 50 zaraženih virusom *Puumala,* u 2 od ukupno 4 zaraženih virusom *Dobrava,* te kod oba bolesnika s miješanom infekcijom. Maksimalna vrijednost diureze (10.250 mL), kao i minimalna vrijednost diureze (250 mL) zabilježene su kod ispitanika oboljelih od virusa *Puumala*.

Koagulacijske pretrage pokazuju da je vrijednost D - dimera povišena u 100% ispitanika, a u više od polovice ispitanika zabilježene su i povišene vrijednosti fibrinogena. Kod oboljelih od HVBS-a za očekivati je da će vrijednosti ovih parametara biti povišene zbog oštećenja kapilara i hemoragijskih manifestacija. Prosječne vrijednosti APTV i PV nisu povišene u odnosu na tip virusa, dok su prosječne vrijednosti fibrinogena i D–dimera povišene unutar sve tri skupine. Prosječne vrijednosti fibrinogena kod bolesnika s virusom *Puumala* su 4,2 g/L, *Dobrava* 4,7 g/L, a kod miješane infekcije su 4,6 g/L. Prosječne vrijednosti D–dimera najviše

su povišene kod bolesnika s virusom *Puumala* (4,0 ng/L), dok kod *Dobrave* one prosječno iznose 3,4 ng/L.

Određivanje CRP-a napravljeno je kod 32 bolesnika s potvrđenom dijagnozom HVBS-a, te su povišene vrijednosti CRP-a zabilježene kod svih bolesnika. Prosječna vrijednost CRP-a kod zaraženih virusom *Puumala* je 34,2 mg/L, a kod zaraženih virusom *Dobrava* 32,2 mg/L, te nije uočena statistički značajna razlika u CRP-u u odnosu na tip virusa.

Elektrolitski disbalans prisutan je u obliku hiponatrijemije i hipokalijemije. Istraživanje provedeno u Srbiji pokazalo je snižene vrijednosti natrija i kalija kod većine ispitanika, te je i hipofosfatemija navedena kao jedan od pokazatelja ove bolesti (22). U našem istraživanju snižene vrijednosti natrija imalo je 34,1 % muških i 42,8 % ženskih ispitanika, a snižene vrijednosti kalija 56,4 % muških i 14,4 % ženskih ispitanika.

Dva bolesnika u oliguričnoj fazi bila su zbog visokih vrijednosti ureje i kreatinina i s niskom vrijednosti diureze podvrgnuta postupku hemodijalize. Nakon jednog ciklusa hemodijalize spontano su prešli u poliuričnu fazu bolesti. Jedan bolesnik bio je zaražen virusom *Dobrava*, a drugi je imao miješanu infekciju. Nisu zabilježene teže komplikacije bolesti, a većina ispitanika liječena je simptomatski. Svi oboljeli otpušteni su s bolničkog liječenja u dobrom općem stanju. Iz anamnestičkih podataka ispitanika nije bilo vidljivo da postoje stanja koja predstavljaju predispoziciju za obolijevanje od HVBS-a.

Rezultati provedenog istraživanja potvrđuju hipotezu da promatrani bolesnici oboljeli od HVBS-a imaju sve kliničke i laboratorijske značajke karakteristične za ovu bolest. Klasičnu kliničku sliku HVBS-a sačinjava trijas simptoma: vrućica, hemoragijska dijateza i poremećaj u radu bubrega. Trombocitopenija te povišene vrijednosti ureje i kreatinina važan su pokazatelj bolesti. Zbog toga su rutinski laboratorijski testovi od osobite važnosti za brzo postavljanje dijagnoze hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovi provedenog istraživanja i analize dobivenih podataka mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Analiza kliničkih i laboratorijskih značajki HVBS-a u Sisačko-moslavačkoj županiji u razdoblju od 2012. do 2017. godine pokazala je da najveći broj oboljelih bio zaražen virusom *Puumala.*
- Muški spol obolijeva u većem postotku u odnosu na ženski spol.
- Najčešće obolijeva dobna skupina od 40 – 49 godina.
- Najveći broj oboljelih javlja se u ljetnim mjesecima.
- Najčešći simptom bolesti je vrućica.
- U većine ispitanika zabilježena je trombocitopenija, te snižene vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita i leukocita, te povišene vrijednosti nesegmentiranih granulocita.
- Kod ispitanika su dokazane umjereno povišene vrijednosti transaminaza.
- Vrijednosti ureje i kreatinina povišene su u gotovo svih ispitanika.
- CRP je povišen kod svih ispitanika.
- D – dimeri povišeni su kod svih oboljelih, zabilježene su povišene vrijednosti fibrinogena u većine ispitanika.
- Kod manjeg broja ispitanika zabilježena je hiponatrijemija, hipokalijemija je zabilježena u nešto više od polovice ispitanika.
- Nalaz u urinu pokazuje eritrocituriju i proteinuriju u većine ispitanika.
- Tijek bolesti nije bio specifičan, pojedine faze su se preklapale, uglavnom se javljao lakši oblik bolesti.
- Nisu zabilježene teže komplikacije niti smrtni slučajevi.
- Kod bolesnika je primijenjena simptomatska terapija bez uključivanja antibiotika.

8. SAŽETAK

Uvod: Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom (HVBS) je akutna virusna zoonoza koju uzrokuju hantavirusi, endemska je u Hrvatskoj.

Ciljevi istraživanja: Prikazati kliničke i laboratorijske značajke bolesti oboljelih u razdoblju od siječnja 2012. do prosinca 2017. godine koji su liječeni na Odjelu za infektivne bolesti Opće bolnice „Dr. Ivo Pedišić“ u Sisku.

Ustroj studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni bolesnici oba spola stariji od 18 godina s laboratorijski potvrđenom dijagnozom HVBS-a. Podaci o bolesnicima prikupljani su iz povijesti bolesti.

Rezultati: Virus *Puumala* serološki je potvrđen kod 89,5 % ispitanika, virus *Dobrava* kod 7 % ispitanika. Muških ispitanika bilo je 87,7 %, a ženskih 12,3 %. Utvrđena je statistički značajna razlika u obolijevanju od bolesti u odnosu na spol. Najčešće obolijeva dobna skupina od 40 do 49 godina (29,8 %). Bolest se najčešće javlja u ljetnim mjesecima. Simptom vrućice prisutan je kod 98,2 % ispitanika, ženski spol ima prosječno više simptoma u odnosu na muški spol. Trombocitopenija prisutna je kod 82,9 % ispitanika, većina oboljelih ima snižene vrijednosti hemoglobina, limfocita i povišene vrijednosti nesegmentiranih granulocita. Svi ispitanici imaju povišene vrijednosti CRP-a i D-dimera, 60 % oboljelih ima povišene vrijednosti fibrinogena. Vrijednosti ureje povišene su kod 93,3 % oboljelih, a kreatinina kod 91,7 %. Vrijednosti natrija i kalija su snižene. Zabilježena je proteinurija i eritrociturija.

ZAKLJUČAK: Provedenim istraživanjem potvrđeno je da klasičnu kliničku sliku HVBS-a sačinjava trijas simptoma: vrućica, hemoragijska dijateza i poremećaj u radu bubrega. Trombocitopenija te povišene vrijednosti ureje i kreatinina važan su pokazatelj bolesti.

Ključne riječi: hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom; kreatinin; trombocitopenija; ureja; virus *Dobrava*; virus *Puumala*

9. SUMMARY

Clinical and laboratory characteristics of hemorragic fever with renal syndrome

Introduction: Hemorragic Fever with Renal Syndrome (HFRS) is acute virus zoonosis caused by hantaviruses, endemic in Croatia.

Aim: The aim was to show clinical and laboratory characteristics of the disease in patients in the period from January 2012 to December 2017. The patients were treated at the Department of Infectious Diseases of the General Hospital „Dr. Ivo Pedišić“ in Sisak.

Study Design: Cross – sectional study.

Subjects and methods: The research included patients of both sexes, over 18 years old, with laboratory-confirmed diagnosis of HFRS. The data on patients was collected from medical records.

Results: *Puumala* virus was serologically confirmed in 89,5 % of subjects, and *Dobrava* virus in 7 % of subjects. 87,7 % of subjects were male, and 12,3 % female. A sex-related statistically significant difference was established in terms of the development of the disease. The age group of 40 – 49 years is most likely to develop the disease (29,8 %). The disease most often appers during summer months. The fever was present in 92,8 % of subjects, with women having more symptoms on average than man. Thrombocytopenia was present in 82,9 % of subjects, most patients had lowered values of haemoglobin and lymphocyte and elevated values of non-segmented granulocytes. All subjects had elevated values of CRP and D-dimer, 60 % of patients had elevated values of fibrinogen. Urea values were elevated in 93,3 % of patients, and creatinine values in 91,7 %. The values of sodium and potassium are lowered. Proteinuria and hematuria were noted.

Conclusion: It was confirmed by the study that the classic picture of HFRS is comprised of three symptoms: fever, hemorragic diathesis and kidney failure. Thrombocytopenia, as well as elevated levels of urea and creatinine are an important indicator of the disease.

Keywords: creatinine; hemorragic fever with renal syndrome; thrombocytopenia; urea; virus *Dobrava;* virus *Puumala*

10. LITERATURA

1. Ropac D, Puntarić D. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 151 – 169.
2. Kuzman I, Markotić A. Bunyavirusne hemoragijske groznice i Hantavirusni plućni sindrom. U: Begovac J. i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 569 – 575.
3. Ropac D. i sur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. str. 377 – 382.
4. Presečki V. i sur. Virologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 239 – 245.
5. Cvetko Krajinović L. Molekularna epidemiologija hantavirusa. Infektološki glasnik. 2007; 27:3:123 – 129.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mišja groznica. Dostupno na adresi: http://www.hzjz.hr/mišja/groznica. Datum pristupa: 22.03.2018.
7. Zavod za javno zdravstvo Virovitičko – podravske županije. Mišja groznica. Dostupno na adresi: http://www.zzjzvpz.hr/mišja/groznica. Datum pristupa: 21.02.2018.
8. Volner Z. Opća mikrobiololgija s epidemiologijom za studente zdravstevnih škola. Zagreb: Školska knjiga; 2002. str. 113-117.
9. Kuzman I, Schoewald S. Infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 119 – 127.
10. Southwick F. Infektivne bolesti. Split: Placebo d.o.o.; 2018. str. 373 – 374.
11. Molnar M, Petriček G, Jurković Lj. Mišja groznica – hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom – prikaz slučaja. Med foam Croat. 2017;25:69 – 73.
12. Krajinović V, Cvetko Krajinović L. Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom. Medix. 2012;18.263 – 266.
13. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Infektivne bolesti. U: Vrhovac B. i sur. Interna medicina, Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. str. 1515 – 1517.
14. Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar. Mišja groznica. Dostupno na adresi: http://www.stampar.hr/mišja/groznica. Datum pristupa: 15.05.2018.
15. Babuš V. Epidemiološke metode. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
16. Horvat J, Mijoč J. Osnove statistike. Zagreb: Naklada Ljevak; 2002.
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Aktualnosti – mišja groznica. Dostupno na adresi: http://www.hzjz.hr/aktualnosti/mišja/groznica. Datum pristupa: 22.06.2018

18. Avšič Županc T, Korva M, Markotić A. HFRS and hantaviruses in the Balkans/South-East Europe. Virus Research. 2014;187:27 – 33.
19. Nikolić J, Kuzman I, Markotić A, Đaković Rode O, Curić I, Ivanković Bebek H. i sur. The Occurrence of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Southern Parts of Bosnia and Herzegovina. Coll. Antropol. 2009;33:37 – 42.
20. Džepina G, Cvetko Krajinović L, Markotić A. Klinička slika HVBS-a u međuepidemijskom razdoblju. Infektološki glasnik. 2009;29:13 – 18.
21. Braun N, Haap M, Overkamp D, Kimmel M, Alscher M, Lehnert H. Characterization and outcome following Puumala virus infection: a retrospective analysis of 75 cases. Nephrol Dial Transplant. 2010;25.2997 – 3003.
22. Živković M, Todorović Z, Gajović O, Nešić Lj, Mihailović Ž. Parametri za procenu težine kliničke slike hemoragijske groznica sa bubrežnim sindromom. Med Pregl. 2010;5 – 6:361 – 365.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Ime i prezime: Marina Lovrenčić
- Datum rođenja: 08. svibnja 1978.
- Adresa stanovanja: Slatinska 65, 44250 Petrinja
- Telefon: 091/789-5885
- E-mail: marinabilic1@gmail.com

Zaposlenje:

- Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“ Sisak, Odjel za patologiju i citologiju

Obrazovanje:

- Srednja škola u Glini, Opća gimnazija
- Zdravstveno veleučilište u Zagrebu – Preddiplomski stručni studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike
- Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku – Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika