

# Kliničko epidemiološke značajke i dinamika laboratorijskih pokazatelja u bolesnika s hemoragijskom vrućicom s bubrežnim sindromom

---

Ćuk, Marijan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:152:980004>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marijan Ćuk**

**KLINIČKO EPIDEMIOLOŠKE**

**ZNAČAJKE I DINAMIKA**

**LABORATORIJSKIH POKAZATELJA U**

**BOLESNIKA S HEMORAGIJSKOM**

**VRUĆICOM S BUBREŽNIM**

**SINDROMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marijan Ćuk**

**KLINIČKO EPIDEMIOLOŠKE**

**ZNAČAJKE I DINAMIKA**

**LABORATORIJSKIH POKAZATELJA U**

**BOLESNIKA S HEMORAGIJSKOM**

**VRUĆICOM S BUBREŽNIM**

**SINDROMOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Dubravka Lišnjić, prim. dr. med.

Neposredni voditelj: Dario Sabadi, dr. med.

Rad ima 37 listova, 18 tablica i jednu sliku.

## ZAHVALA

*Mojoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Lišnjić, prim. dr. med., od srca hvala na iznimnom strpljenju, predanom i temeljitom nadgledanju provedbe ovog rada te na savjetima korisnim za život.*

*Hvala neposrednom voditelju ovoga rada, Dariju Sabadiju, dr. med., na velikoj i nesebičnoj pomoći pri prikupljanju podataka.*

*Zahvaljujem i dr. sc. Kristini Kralik na pomoći i savjetima oko statističke obrade podataka.*

*Mojim roditeljima, Tomislavu i Katici, hvala na bezuvjetnoj potpori i ljubavi od kojih najmanjih nogu te što su mi omogućili ovaj uspjeh, kao i mojemu bratu i sestrama.*

*Od srca zahvaljujem i svojoj djevojci koja je proživljavala svaki korak provedbe ovog rada sa mnom, kao i svim prijateljima koji su na bilo koji način pridonijeli istome.*

*A najveća hvala Tebi, Gospodine. Bez Tebe uistinu ne bih mogao učiniti ništa.*

*„Pošalji svjetlost svoju i vjernost: nek' me vode,  
nek' me dovedu na tvoju svetu goru, u šatore tvoje!“*

*Ps 43, 3*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	II
1. UVOD .....	1
1.1. Etiologija .....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Patogeneza .....	3
1.4. Klinička slika .....	4
1.5. Dijagnoza .....	5
1.6. Liječenje .....	6
1.7. Prevencija .....	6
2. CILJ RADA .....	8
3. ISPITANICI I METODE .....	9
3.1. Ustroj studije.....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode .....	9
3.4. Statističke metode.....	10
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA .....	23
6. ZAKLJUČAK .....	29
7. SAŽETAK .....	30
8. SUMMARY .....	31
9. LITERATURA .....	32
10. ŽIVOTOPIS .....	36

## POPIS KRATICA

ALT	alanin-aminotransferaza
aPTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AST	aspartat-aminotransferaza
AT III	antitrombin III
CRP	C-reaktivni protein
DOBV	Dobrava virus
ELISA	enzimski povezani imunosorbentni test (engl. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> )
GGT	gama-glutamiltransferaza
GUK	glukoza u krvi
HKPS	hantavirusni kardiopulmonalni sindrom
HVBS	hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IFA	indirektni imunofluorescentni test (engl. <i>Indirect Immunofluorescence Assay</i> )
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
INR	međunarodni normalizirani omjer (engl. <i>International Normalised Ratio</i> )
KBC	Klinički bolnički centar
MCH	srednji stanični hemoglobin (engl. <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> )
MCHC	srednja koncentracija staničnog hemoglobina (engl. <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i> )
MCV	srednji volumen stanica (engl. <i>Mean Corpuscular Volume</i> )
pH	koncentracija iona vodika

PUUV	Puumala virus
PV	protrombinsko vrijeme
RDW-CV	širina distribucije eritrocita – koeficijent varijacije (engl. <i>Red blood cell Distribution Width – Coefficient of Variation</i> )
RNA	ribonukleinska kiselina (engl. <i>ribonucleic acid</i> )
RTG	rentgenološki
RT-PCR	lančana reakcija polimerizacije s reverznom transkriptazom (engl. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> )
UZV	ultrazvuk



## 1. UVOD

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom (HVBS) ili „mišja groznica“ je akutna prirodnožarišna zoonoza uzrokovana hantavirusima. Ova bolest je kroz povijest opisana diljem svijeta, a zbog nepoznavanja uzročnika nosila je različite nazive poput dalekoistočnog nefrozonefritisa, mandžurijske groznice, skandinavske epidemijske nefropatije i korejske hemoragijske groznice. Tek nakon otkrića i izolacije uzročnika, Svjetska zdravstvena organizacija godine 1982. donosi preporuku o uvođenju jedinstvenog naziva – HVBS (1).

### 1.1. Etiologija

Virusi iz porodice *Bunyaviridae* su taksonomski jedna od najraznolikijih grupa virusa. Postoje najmanje 93 vrste i 350 serotipova potonjih virusa svrstanih u pet rodova koji se razlikuju po morfološkim, genskim i antigenskim obilježjima: *Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Phlebovirus*, *Tospovirus* i *Nairovirus* (2).

Hantavirusi, kao i svi drugi *Bunyavirusi*, sferični su virusi obavijeni lipidnom ovojnicom promjera 90 do 110 nanometara. Sadrže jednolančanu, trodijelnu RNA. Tri segmenta RNA kodiraju različite proteine; mali segment (S, od engl. *small*) kodira nukleoprotein (N), srednji segment (M, od engl. *medium*) glikoproteine ovojnice (Gn i Gc), a veliki segment (L, od engl. *large*) RNA-ovisnu RNA-polimerazu. Hantavirusi se repliciraju u citoplazmi, a njihovi glikoproteini ključni su za vezivanje na Golgijev kompleks gdje virusi pupaju. Istraživanja pokazuju da serotipovi virusa izoliranih u Euroaziji i Americi imaju sličan životni ciklus, ali nisu jednako evoluirali zbog specifičnih interakcija sa stanicama domaćina (1 – 3). Kao i svi drugi virusni s lipidnom ovojnicom, inaktiviraju se toplinom (na temperaturi od 60°C tijekom 30 minuta), deterdžentima, UV radijacijom i organskim otapalima (3). Hantavirus je stabilan na sobnoj temperaturi i može ostati infektivan do dva tjedna, a na nižim temperaturama i duže (4).

### 1.2. Epidemiologija

Za razliku od ostalih virusa iz porodice *Bunyaviridae* koji se pretežito prenose artropodima, glavni rezervoari i prijenosnici hantavirusa su mišoliki glodavci (2). U Europi,

pa tako i u Hrvatskoj kao glavni rezervoari prepoznati su riđa voluharica (lat. *Clethrionomys glareolus*), livadna voluharica (lat. *Microtus agrestis*), prugasti poljski miš (lat. *Apodemus agrarius*), žutogrli miš (lat. *Apodemus flavicollis*) i šumski miš (lat. *Apodemus sylvaticus*). Navedeni glodavci izlučuju uzročnika pretežito mokraćom i izmetom (5). Čovjek se najčešće inficira udisanjem virusom kontaminiranog aerosola u prirodnim staništima navedenih glodavaca, pa su tako osobe u najvećem riziku od infekcije upravo šumski radnici, lovci, vojnici, poljoprivrednici, ali i komunalni djelatnici, rekreativni planinari i izletnici. Međutim, infekcija je moguća i u zatvorenim prostorima gdje su glodavci boravili jer se s vremenskim odmakom u prašini akumulira značajna koncentracija uzročnika (ostava, podrum, garaža, obori za domaće životinje i sl.) (1, 5). HVBS se pojavljuje sporadično ili u obliku epidemija, a tipične su tijekom vojnih sukoba ili u vrijeme tzv. mišjih godina, kada nakon blage zime dolazi do porasta populacije i najezde glodavaca (1). Bolest se u pravilu ne prenosi s čovjeka na čovjeka, a prijenos je potvrđen samo za jednu vrstu – Andes virus (6). Teško je razlučiti radi li se uistinu o interhumanom prijenosu unutar zajednice ili izloženosti cijele zajednice istom rizičnom čimbeniku.

Hantavirusi su patogeni od javnozdravstvenog značaja jer se pojavljuju na svim kontinentima, osim Antarktike. Dva glavna klinička entiteta koje hantavirusna infekcija može uzrokovati su HVBS i hantavirusni kardiopulmonalni sindrom (HKPS) (3). Na kontinentima Starog svijeta hantavirusi uzrokuju HVBS, a na kontinentima Novog svijeta HKPS. Godišnje se u svijetu zabilježi preko 50 tisuća novooboljelih, a predviđa se da će incidencija i dalje rasti zbog klimatskih promjena i deforestacije uslijed kojih rastu populacije glodavaca u ljudskim naseljima (7). Češće obolijevaju muškarci nego žene (70 – 80 %). Osobe srednje životne dobi (18 do 50 godina) najčešće obolijevaju, a djeca iznimno rijetko (1). Preko 28 patogenih serotipova uzrokuje bolest kod ljudi. Do sada je sedam hantavirusa povezano s HVBS-om: Amur, Dobrava (DOBV), Hantaan, Puumala (PUUV), Luxi, Saarema i Seoul. U Europi se godišnje zabilježi oko devet tisuća novooboljelih, a dominantni serotip uzročnika je PUUV. PUUV infekcije se bilježe diljem središnje i sjeverne Europe, ali u velikoj mjeri i na istoku Europe i Balkanskom poluotoku. DOBV je identificiran samo na Balkanskom poluotoku, a uzrokuje teže oblike bolesti nego PUUV. DOBV prenosi žutogrli miš čija je distribucija puno šira od Balkanskog poluotoka (3). Zbog toga postoji opravdana zabrinutost za širenje težeg oblika bolesti po svim europskim zemljama.

Za razliku od HVBS, najmanje 15 hantavirusa povezano je s nastankom HKPS i to pretežito u zemljama Južne Amerike. Iako se godišnje zabilježi značajno manje slučajeva

HKPS nego HVBS – njih otprilike dvjesto, HKPS je klinički teža bolest s većim mortalitetom (40 %) u odnosu na HVBS (12 %). Za razliku od Euroazije i Amerike, u Africi je zabilježena tek nekolicina zaraza hantavirusom (3).

Većina površine Hrvatske, uz iznimku obalnih područja i otoka, prvotno je prepoznata kao prirodnožarišno područje HVBS-a (8). Međutim, novija istraživanja pokazuju širenje bolesti i na obalna područja te pojavu novih endemskih područja poput Gorskog Kotara i Medvednice (9, 10).

### 1.3. Patogeneza

Hantavirusi pokazuju sličnu replikacijsku kinetiku i izazivaju slične imunodne odgovore i kod glodavaca i kod ljudi, s bitnom razlikom da je kod glodavaca infekcija kronična i bez očitih patoloških posljedica. U ljudi je infekcija manifestna, a vjerojatno rezultira razvojem imunosti na specifični soj virusa (2). Nakon inhalacije, virus dolazi do plućnog parenhima gdje ga fagocitiraju fagociti i prenose do regionalnih limfnih čvorova (razdoblje prve viremije). Nakon infekcije limfnog sustava, virusi se diseminiraju prema ostalim organima (razdoblje druge viremije) pokazujući isti tkivni tropizam i u glodavaca i u ljudi. Inficiraju vaskularni endotel i zbog toga je HVBS bolest mikrocirkulacije. Za ulazak virusa u stanice endotela ključan je  $\beta$ -3 integrin – molekula nužna u regulaciji migracije endotelnih stanica i vaskularne permeabilnosti (11). Iako molekularni patofiziološki mehanizmi nisu do kraja razjašnjeni, pretpostavlja se da izravno oštećenje kapilara patološkom promjenom permeabilnosti dovodi do nastanka kapilarne ekstravazacije tekućine u svim organskim sustavima (2, 4). Prvenstveno su zahvaćeni bubreg, pluća i srce (12). Nastaje vaskularni edem tkiva, hiperemija, hipotenzija, hemoragija i oštećenje bubrežne funkcije, a tekućina se nakuplja u pleuralnom i retroperitonejskom prostoru (1). Kongestija i hemoragija su najizraženiji u meduli bubrega. Prisutan je perivaskularni edem, dijapedeza eritrocita te infiltracija mononuklearnih stanica (13). Bubrezi su povećani i edematozni, a renalna perfuzija se smanjuje. Posljedično tomu nastaje akutno bubrežno oštećenje po tipu akutnog intersticijskog nefritisa (4). Zbog svega navedenog, klinička slika može biti raznolika i različitog stupnja težine, a HVBS se opisuje kao multisustavna bolest.

#### 1.4. Klinička slika

Bolest se manifestira nakon razdoblja inkubacije koje traje oko dva tjedna, a može varirati od 5 – 42 dana (2). Obično počinje naglo s izraženim simptomima općeg infekcijskog sindroma: vrućicom, općom slabosti i umorom, artralgijama, mialgijama (tipično u lumbosakralnom području) i abdominalnim bolovima. Često su prisutni kataralni simptomi, mučnina, povraćanje, proljev i jake glavobolje. Kao tipični rani znakovi navode se hiperemija kože lica, vrata i prsa te podbuhlo lice (1). Osim vrućice, presudni znakovi infekcije jesu pojava hemoragije uslijed trombocitopenije i oštećenje bubrežne funkcije (2). Bolest se najčešće manifestira u blažem obliku s dominantnim općim infekcijskim sindromom i prolaznim akutnim bubrežnim oštećenjem, a hemoragije su rijetkost (1). Ovaj oblik bolesti povezan je s PUUV infekcijom. Moguć je i nastanak težeg oblika bolesti povezanog s DOBV infekcijom, kojeg prate izraženi opći simptomi, a u pravilu dolazi do hemoragije i hipotenzije. Kao najteže komplikacije nastaju šok i diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK). Hemoragije mogu biti različitog intenziteta pa se tako mogu zamijetiti petehije na sluznicama i koži, subkonjunktivalno krvarenje, epistaksa, hemoptiza, hematemeza, melena, ali i teška krvarenja u parenhimu unutarnjih organa poput intrakranijske hemoragije. Klinička slika je dinamična te se, zbog karakterističnih simptoma i laboratorijskih pokazatelja, može podijeliti u pet faza (1, 2, 4).

Faze HVBS-a su: febrilna (toksična), hipotenzivna, oligurijska, poliurijska i rekonvalescentna. Febrilna faza u prosjeku traje od tri do pet dana (4). U ovoj fazi prevladavaju opći simptomi i vrućica sa zimicom i tresavicom. Bolesnici se obično žale na jaku glavobolju, vrtoglavicu, zamagljen vid, bolove u lumbosakralnom području i abdomenu s mučninom i povraćanjem. Vidljive su konjunktivalne injekcije, petehije mekog nepca te kože vrata i prsa. U laboratorijskim nalazima bilježi se trombocitopenija, hemokoncentracija i leukocitoza sa skretanjem u lijevo te hematurija i proteinurija (1, 2). Nakon febrilne faze slijedi hipotenzivna, koja u prosjeku traje od nekoliko sati do nekoliko dana (4). Arterijski krvni tlak značajno pada, a moguć je i nastanak šoka. U ovom stadiju nastaje akutno bubrežno oštećenje s porastom koncentracije ureje i kreatinina, a ostali laboratorijski nalazi prate febrilnu fazu (1). U drugom tjednu bolesti slijedi oligurijska faza, koja u prosjeku traje od tri do sedam dana (4). Karakteristični su bolovi cijelog tijela i pojava nekog od oblika hemoragije. Uz značajno pogoršanje bubrežne funkcije i redovitu pojavu oligurije ili anurije, često nastaje poremećaj elektrolita i ravnoteže tekućine. Prisutni su anemija i povišene vrijednosti aminotransferaza. Mogući su neurološki i psihijatrijski poremećaji poput

dezorijentacije, somnolencije, halucinacija i epileptičnih napadaja. Nerijetko nastaje hipertenzija i pneumonitis kompliciran plućnim edemom i pleuralnim izljevom (1, 2, 4). Iza oligurijske slijedi poliurijska faza s prosječnim trajanjem od jednog do dva tjedna (4). Radi se o kompenzacijskoj fazi s povećanom diurezom, a urin je niske specifične težine (1). Bolest kulminira rekonvalescentnom fazom ili fazom oporavka koja je postupna i traje od tri do šest mjeseci. Normalizira se arterijski krvni tlak i bubrežna funkcija te dolazi do uspostave normalne diureze i potpunog izlječenja. Važno je napomenuti kako sve faze bolesti ne moraju uvijek biti manifestne, a može doći i do njihovih preklapanja, osobito u težem obliku bolesti, kada je moguć i smrtni ishod (1, 4).

### 1.5. Dijagnoza

Zbog općeg infektivnog sindroma koji karakterizira prvu fazu bolesti, diferencijalna dijagnoza HVBS-a je široka i uključuje brojne infektivne bolesti, osobito kada se bolest pojavljuje sporadično. Po specifičnim simptomima i znakovima HVBS nalikuje leptospirozi. Obje bolesti prati akutno bubrežno oštećenje, a imaju i slične epidemiološke značajke: pojavljuju se najčešće u ljetnim i jesenskim mjesecima i u zemljopisno sličnim područjima. Međutim, za leptospirozu je karakteristična bol u listovima i ikterus koji kod HVBS-a izostaju. Postoje brojne hemoragijske vrućice drugih virusnih uzročnika, a neke od njih su žuta, omska, krimsko-kongoanska, *dengue* groznica i brojne druge. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća i bolesti poput hepatitisa, uroinfekcije, gastroenterokolitisa, sepse itd. (1).

Epidemiološka anamneza (boravak u prirodnom žarištu, kontakt s prijenosnikom), klinička slika (vrućica nepoznatog porijekla, bubrežno oštećenje, respiratorni distress) i laboratorijski nalazi (trombocitopenija i eritrociturija) trebaju pobuditi sumnju na HVBS. Za definitivnu dijagnozu HVBS-a nužna je etiološka potvrda, odnosno dokaz virusa, virusnih antigena ili serumskih protutijela (1, 4). U tu svrhu mogu se koristiti četiri tipa laboratorijskih testova: serologija, molekulska dijagnostika, izolacija virusa te imunohistokemija. Serologija je zlatni standard u dijagnostici hantavirusne infekcije. Najpraktičnije tehnike koje se koriste za dokaz protutijela su ELISA i IFA. S pomoću njih se identificiraju protutijela klase IgM i IgG na strukturne proteina virusa (Gn, Gc i N) (4). IgM protutijela pozitivna su u akutnoj hantavirusnoj infekciji krajem prvog tjedna bolesti te perzistiraju nekoliko mjeseci. S druge strane, IgG protutijela pozitivna su nakon drugog tjedna bolesti i ostaju godinama (1). Molekularne metode, poput RT-PCR, koriste se uglavnom u istraživačke svrhe. Izolacija

virusa je teška, dugotrajna i predstavlja ozbiljnu opasnost osoblju te stoga zahtijeva specijalizirane laboratorije visoke razine biosigurnosti. Imunohistokemija je korisna isključivo u smrtnim slučajevima za dokaz virusnih antigena u tkivima, kada druge vrste uzoraka nisu dostupne (1, 4).

### **1.6. Liječenje**

Liječenje HVBS-a je primarno simptomatsko i suportivno, a usmjereno je na zbrinjavanje akutnog bubrežnog oštećenja, elektrolitskog disbalansa i prevencije hemoragije. Ovisno o težini bolesti može uključivati hemodijalizu, peritonejsku dijalizu, transfuziju krvnih derivata, oksigenaciju i liječenje šoka (2, 4). Nužan je nadzor bolesnika uz praćenje vitalnih znakova: tjelesne temperature, arterijskog krvnog tlaka, pulsa i diureze. Potrebna je redovita kontrola kompletne (i diferencijalne) krvne slike, elektrolita, ureje, kreatinina, aminotransferaza i koagulograma uz pažljivu intravensku nadoknadu tekućine (1). Obilnu rehidraciju treba izbjegavati u ranoj fazi bolesti, osobito u febrilnih, hipotenzivnih i hemokoncentriranih bolesnika, zbog moguće progresije ekstravazacije tekućine u retroperitoneum te pogoršanja kliničke slike (2).

Specifična antivirusna terapija do sada nije razvijena (1, 4). Jedno istraživanje pokazalo je kako primjena intravenskog ribavirina, osobito u prvim fazama HVBS-a, smanjuje smrtnost u bolesnika (14). Međutim, kroz kliničku praksu poznato je da intenzivni nadzor bolesnika i česta dijaliza čak i bez primjene ribavirina rezultira vrlo niskom smrtnošću (2). U novije vrijeme istražuju se alternativni pristupi liječenju poput primjene antagonista bradikininских receptora. Bradikinin uzrokuje vazodilataciju i povećava vaskularnu permeabilnost, a inhibicijom njegovog djelovanja djelovalo bi se na temeljni patofiziološki mehanizam nastanka bolesti. Jedna studija pokazala je da bi primjena ikatibanta, antagonista bradikininских receptora, mogla pomoći bolesnicima s PUUV infekcijom (15). Također, istražuje se i primjena monoklonskih protutijela kao obećavajući oblik terapije (16).

### **1.7. Prevencija**

Učinkovito cjepivo protiv hantavirusa ne postoji, stoga su temelj prevencije jedino nespecifične mjere i pridržavanje mjera osobne zaštite (1, 4, 5). Preporučuje se izbjegavanje

prirodnih staništa glodavaca kako bi se izbjegao kontakt s njihovim izlučevinama. Uz to, potrebno je održavati čistoću stambenih i gospodarskih objekata i redovito provoditi mjere deratizacije (4). Uništavanje glodavaca i njihovih staništa u prirodi nije se pokazalo uspješnim, kao ni nošenje zaštitne obuće i odjeće zbog prijenosa infekcije aerosolom (1). Tijekom boravka u prirodi preporučuje se izbjegavanje konzumacije sirovih plodova i vode iz šumskih izvora, izbjegavanje kontakta s glodavcima i njihovim gnijezdima, pranje ruku sapunom i toplom vodom, korištenje dezinficijensa ili antiseptika te čuvanje hrane i pića u zatvorenim spremnicima. U zatvorenim prostorima u kojima postoji sumnja da borave ili su boravili glodavci, ne preporučuju se radnje koje bi stvarale aerosol, primjerice čišćenje. Otpad i uginuli glodavci bi se trebali zbrinjavati sukladno propisima (5). Naposljetku, potrebno je provoditi i javnozdravstvene edukacije, osobito rizičnih skupina.

## **2. CILJ RADA**

Ciljevi istraživanja su:

1. ispitati kliničko-epidemiološke osobitosti HVBS-a,
2. ispitati postoji li povezanost pojedinih serotipova uzročnika s komplikacijama i težinom kliničke slike (iskazane kliničkim i laboratorijskim pokazateljima),
3. ispitati zastupljenost bolesnika s HVBS-om u ukupnom broju hospitaliziranih infektoloških bolesnika u promatranom razdoblju.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Prospektivno istraživanje s povijesnim podacima (17).

#### 3.2. Ispitanici

S obzirom na uključni kriterij (klinički i laboratorijski dokazan simptomatski HVBS), istraživanje je obuhvatilo sve bolesnike s HVBS-om liječene u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od siječnja 2017. do prosinca 2023. godine.

#### 3.3. Metode

Iz Povijesti bolesti bolesnika s HVBS-om prikupljeni su i analizirani sljedeći podaci:

- dob, spol;
- epidemiološka anamneza: mjesto stanovanja, zanimanje, boravak u prirodi, boravak u kontaminiranom prostoru, kontakt s prijenosnicima;
- komorbiditeti: kardiovaskularna bolest, šećerna bolest, višestruki komorbiditeti;
- simptomi i znakovi: tjelesna temperatura, urinarni, gastrointestinalni, respiratorni, neurološki simptomi, promjene na koži bolesnika;
- laboratorijski nalazi krvi pri prijemu i otpustu bolesnika: kompletna i diferencijalna krvna slika, C-reaktivni protein, glukoza, urea, kreatinin, natrij, kalij, aminotransferaze, bilirubin, prokalcitonin, koagulogram;
- laboratorijski nalazi urina: biokemijski pregled urina i sediment;
- mikrobiološke pretrage: urinokultura, hemokultura;
- radiološke i ultrazvučne pretrage: RTG snimka pluća, ultrazvuk abdomena;
- serološki dokaz infekcije;

Laboratorijske pretrage krvi i urina odrađene su standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Centralnom laboratoriju KBC-a Osijek, a mikrobiološka obrada krvi i urina standardnim mikrobiološkim metodama u Zavodu za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije KBC-a Osijek. Radiološke i ultrazvučne pretrage učinjene su u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Osijek. Serološke pretrage učinjene su IFA metodom na Odjelu za virološku serologiju HZJZ-a Zagreb.

- liječenje: antimikrobno, suportivno (hemodijaliza, transfuzija krvnih derivata);
- duljina hospitalizacije;
- ishod liječenja.

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirale su se Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim varijablama između skupina po vrsti virusa testirane su Mann Whitney U testom. Sve *P* vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 34 bolesnika, od kojih je najviše, njih 23 (68 %) oboljelo 2017. godine, a 4 (12 %) bolesnika 2023. godine (Tablica 1).

*Tablica 1. Zastupljenost bolesnika prema kalendarskoj godini u kojoj su oboljeli*

Godina	Broj (%) bolesnika
2017.	23 (68)
2018.	1 (3)
2019.	2 (6)
2020.	2 (6)
2021.	1 (3)
2022.	1 (3)
2023.	4 (12)

Čak 32 (94 %) bolesnika su muškarci (Tablica 2).

*Tablica 2. Zastupljenost bolesnika prema spolu*

Spol	Broj (%) bolesnika
Muškarci	32 (94)
Žene	2 (6)

Medijan dobi bolesnika je 39 godina, u rasponu od 17 do 70 godina (Tablica 3).

*Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja dobi*

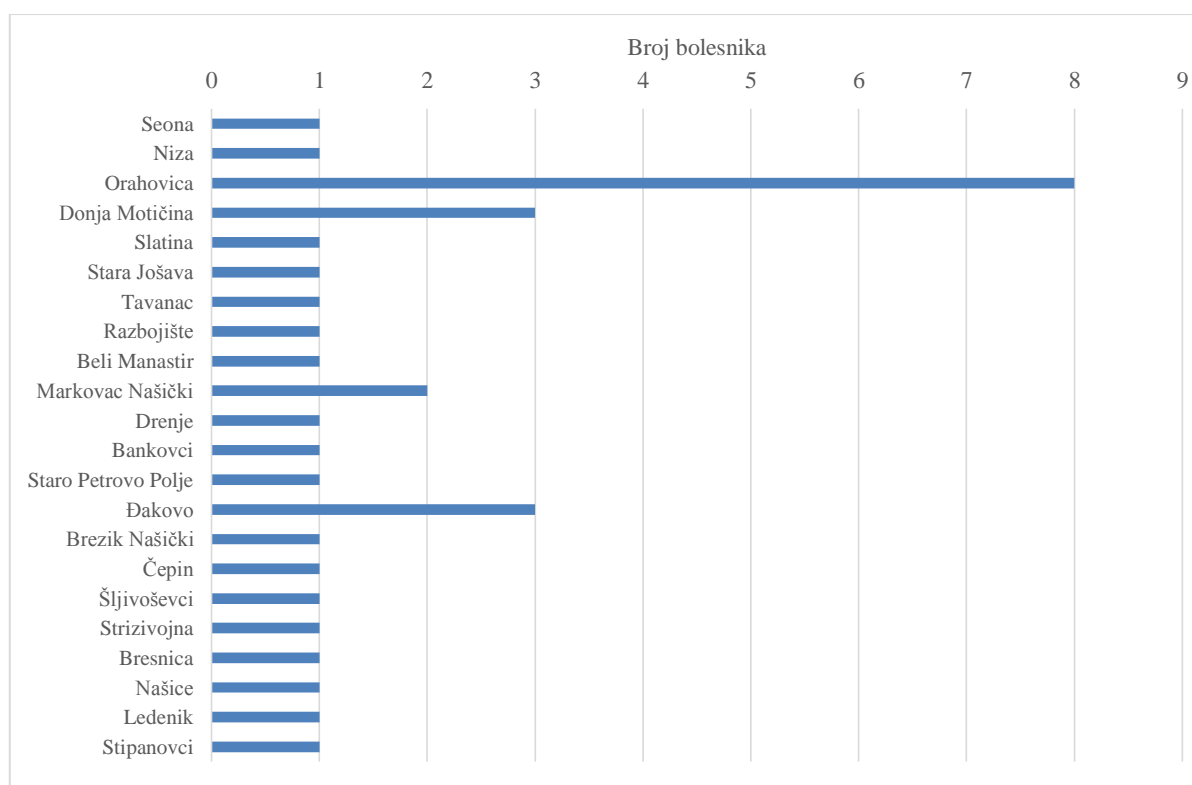
	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum	Aritmetička sredina
Dob (godine)	39 (27 – 53)	17 - 70	40

Najveći broj bolesnika, njih 16 (47 %), je u dobnom rasponu od 20 – 39 godina. 11 (32 %) bolesnika je u dobnom rasponu od 40 – 59 godina (Tablica 4).

Tablica 4. Podjela bolesnika po dobnim skupinama

Dobne skupine	Broj (%) bolesnika
17 – 19	3 (9)
20 – 29	8 (24)
30 – 39	8 (24)
40 – 49	5 (15)
50 – 59	6 (18)
60 – 70	4 (12)

S obzirom na mjesto stanovanja, 8 (24 %) bolesnika je iz Orahovice, dok je ostatak bolesnika iz ostalih mjesta (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela bolesnika prema mjestu stanovanja

U ruralnoj sredini živi 20 (59 %) bolesnika. S obzirom na epidemiološku anamnezu, u šumi je boravilo 15 (50 %) bolesnika, dok ih 9 (30 %) nije boravilo u prirodi. 4 (13 %) bolesnika boravila su u kontaminiranoj garaži i okućnici. Kontakt s glodavcima imalo je 5 (16 %) bolesnika. 7 (39 %) bolesnika su šumari, a ostali nisu bili profesionalno i rekreacijski eksponirani (Tablica 5).

Tablica 5. Epidemiološki podaci bolesnika

	Broj (%) bolesnika
Sredina stanovanja	
Ruralna	20 (59)
Urbana	14 (41)
Boravak u prirodi	
Šuma	15 (50)
Jezera i ribnjaci	6 (20)
Nije boravio/la u prirodi	9 (30)
Boravak u kontaminiranom prostoru	
Garaža i okućnica	4 (13)
Čardak	1 (3)
Obor za svinje	1 (3)
Nije boravio/la u kontaminiranom prostoru	25 (81)
Kontakt s glodavcima	5 (16)
Zanimanje	
Lovac	1 (6)
Šumar	7 (39)
Veterinar	1 (6)
Ostalo	9 (50)

Od komorbiditeta najzastupljenija je kardiovaskularna bolest, kod 4 (12 %) bolesnika, dok ih je 28 (82 %) bez komorbiditeta (Tablica 6).

Tablica 6. Podjela bolesnika prema komorbiditetima

Komorbiditeti	Broj (%) bolesnika
Kardiovaskularna bolest	4 (12)
Šećerna bolest	1 (3)
Višestruki komorbiditeti	1 (3)
Nema komorbiditet	28 (82)

Pri prvom pregledu raspon dotadašnjeg trajanja bolesti je od 1 – 11 dana uz medijan od 5 dana. Hospitalizacija je trajala medijana 11 dana, u rasponu od 4 – 23 dana (Tablica 7).

Tablica 7. Mjere sredine i raspršenja dana bolesti kod prvog pregleda te trajanja hospitalizacije

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dan bolesti pri prvom pregledu	5 (4 – 5)	1 – 11
Trajanje hospitalizacije	11 (7 – 13)	4 – 23

Serološkim metodama dokazana je DOBV infekcija kod 8 (24 %) bolesnika, a kod 26 (76 %) bolesnika PUUV infekcija.

Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika prema tipu virusa koji je izazvao bolest u odnosu na spol, boravak u prirodi ili u kontaminiranom prostoru, jesu li bili u kontaktu s glodavcima i prema komorbiditetima. Kod bolesnika iz ruralnih područja značajnije je više DOBV infekcija, a kod bolesnika iz urbane sredine PUUV infekcija (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ). U šumara je značajnije više PUUV infekcija, a u lovaca, veterinaru i ostalih zanimanja DOBV infekcija (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 8, Tablica 9, Tablica 10).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema epidemiološkim obilježjima u odnosu na tip virusa

	Broj (%) bolesnika			$P^*$
	Dobrava virus (n = 8)	Puumala virus (n = 26)	Ukupno (n = 34)	
Spol				
Muškarci	8 / 8	24 (92)	32 (94)	> 0,99
Žene	0	2 (8)	2 (6)	
Sredina				
Ruralna	8 / 8	12 (46)	20 (59)	<b>0,01</b>
Urbana	0	14 (54)	14 (41)	
Zanimanje				
Lovac	1 / 5	0	1 (6)	<b>0,03</b>
Šumar	0	7 (54)	7 (39)	
Veterinar	1 / 5	0	1 (6)	
Ostalo	3 / 5	6 (46)	9 (50)	

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 9. Raspodjela bolesnika prema mogućoj ekspoziciji u odnosu na tip virusa

	Broj (%) bolesnika			P*
	Dobrava virus (n = 8)	Puumala virus (n = 26)	Ukupno (n = 34)	
<b>Boravak u kontaminiranom prostoru</b>				
Garaža i okućnica	1 / 7	3 (13)	4 (13)	0,43
Čardak	0	1 (4)	1 (3)	
Obor za svinje	1 / 7	0	1(3)	
Nije boravio/la u kontaminiranom prostoru	5 / 7	20 (83)	25 (81)	
<b>Boravak u prirodi</b>				
Šuma	2 / 7	13 (56)	15 (50)	0,24
Jezera i ribnjaci	1 / 7	5 (22)	6 (20)	
Nije boravio/la u prirodi	4 / 7	5 (22)	9 (30)	
Kontakt s glodavcima	2 / 8	3 (13)	5 (16)	0,56

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima u odnosu na tip virusa

Komorbiditeti	Broj (%) bolesnika			P*
	Dobrava virus (n = 8)	Puumala virus (n = 26)	Ukupno (n = 34)	
Kardiovaskularna bolest	0	4 (15)	4 (12)	0,74
Šećerna bolest	0	1 (4)	1 (3)	
Višestruki komorbiditeti	0	1 (4)	1 (3)	
Nema komorbiditet	8 / 8	20 (77)	28 (82)	

\*Fisherov egzaktni test

Svi bolesnici imali su vrućicu. Najučestaliji simptomi su bolovi u lumbosakralnom području kod 18 (53 %) bolesnika te zimica - tresavica ili mialgije i artralgije kod 14 (41 %) bolesnika, dok su ostali simptomi zastupljeni kod manjeg broja bolesnika, bez značajne razlike prema tipu virusa (Tablica 11).

Tablica 11. Simptomi bolesti u odnosu na tip virusa

Simptomi	Broj (%) bolesnika			P*
	Dobrava virus	Puumala virus	Ukupno	
Vrućica	8 / 8	25 (100)	33 / 33	-
Zimica - tresavica	3 / 8	11 (42)	14 (41)	> 0,99
Mialgije i artralgije	2 / 8	12 (46)	14 (41)	0,42
Glavobolja	2 / 8	11 (42)	13 (38)	0,44
Mutnost vida	0	3 (12)	3 (9)	> 0,99
Grlobolja	0	1 (4)	1 (3)	> 0,99
Kašalj	2 / 8	6 (23)	8 (24)	> 0,99
Mučnina	2 / 8	1 (4)	3 (9)	0,13
Povraćanje	3 / 8	6 (23)	9 (27)	0,65
Proljev	3 / 8	6 (23)	9 (27)	0,65
Kožni osip	0	1 (4)	1 (3)	> 0,99
Bolovi u lumbosakralnom području	5 / 8	13 (50)	18 (53)	0,69
Učestalo mokrenje	1 / 8	1 (4)	2 (6)	0,42
Oskudno mokrenje	0	7 (27)	7 (21)	0,16
Dizurično mokrenje	2 / 8	1 (4)	3 (9)	0,13

\*Fisherov egzaktni test

Statistički su značajno niže vrijednosti trombocita pri prijemu kod bolesnika s PUUV infekcijom u odnosu na one s DOBV infekcijom (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ), dok u ostalim laboratorijskim pokazateljima nema značajne razlike s obzirom na tip virusa (Tablica 12).



Tablica 12. Laboratorijski nalazi hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih pokazatelja pri prijemu bolesnika u odnosu na tip virusa

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Dobrava virus	Puumala virus	
Eritrociti ( $\times 10^{12}/L$ )	4,94 (4,44 – 5,35)	4,65 (4,33 – 4,78)	0,16
Hemoglobin (g/L)	153 (133,25 – 161,5)	136,5 (129,5 – 150,25)	0,08
Hematokrit (L/L)	0,43 (0,38 – 0,47)	0,39 (0,37 – 0,42)	0,17
MCV (fL)	87,05 (83 – 88,3)	86,4 (84,8 – 87,53)	0,98
MCH (pg)	30,2 (29,18 – 30,38)	29,95 (29,35 – 30,45)	0,69
MCHC (g/L)	349 (345 – 365,25)	347 (341 – 351,75)	0,38
RDW-CV (%)	12,65 (12,1 – 13,13)	13 (12,18 – 13,85)	0,30
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	107,5 (98 – 131,5)	52 (39,5 – 88)	<b>0,01</b>
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	7,4 (6,03 – 11,63)	7,4 (4,88 – 9,95)	0,42
Segmentirani neutrofili (%)	53 (36 – 70)	52,5 (41 – 56)	0,67
Nesegmentirani neutrofili (%)	8 (6 – 18,5)	9 (5 – 16)	0,97
Eozinofili (%)	1,5 (1 – 4,5)	3,5 (2 – 6)	0,05
Bazofili (%)	0,5 (0,0 – 1)	0 (0 – 1)	0,84
Limfociti (%)	27,5 (18 – 35)	22 (18 – 30,5)	0,26
Monociti (%)	8 (7,25 – 10,5)	10,5 (8 – 15)	0,11
AST (U/L)	50 (26 – 125)	43 (39 – 65,5)	0,68
ALT (U/L)	52 (26 – 78)	55 (35 – 76)	0,65
GGT (U/L)	43 (22 – 66)	36 (25,5 – 57)	0,60
Bilirubin ( $\mu\text{mol}/L$ )	12 (10 – 13,5)	13 (9,75 – 17,25)	0,54
GUK (mmol/L)	5,2 (4,8 – 5,9)	5,7 (5,15 – 6,35)	0,34
Urea (mmol/L)	6,8 (4,3 – 14,2)	5,5 (3,65 – 9,35)	0,39
Kreatinin ( $\mu\text{mol}/L$ )	113,5 (93 – 493,75)	106 (86,5 – 177,5)	0,36
Natrij (mmol/L)	133,5 (132,25 – 140)	136 (134 – 137)	0,51
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,8 – 4,2)	3,8 (3,5 – 4,2)	0,57
CRP (mg/L)	62,9 (34,53 – 99)	77,5 (41,98 – 108,78)	0,63
Prokalcitonin ( $\mu\text{g}/L$ )	0,56 (0,17 – 1,63)	0,76 (0,45 – 0,82)	0,83
PV	0,95 (0,76 – 1,21)	1,08 (0,98 – 1,24)	0,43
PV-INR	1,03 (0,92 – 1,13)	0,97 (0,89 – 1,01)	0,35
aPTV (omjer)	0,82 (0,79 – 0,96)	0,97 (0,88 – 1,01)	0,10
Fibrinogen (g/L)	4,5 (3,13 – 5,3)	4,3 (3,78 – 5,23)	0,84
D-dimeri ( $\mu\text{g}/L$ )	1912,5 (1726,25 – 4380,25)	2530 (1634,75 – 3889,75)	0,73
AT III – aktivnost (1)	0,88 (0,78 – 1,05)	0,96 (0,79 – 1,01)	0,73

\*Mann Whitney U test

Svi bolesnici imali su nalaze pH urina i specifične težine urina unutar granica normale (Tablica 13).

Tablica 13. Laboratorijski nalaz biokemijskih pokazatelja urina u odnosu na tip virusa

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Dobrava virus	Puumala virus	
pH urina	5,0 (5,0 – 6,0)	5,75 (5,0 – 6,5)	0,14
Specifična težina urina (kg/L)	1,02 (1,01 – 1,03)	1,01 (1,01 -1,02)	0,70

\*Mann Whitney U test

16 (53 %) bolesnika imalo je blagu proteinuriju, a niti jedan bolesnik nije imao nalaz pozitivnih nitrata u urinu (Tablica 14).

Tablica 14. Laboratorijski nalaz biokemijskih pokazatelja urina u odnosu na tip virusa

	Broj (%) bolesnika			P*
	Dobrava virus	Puumala virus	Ukupno	
Nitriti				
-	7 / 30	23 / 30	30	-
Proteini				
-	1 (14)	4 (17)	5 (17)	0,31
+	5 (72)	11 (48)	16 (53)	
++	0	7 (31)	7 (23)	
+++	1 (14)	1 (4)	2 (7)	

\*Fisherov egzaktni test

Kod 16 (59 %) bolesnika bila je prisutna eritrociturija, a samo kod 4 (13 %) leukociturija. Nema statistički značajne razlike s obzirom na tip virusa (Tablica 15).

Tablica 15. Laboratorijski nalaz sedimenta urina u odnosu na tip virusa

	Broj (%) bolesnika			P*
	Dobrava virus	Puumala virus	Ukupno	
<b>Cilindri – hijalini</b>				
Nema	1 (14)	10 (46)	11 (38)	0,39
Po koji	6 (86)	11 (50)	17 (59)	
Nešto	0	1 (4)	1 (3)	
<b>Eritrociti</b>				
0 – 1	2 (25)	2 (11)	4 (15)	0,51
2 – 3	1 (13)	6 (32)	7 (26)	
3 – 5	3 (37)	7 (37)	10 (37)	
5 – 10	1 (13)	2 (11)	3 (11)	
10 – 20	1 (13)	0	1 (4)	
20 – 30	0	2 (11)	2 (7)	
<b>Leukociti</b>				
0 – 1	4 (50)	7 (32)	11 (37)	0,71
2 – 3	1 (13)	8 (36)	9 (30)	
3 – 5	2 (25)	4 (18)	6 (20)	
5 – 10	1 (13)	1 (5)	2 (7)	
10 – 20	0	1 (5)	1 (3)	
20 – 30	0	1 (5)	1 (3)	
<b>Epitelne stanice – pločaste</b>				
Malo	8 (100)	21 (96)	29 (97)	> 0,99
Nešto	0	1 (4)	1 (3)	
<b>Bakterije</b>				
Malo	4 (50)	5 (22)	9 (29)	0,37
Nešto	3 (38)	12 (52)	15 (48)	
Mnogo	1 (12)	6 (26)	7 (23)	

\*Fisherov egzaktni test

U bolesnika s DOBV infekcijom u odnosu na one s PUUV infekcijom, kod otpusta statistički su značajno niže vrijednosti eozinofila (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) i aktivnosti AT III (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ), iako su obje u referentnom rasponu, dok u ostalim biokemijskim pokazateljima nema statistički značajne razlike s obzirom na tip virusa (Tablica 16).

Tablica 16. Laboratorijski nalazi hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih pokazatelja pri otpustu bolesnika u odnosu na tip virusa

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Dobrava virus	Puumala virus	
Eritrociti ( $\times 10^{12}/L$ )	4,58 (4,39 – 4,91)	4,41 (3,98 – 4,68)	0,22
Hemoglobin (g/L)	138,5 (129 – 149,5)	128 (119,5 – 134,5)	0,06
Hematokrit (L/L)	0,41 (0,35 – 0,43)	0,38 (0,35 – 0,4)	0,28
MCV (fL)	88,1 (86,1 – 90,5)	87,2 (84,7 – 88,7)	0,21
MCH (pg)	30,1 (29,3 – 30,53)	29,6 (28,8 – 30,55)	0,36
MCHC (g/L)	340,5 (336,5 – 346,5)	340 (333 – 347,5)	0,85
RDW-CV (%)	13,1 (12,58 – 13,28)	13,2 (12,7 – 14,15)	0,31
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	369,5 (272,25 – 398,75)	255 (194,5 – 334)	0,09
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	9,2 (8,45 – 10,98)	8 (6,45 – 9,7)	0,06
Segmentirani neutrofili (%)	58 (46 – 66)	59 (45 – 61,5)	0,82
Nesegmentirani neutrofili (%)	2 (1,5 – 15,75)	2,5 (2 – 3)	0,23
Eozinofili (%)	2 (1 – 2)	4 (3 – 5,75)	<b>0,01</b>
Bazofili (%)	1 (0 – 1)	1 (0,25 – 1)	0,79
Limfociti (%)	28 (22 – 44)	28 (20,25 – 33,75)	0,46
Monociti (%)	8 (7 – 9)	10 (8 – 11,75)	0,14
AST (U/L)	34 (23 – 60)	35,5 (27,5 – 56,75)	0,97
ALT (U/L)	57 (43 – 92)	66 (38,5 – 107)	0,82
GGT (U/L)	65 (32 – 78)	41 (25,5 – 85)	0,36
GUK (mmol/L)	5,3 (3,9 – 13,8)	5,6 (4,55 – 5,9)	0,61
Urea (mmol/L)	4,55 (3,45 – 5,95)	5,4 (4,2 – 6,7)	0,21
Kreatinin ( $\mu\text{mol}/L$ )	105 (70,25 – 118)	107 (92 – 141)	0,23
Natrij (mmol/L)	140 (138 – 143)	141 (137,75 – 144)	0,79
Kalij (mmol/L)	4,2 (3,9 – 4,5)	4,2 (3,8 – 4,7)	0,84
CRP (mg/L)	10,9 (2,8 – 12,4)	13,05 (4,98 – 20,95)	0,22
PV	0,98 (0,85 – 1,04)	0,99 (0,9 – 1,1)	0,56
PV-INR	1,03 (1,01 – 1,1)	1 (0,95 – 1,08)	0,25
Fibrinogen (g/L)	3,7 (2,03 – 3,8)	4 (2,9 – 6,2)	0,56
AT III – aktivnost (1)	1,27 (1,07 – 1,37)	0,89 (0,84 – 0,95)	<b>0,03</b>

\*Mann Whitney U test

S obzirom na nalaz UZV-a abdomena, kod 6 (22 %) bolesnika postoji splenomegalija, po 4 (15 %) bolesnika imaju uredan nalaz ili hepatomegaliju, a po 3 (11 %) difuznu leziju jetre ili hepatosplenomegaliju. Nema značajne razlike u nalazu UZV-a abdomena u odnosu na tip virusa (Tablica 17).

Tablica 17. Raspodjela bolesnika prema nalazu UZV-a abdomena i tipu virusa

UZV nalaz abdomena	Broj (%) bolesnika			P*
	Dobrava virus (n = 6)	Puumala virus (n = 21)	Ukupno (n = 27)	
Uredan	2 / 6	2 (10)	4 (15)	0,09
Difuzna lezija jetre	2 / 6	1 (5)	3 (11)	
Hepatomegalija	0	4 (19)	4 (15)	
Splenomegalija	0	6 (29)	6 (22)	
Hepatosplenomegalija	0	3 (14)	3 (11)	
Patološki nalaz bubrega (hiperehogenost parenhima i uvećani bubrezi)	1 / 6	3 (14)	4 (15)	
Ostalo – nuznalaz	1 / 6	3 (14)	4 (15)	

\*Fisherov egzaktni test

RTG nalaz snimke pluća je kod 16 (73 %) bolesnika uredan, samo upalni infiltrat se nalazi kod 2 (9 %) bolesnika, kod jednog (5 %) pleuralni izljev, a kod 3 (14 %) bolesnika i upalni infiltrat i pleuralni izljev. Nema značajne razlike u RTG nalazu snimke pluća u odnosu na tip virusa (Tablica 10).

Tablica 18. Raspodjela bolesnika prema RTG snimci pluća i tipu virusa

RTG nalaz snimke pluća	Broj (%) bolesnika			P*
	Dobrava virus (n = 4)	Puumala virus (n = 18)	Ukupno (n = 22)	
Uredan	3 / 4	13 (72)	16 (73)	0,75
Upalni infiltrat	0	2 (11)	2 (9)	
Pleuralni izljev	0	1 (6)	1 (5)	
Upalni infiltrat i pleuralni izljev	1 / 4	2 (11)	3 (14)	

\*Fisherov egzaktni test

Hemokultura je rađena kod 20 (59 %) bolesnika, od toga 4 (12 %) bolesnika s DOBV, a njih 16 (47 %) s PUUV infekcijom. Urinokultura je rađena kod 23 (68 %) bolesnika, od toga 5 (15 %) bolesnika s DOBV, a njih 18 (53 %) s PUUV infekcijom. Svi nalazi hemokultura i urinokultura bili su sterilni.

Antimikrobnom terapijom liječena su 32 (94%) bolesnika. Monoterapiju je primalo 14 (41 %) bolesnika, od toga fluorokinolone 10 (29 %), cefalosporine jedan (3 %) i peniciline 3 (9 %) bolesnika. Kombinaciju antimikrobnih lijekova je primalo 17 (50 %) bolesnika. Najčešće upotrebljavani su fluorokinoloni i beta laktami (penicilini i cefalosporini) kod 12 (35 %) bolesnika, dok je 4 (12 %) bolesnika primalo fluorokinolone i karbapeneme. Hemodijalizom je liječeno dvoje (6 %) bolesnika, a oba su imala DOBV infekciju. Trombocitima je supstituiran samo jedan bolesnik, koji je imao PUUV infekciju. U svih liječenih bolesnika ishod bolesti je ozdravljenje.

## 5. RASPRAVA

Provedeno je prospektivno istraživanje s povijesnim podacima epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih značajki bolesnika s HVBS-om, od siječnja 2017. do prosinca 2023. godine. Istraživanje je provedeno u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a uključeni su svi bolesnici s klinički i laboratorijski dokazanom simptomatskom HVBS infekcijom.

U promatranom vremenskom razdoblju, u Klinici za infektologiju hospitalizirano je ukupno 13 844 bolesnika, a od toga su 34 (0,2 %) bolesnika s dijagnozom HVBS-a. Zamjetno je epidemiološko grupiranje 23 (68 %) bolesnika 2017. godine, dok se u ostalim godinama bilježi sporadična pojava bolesti. Ovaj manji, ali ne i beznačajan broj bolesnika, ne začuđuje i u skladu je s od ranije poznatim podatkom da se HVBS u Hrvatskoj pojavljuje većinom sporadično, s 10 – 20 novooboljelih godišnje (18). Epidemiološki podaci drugih zemalja su, doduše, heterogeni. U vremenskom razdoblju od 2011. do 2018. godine, incidencija HVBS-a je u većini zemalja Središnje i Istočne Europe varirala od 0,4 – 1,1 bolesnika na 100 000 stanovnika, dok primjerice u Italiji, Portugalu i Španjolskoj nije bilo novooboljelih (19).

Većina bolesnika u ovom istraživanju, njih 32 (94 %), su muškarci. Ovaj podatak je sukladan literaturnim podacima prema kojima prevladava udio muškaraca i varira od 71 – 86 % (9, 20 – 23). Medijan dobi bolesnika je 39, a aritmetička sredina 40 godina. Najveći udio, odnosno 3/4 bolesnika je u dobnom rasponu od 20 – 59 godina, a sličnu dobnu raspodjelu pokazuju i druga istraživanja (20 – 23).

S obzirom na mjesto stanovanja, u ruralnoj sredini živi 20 (59 %) bolesnika, dok preostali žive u gradovima. 8 (24 %) bolesnika je iz grada Orahovice, dok je manji broj bolesnika iz ostalih naselja koji se nalaze u blizini gradova Orahovice, Našica i Slatine. Upućuje li ovakva zemljopisna raspodjela bolesnika na postojanje neopisanog endemskog područja bit će potrebno ispitati daljnjim epidemiološkim, molekulskim i filogenetskim istraživanjima.

Istraženi su i mogući načini akviriranja virusa. U šumi je boravilo 15 (50 %) bolesnika, u blizini jezera i ribnjaka 6 (20 %), dok 9 (30 %) bolesnika nije boravilo u prirodi prije nastanka bolesti. Osim boravkom u prirodnim žarištima prijenosnika bolesti, kako je to objašnjeno u Uvodu, dio bolesnika inficirao se boravkom u kontaminiranom ili infestiranom prostoru. Tako su 4 (13 %) bolesnika boravila u garaži i okućnici, a po jedan (3 %) bolesnik u čardaku ili oboru za svinje. Za kontakt s glodavcima znalo je 5 (16 %) bolesnika. Istraživanje iz 2014.

godine koje je ispitivalo kliničke i epidemiološke značajke epidemije na području Ogulina, Slunja i Plitvičkih jezera pokazalo je da je čak 59 % bolesnika imalo kontakt s glodavcima, 19 % ih je prijavilo prisutnost glodavaca oko kuće ili vikendice, samo 7 % boravak u šumi, a 33 % ih je bilo profesionalno izloženo infekciji (23). Istraživanje Wanga i sur. iz 2020. godine pokazalo je da je čišćenje nusprostorija i boravak u istima bitan rizični čimbenik za nastanak infekcije (24). Istraživanje iz 2017. godine pokazalo je da je na području Medvednice značajno više rekreacijski eksponiranih i oboljelih nego profesionalno, a kao najveći rizici prepoznati su: trčanje, biciklizam, branje cvijeća i pijenje izvorske vode (10). U ovom istraživanju 7 (39 %) bolesnika su šumari, a ostali nisu bili profesionalno i rekreacijski eksponirani. Uzimajući u obzir i dobnu raspodjelu bolesnika može se potvrditi postojanje rizičnih skupina za HVBS (1, 5). Meta-analiza i sustavni pregled literature iz 2021. godine (Riccò i sur.) pokazuje da su upravo poljoprivrednici i šumski radnici u najvećem riziku (25).

Čak 28 (82 %) bolesnika u provedenom istraživanju nema komorbiditet, što je očekivano jer se radi o zdravim, radno sposobnim i rekreativno aktivnim ljudima mlade i srednje životne dobi. Od komorbiditeta se izdvajaju jedino kardiovaskularne bolesti, koje i u općoj populaciji Europske unije čine najčešće bolesti i glavni uzrok smrtnosti (26).

Pri prvom pregledu bolesnika u infektološkoj ambulanti, dotadašnje trajanje simptoma bolesti bilo je od 1 – 11 dana (medijan 5 dana). Hospitalizacija je trajala od 4 – 23 dana (medijan 11 dana). U prethodno spomenutom istraživanju iz 2014. godine zamjetni su slični rezultati: trajanje simptoma do prvog pregleda bilo je od 2 – 8 dana (medijan 4 dana), a hospitalizacija je trajala od 4 – 19 dana (medijan 10 dana) (23).

U svih obuhvaćenih bolesnika HVBS dokazan je serološki. DOBV infekcija dokazana je kod 8 (24 %) bolesnika, a 26 (76 %) bolesnika bilo je seropozitivno na PUUV. Slični su rezultati i drugih istraživanja, prema kojima od PUUV infekcije oboli otprilike 2/3, a od DOBV infekcije 1/3 bolesnika (9, 18).

Nadalje, bolesnici su podijeljeni na dvije grupe s obzirom na tip virusa te je ispitana povezanost između tipa virusa i odabranih varijabli. Nisu pronađene statistički značajne razlike u raspodjeli bolesnika u odnosu na spol, boravak u prirodi ili u kontaminiranom prostoru, jesu li bili u kontaktu s glodavcima i prema komorbiditetima. Statistički je značajno više DOBV infekcija kod bolesnika iz ruralnih naselja, a kod bolesnika iz urbane sredine više PUUV infekcija. U šumara je bilo statistički značajno više PUUV infekcija, a u ostalih zanimanja DOBV infekcija.



Analizirani su opći i specifični simptomi i znakovi bolesti, deskriptivno te u odnosu na tip virusa. Svi bolesnici imali su vrućicu, 14 (41 %) ih je imalo zimicu - tresavicu ili mialgije i artralgije, a glavobolju 13 (38 %) bolesnika. Najučestaliji specifični simptomi bili su bolovi u lumbosakralnom području kod 18 (53 %) bolesnika. Nije pronađena značajna razlika u simptomima u odnosu na tip virusa. Istraživanje Leeja i sur. iz 2022. godine kojim su se proučavali klinički i imunوسي predskazatelji u ranoj fazi bolesti, navodi da je od simptoma najučestalija vrućica (96 %), mučnina (31 %), glavobolja (19 %) i proljev (12 %) (27). Pregled literature iz 2022. godine (Tariq i Kim) također pokazuje da su najzastupljenija vrućica (94 %) i glavobolja (51 %), dok su proljevaste stolice prisutne tek u manjeg broja bolesnika u početku bolesti (4). Također, jedan od tipičnih simptoma bolesti je i zamagljen vid, koji se u istraživanju Hautale i sur. javlja u 54 % bolesnika (28). Međutim, u ovom istraživanju samo je 3 (9 %) bolesnika imalo slične simptome.

Analizirani su i laboratorijski nalazi hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih pokazatelja u odnosu na tip virusa te je ispitano postoji li razlika i dinamika u navedenim pokazateljima pri prijemu te pri otpustu hospitaliziranih bolesnika.

Promatrana je kompletna (i diferencijalna) krvna slika. Pri prijemu, u svih bolesnika bila je prisutna trombocitopenija, koja je ključno laboratorijsko obilježje bolesti (2). Značajno niže vrijednosti trombocita, odnosno teška trombocitopenija, zabilježena je kod bolesnika s PUUV infekcijom, dok je u bolesnika s DOBV infekcijom zabilježena umjereno teška trombocitopenija. U istraživanju Chena i sur. iz 2024. godine preko 60 % bolesnika imalo je trombocitopeniju (medijan  $39 \times 10^9/L$ ), a razlika u tipu virusa koji je prouzročio infekciju nije ispitana (29). Teška trombocitopenija zabilježena je i u bolesnika na području Bosne i Hercegovine (30). U ovom istraživanju, u bolesnika s DOBV infekcijom statistički su značajno niže vrijednosti eozinofila bile kod otpusta, u odnosu na one s PUUV infekcijom. Međutim, sve vrijednosti su u referentnom rasponu i bez kliničke značajnosti. Ostali pokazatelji u diferencijalnoj krvnoj slici, kao i u krvnoj slici, bili su uredni pri prijemu bolesnika i bez razlike u odnosu na tip virusa. Pri otpustu, došlo je do normalizacije vrijednosti trombocita. Drugi nalazi nisu bili značajno promijenjeni, kako je već ranije navedeno.

Analizirani su i jetreni pokazatelji. Bolesnici su imali uredne vrijednosti bilirubina, dok su vrijednosti ostalih pokazatelja bile nesignifikantno povišene i pri prijemu i pri otpustu, ali bez značajne razlike u odnosu na tip virusa. Vrijednosti aminotransferaza također su bile povišene

u istraživanju Chena i sur. u kojem je vrijednost AST-a iznosila 80 U/L, a ALT-a 57 U/L (29).

U svih obuhvaćenih bolesnika razina glukoze u krvi bila je uredna i bez dinamike pri prijemu i otpustu s obzirom na tip virusa. Potrebno je napomenuti da je istraživanje iz 2021. godine (Tietäväinen i sur.) pokazalo da je viša razina glukoze ( $\geq 7.8$  mmol/L) povezana s lošijim kliničkim, laboratorijskim i radiološkim nalazima te izraženom trombocitopenijom, akutnim bubrežnim oštećenjem i biljezima upale u bolesnika s PUUV infekcijom (31).

Promatrani su i pokazatelji bubrežne funkcije. Urea je bila unutar referentnog raspona kod većine bolesnika pri prijemu i kod svih bolesnika pri otpustu te bez razlike u odnosu na tip virusa. Međutim, kod svih bolesnika pri prijemu zamjetno je povišenje serumskog kreatinina, iako bez razlike u odnosu na tip virusa koji je prouzročio infekciju. Povišeni kreatinin, kao ključni pokazatelj bubrežnog oštećenja, bio je očekivani nalaz s obzirom na rezultate drugih istraživanja (1, 29). U istraživanju provedenom 2002. i 2003. godine (Markotić, Kuzman) medijan kreatinina iznosio je 226  $\mu$ mol/L, a ureje 19 mmol/L (32, 33). Pri otpustu bolesnika, vrijednost kreatinina je bila neznatno povišena, ali u opadanju, što korelira s oporavkom bubrežne funkcije.

U elektrolitskom statusu vrijednosti natrija pri prijemu bile su snižene i bez razlike u odnosu na tip virusa, ali uredne pri otpustu bolesnika. U bolesnika s DOBV infekcijom razina kalija pri prijemu bila je uredna, dok je u bolesnika s PUUV infekcijom bila blago snižena. Pri otpustu vrijednosti kalija bile su uredne. U istraživanju Chena i sur. natrij (medijan 133 mmol/L) i kalij (medijan 3,6 mmol/L) su bili sniženi (29).

Od upalnih pokazatelja, određivani su i CRP i prokalcitonin. Očekivano, CRP pri prijemu, kao akutni reaktant upalne faze, bio je povišen, i to u svih bolesnika. Nije bilo razlike u odnosu na tip virusa. Pri otpustu CRP je blago povišen, no značajno je opadao, što odgovara razdoblju regresije upalnog procesa i oporavka od bolesti. Prokalcitonin je bio blago povišen. U istraživanju Chena i sur. medijan CRP-a iznosio je 26 mg/L (29). Ovi rezultati suglasni su i s literaturnim pregledom iz 2022. Godine (Outinen i sur.) prema kojem je CRP, iako varijabilnih vrijednosti, povišen u gotovo svih bolesnika s PUUV infekcijom (34).

Koagulacijski pokazatelji (PV, PV-INR i aPTV) bili su uredni i bez uočljive razlike pri prijemu i otpustu te u odnosu na tip virusa. Iako su kod otpusta statistički značajno niže vrijednosti AT III, sve vrijednosti su u referentnom rasponu te ova razlika nema kliničku značajnost. Bitno su povišeni D-dimeri i fibrinogen kao pokazatelji hiperkoagulabilnog

upalnog stanja. U istraživanju Chena i sur. fibrinogen je doduše uredan, ali D-dimeri su također značajno povišeni (29). Rezultati povišenog fibrinogena i D-dimera u ovom istraživanju u skladu su s istraživanjem iz 2021. godine (Koskela i sur.), no prema tom istraživanju bolesnici imaju smanjenu AT III aktivnost i skraćen PV (35).

Analizirani su i biokemijski pokazatelji urina i sedimenta urina u odnosu na tip virusa. Nema patoloških odstupanja u pH vrijednosti, specifičnoj težini urina, kao i nitruriji. Proteinuriju je imalo 25 (83 %) bolesnika, eritrocituriju 16 (59 %), a samo 4 (13 %) leukocituriju, što je u skladu i s drugim istraživanjima (4). Nema statistički značajne razlike s obzirom na tip virusa. U istraživanju Džepine i sur. iz 2009. godine čak 93 % bolesnika imalo je proteinuriju (36). Mnogo bakterija u urinu imalo je 7 (23 %) bolesnika.

Učinjene su i slikovne pretrage (ultrazvučne i radiološke). S obzirom na UZV abdomena, kod 6 (22 %) bolesnika opisana je splenomegalija, kod 4 (15 %) hepatomegalija, a po 3 (11 %) bolesnika imala su hepatosplenomegaliju ili difuznu leziju jetre. Patološki nalaz bubrega (u smislu hiperehogenosti parenhima i uvećanih bubrega) imala su 4 (15 %) bolesnika. Nije pronađena značajna razlika u nalazu UZV-a abdomena u odnosu na tip virusa. U istraživanju Džepine i sur. patološki UZV jetre imalo je 50 %, patološki UZV slezene 35 %, a patološki UZV bubrega 26 % bolesnika (36). U istraživanju Tulumovića i sur. svi bolesnici imali su uvećani bubreg, a hepatosplenomegaliju je imalo 50 % bolesnika (37).

Nalaz RTG snimke pluća kod 16 (73 %) bolesnika opisan je kao uredan, kod 2 (9 %) bolesnika kao upalni infiltrat, kod jednog (5 %) pleuralni izljev, a kod 3 (14 %) bolesnika i upalni infiltrat i pleuralni izljev. Nema značajne razlike u nalazu snimke pluća u odnosu na tip virusa. Slični su rezultati Džepine i sur. – patološki nalaz RTG snimke pluća imalo je 27 % bolesnika (36). U istraživanju Nguyêna i sur. navedeno je da je čak 1/3 bolesnika imala opisan nalaz pneumonije (38).

Hemokultura je rađena kod 20 (59 %) bolesnika, a urinokultura kod 23 (68 %) bolesnika. Svi nalazi hemokultura i urinokultura bili su sterilni.

Antimikrobno su liječena 32 (94%) bolesnika. Monoterapiju je primalo 14 (41 %), a kombinaciju antimikrobnih lijekova je primalo 17 (50 %) bolesnika. Iako je HVBS virusna bolest i ne zahtijeva antimikrobno liječenje, zbog težine općeg stanja bolesti i diferencijalne dijagnoze sindroma (koja uključuje bakterijske bolesti i komplikacije) uvedena je inicijalna antimikrobna terapija. No, u kliničkom radu svakako bi se trebalo pridržavati principa

racionalne farmakoterapije u cilju izbjegavanja kratkoročnih (nuspojava), ali i dugoročnih posljedica (antimikrobne rezistencije).

Kako ne postoji učinkovito protuvirusno liječenje, osnovno liječenje HVBS-a je simptomatsko – nadzor vitalnih pokazatelja, redovite laboratorijske kontrole i održavanje ravnoteže tekućine i elektrolita (uz osobit oprez pri intravenskoj nadoknadi). U akutnoj bubrežnoj ozljedi u nekih bolesnika postoji potreba za hemodijalizom, kao u 2 (6 %) bolesnika u ovom istraživanju, dok se u bolesnika koji su nestabilnog i teškog kliničkog tijeka s rizikom povećane smrtnosti, u nemogućnosti primjene hemodijalize može primijeniti kontinuirano nadomjesno bubrežno liječenje (difuzija, ultrafiltracija, konvekcija, adsorpcija) (39). Trombocitima je supstituiran samo jedan bolesnik, koji je imao PUUV infekciju.

U svih bolesnika ishod bolesti je ozdravljenje te su svi otpušteni kući. Jednaki ishod je i u istraživanju Džepine i sur. (36). Međutim, rezultati dosadašnjih istraživanja upućuju i na mogućnost smrtnog ishoda (mortalitet kod PUUV infekcije < 1 %, a kod DOBV infekcije oko 5 %) (3).

Ovim istraživanjem pokazano je da demografski i epidemiološki podaci, simptomi i klinička slika te laboratorijski nalazi, kao i nalazi slikovnih pretraga bolesnika odgovaraju uobičajenoj HVBS infekciji, iako rezultati ne upućuju na nedvojbeno iskazane razlike s obzirom na tip virusa. Za otkrivanje diskretnijih razlika, nužno je daljnje provođenje prospektivnih studija s većim brojem ispitanika u dužem vremenskom razdoblju.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- U promatranom vremenskom razdoblju u Klinici za infektologiju hospitalizirano je ukupno 13 844 bolesnika, a od toga je 0,2 % bolesnika s dijagnozom HVBS-a.
- DOBV infekciju imalo je 24 %, a PUUV infekciju 76 % bolesnika.
- Demografski i epidemiološki podaci, simptomi i klinička slika te nalazi laboratorijskih i slikovnih pretraga odgovaraju uobičajenoj HVBS infekciji, iako bez nedvojbenih razlika s obzirom na tip virusa koji je uzrokovao infekciju.
- U svih bolesnika nastupilo je ozdravljenje.

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati kliničko-epidemiološke osobitosti HVBS-a, ispitati postoji li povezanost pojedinih serotipova uzročnika s komplikacijama i težinom kliničke slike (iskazane kliničkim i laboratorijskim pokazateljima) te ispitati zastupljenost bolesnika s HVBS-om u ukupnom broju hospitaliziranih infektoloških bolesnika u promatranom razdoblju.

**NACRT STUDIJE:** Prospektivno istraživanje s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** S obzirom na uključni kriterij (klinički i laboratorijski dokazan simptomatski HVBS), istraživanje je obuhvatilo sve bolesnike s HVBS-om liječene u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od siječnja 2017. do prosinca 2023. godine. Iz Povijesti bolesti prikupljeni su i analizirani demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci.

**REZULTATI:** HVBS utvrđen je kod 34 bolesnika, pretežito muškaraca srednje životne dobi. Većina bolesnika živi u ruralnoj sredini, a inficirana je boravkom u prirodi. 24 % bolesnika ima DOBV, a 76 % PUUV infekciju. Svi bolesnici imali su opći infekcijski sindrom, a bolove u lumbosakralnom području 53 %. U svih bolesnika prisutna je trombocitopenija. Serumski kreatinin, CRP, D-dimeri i fibrinogen povišeni su u svih bolesnika. Proteinuriju i eritrocituriju je imala većina bolesnika, a nekolicina patološki nalaz ultrazvuka abdomena i RTG snimke pluća. Nema značajne razlike u odnosu na tip virusa. Bolesnici su liječeni simptomatski, a većina i antimikrobno. U svih bolesnika nastupilo je ozdravljenje.

**ZAKLJUČAK:** Istraživanje je pokazalo da demografski i epidemiološki podaci, klinička slika te nalazi laboratorijskih i slikovnih pretraga odgovaraju uobičajenoj HVBS infekciji, iako bez nedvojbenih razlika s obzirom na tip virusa koji je uzrokovao infekciju.

**KLJUČNE RIJEČI:** epidemiologija, hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom, Orthohantavirus, serumski markeri, virusne zoonoze

## 8. SUMMARY

### **CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND DYNAMICS OF LABORATORY INDICATORS IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

**OBJECTIVES:** The aim of this study is to determine the clinical and epidemiological characteristics of HFRS, to examine whether there is a connection between clinical entity (expressed by clinical and laboratory indicators) and individual serotypes of the causative agent, and to determine the share of HFRS patients in the total number of hospitalized infectious patients in the observed period.

**STUDY DESIGN:** A prospective study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** Taking into account the inclusion criteria (clinically and laboratory-proven symptomatic HFRS) the study included all patients with HFRS treated at the Clinic for Infectology of the Clinical Hospital Center Osijek in the period from January 2017 to December 2023. Demographic, epidemiological, clinical and laboratory data were collected and analyzed from the history of illness.

**RESULTS:** HFRS was found in 34 patients, mostly middle-aged men. The majority of patients live in rural areas, and are infected by staying in nature. 24% of patients have DOBV, and 76% have PUUV infection. All patients had a general infective syndrome, while 53% had pain in the lumbosacral region. Thrombocytopenia is present in all patients. Serum creatinine, CRP, D-dimers and fibrinogen were elevated in all patients. Most of the patients had proteinuria and erythrocyturia, and a few had pathological findings on abdominal ultrasound and lung X-rays. There is no significant difference in relation to the type of virus. The patients were treated symptomatically, most of them with antimicrobials as well. All patients recovered.

**CONCLUSION:** The research showed that the demographic and epidemiological data, the clinical picture, and the findings of laboratory and imaging tests correspond to a typical HVBS infection, although without undoubted differences with regard to the type of virus.

**KEY WORDS:** epidemiology, hemorrhagic fever with renal syndrome, Orthohantavirus, serum markers, viral zoonoses

## 9. LITERATURA

1. Kuzman I, Markotić A. Bunyavirusne hemoragijske groznice i Hantavirusni plućni sindrom. U: Begovac J, ur. i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 569-76.
2. Bente DA. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, and Bunyavirus Hemorrhagic Fevers. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. str. 2025-30.
3. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. Review. Clinical Microbiology and Infection. 2019;21:e6.
4. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology, Clinical Picture and Pathogenesis. Infect Chemother. 2022;54(1):1-19.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mišja groznica. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/misja-groznica-2/>. Datum pristupa: 21. 4. 2024.
6. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. Virology. 1998;241(2):323-30.
7. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, Slough MM, Chandran K, i sur. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. Adv Virus Res. 2019;104:185–224.
8. Markotić A, Nichol ST, Kuzman I, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Gagro A, i sur. Characteristics of puumala and Dobrava infections in Croatia. J Med Virol. 2002;66:542-51.
9. Cekinović Grbeša Đ, Zahirović N, Flego V, Livajić M, Rončević Filipović M, Knežević S, i sur. Epidemiology and Clinical Course of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome in New Endemic Area for Hantavirus Infection in Croatia. Life (Basel). 2023;13(8):1767.
10. Lovrić Z, Kolarić B, Kosanović Ličina ML, Tomljenović M, Đaković Rode O, Danis K, i sur. An outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome linked with mountain recreational activities in Zagreb, Croatia, 2017. Epidemiology and Infection. 2018;146:1236–9.
11. Gavrilovskaya IN, Peresleni T, Geimonen E, Mackow ER. Pathogenic hantaviruses selectively inhibit beta3 integrin directed endothelial cell migration. Arch Virol. 2002;147:1913.



12. Green W, Feddersen R, Yousef O. Tissue distribution of hantavirus antigen in naturally infected humans and deer mice. *J Infect Dis.* 1998;177:1696.
13. Tsai TF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical aspects. *Lab Anim Sci.* 1987;37(4):419-27.
14. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, i sur. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1991;164(6):1119-27.
15. Vaheri A, Strandin T, Jääskeläinen AJ, Vapalahti O, Jarva H, Lokki ML, i sur. Pathophysiology of a severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Antiviral Res.* 2014;111:23-5.
16. Xu R, Yang XY, Yang DF, Zou CY, Gong PL, Zeng FD. Phase I evaluation of the safety and pharmacokinetics of a single-dose intravenous injection of a murine monoclonal antibody against Hantaan virus in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5055-9.
17. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 5. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
18. Avšič Županc T, Korva M, Markotić A. HFRS and hantaviruses in the Balkans/South-East Europe. *Virus Research.* 2014;187:27-33.
19. Riccò M, Peruzzi S, Ranzieri S, Balzarini F, Valente M, Marchesi F, i sur. Hantavirus infections in Italy: not reported doesn't mean inexistent. *Acta Biomed* 2021;92(4):e2021324.
20. Hsieh C, Li C, Cheng C, Wu D, Wu W, Lin F, i sur. Epidemiologic Characteristics of Domestic Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Taiwan: A 19-Year Retrospective Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:5291.
21. Bi X, Yi S, Zhang A, Zhao Z, Liu Y, Zhang C, i sur. Epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in Tai'an area. *Scientific Reports.* 2021;11:11596.
22. She K, Li C, Qi C, Liu T, Jia Y, Zhu Y, i sur. Epidemiological Characteristics and Regional Risk Prediction of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Shandong Province, China. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18:8495.
23. Vilibić-Čavlek T, Furić A, Ljubo Lj, Tabain I, Stevanović V, Mlinarić-Galinović G. Clinical and virological characteristics of hantavirus infections in a 2014 Croatian outbreak. *J Infect Dev Ctries* 2017;11(1):73-80.

24. Wang X, Shen W, Qin Y, Ying L, Li H, Lu J, i sur. A case-control study on the risk factors for hemorrhagic fever with renal syndrome. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20:103.
25. Riccò M, Peruzzi S, Ranzieri S, Magnavita N. Occupational Hantavirus Infections in Agricultural and Forestry Workers: A Systematic Review and Metanalysis. *Viruses*. 2021;13:2150.
26. Cardiovascular diseases statistics. Statistički ured Europskih zajednica (Eurostat). Dostupno na adresi: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics). Datum pristupa: 1. 6. 2024.
27. Lee GY, Kim WK, No JS, Yi Y, Park HC, Jung J, i sur. Clinical and Immunological Predictors of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Outcome during the Early Phase. *Viruses*. 2022;14:595.
28. Hautala N, Partanen T, Kubin AM, Kauma H, Hautala T. Central Nervous System and Ocular Manifestations in Puumala Hantavirus Infection. Review. *Viruse*. 2021;13:1040.
29. Chen WJ, Du H, Hu H, Lian J, Jiang H, Jing Li1, i sur. Levels of peripheral blood routine, biochemical and coagulation parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome and their relationship with prognosis: an observational cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24:75.
30. Noack D, Travar M, Mrđen V, Voermans J, van de Vijver D, Molenkamp R, i sur. Serum Markers Associated with Disease Severity in a Bosnian Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Cohort. *Viruses*. 2022;14:1377.
31. Tietäväinen J, Mäkelä S, Huhtala H, Pörsti I, Strandin T, Vaheri A, i sur. The Clinical Presentation of Puumala Hantavirus Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Is Related to Plasma Glucose Concentration. *Viruses*. 2021;13:1177.
32. Markotić A, Nichol ST, Kuzman I, i sur. Characteristics of Puumala and Dobrava infections in Croatia. *J Med Virol*. 2002;66:542-51
33. Kuzman I, Puljiz I, Turčinov D, i sur. Najveća epidemija hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica*. 2003;57:337-46.
34. Outinen T, Mäkelä S, Pörsti I, Vaheri A, Mustonen J. Severity Biomarkers in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2022;14:45.
35. Koskela S, Mäkelä S, Strandin T, Vaheri A, Outinen T, Joutsu-Korhonen L, i sur. Coagulopathy in Acute Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*. 2021;13:1553.

36. Džepina G, Cvetko Krajinović L, Markotić A. Klinička slika HVBS-a u međuepidemijskom razdoblju. *Infektološki glasnik*. 2009;29:13-8.
37. Tulumović D, Hukić M, Mesić E, Sabović S, Tulumović A. Ultrasonografski nalaz na abdominalnim organima u akutnoj fazi hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom. *Acta Med Croatica*. 2003;57(5):427-31.
38. Nguyên AT, Penalba C, Bernadac P, Jaafar S, Kessler M, Canton P, Hoen B. Respiratory manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. Retrospective study of 129 cases in Champagne-Ardenne and Lorraine. *Presse Med*. 2001;Jan20;30(2):55-8.
39. Lu W, Kuang L, Hu Y, Shi J, Li Q, Tian W. Epidemiological and clinical characteristics of death from hemorrhagic fever with renal syndrome: a meta-analysis. *Front. Microbiol*. 2024;15:1329683.

## 10. ŽIVOTOPIS

Marijan Ćuk

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i

diplomski studij Medicina

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel: 031/512 800

e-mail: marijancuk75@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2018. – 2022.: Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2014. – 2018.: Gimnazija Matije Antuna Reljkovića u Vinkovcima

2006. – 2014.: Osnovna škola „Vođinci“ u Vođincima

### ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U UDRUGAMA I STUDENTSKIM SEKCIJAMA

2018. – 2021.: član Udruge hrvatskih studenata medicine „CroMSIC“

2023. – 2024.: tajnik i član Studentske sekcije za infektologiju „ContagiOs“

### OSTALE AKTIVNOSTI

2020. – aktivan sudionik na studentskom kongresu „OSCON“, koautor rada: Dujmović M, Ištvančić S, Ćuk M, Raguž P, Pušeljić S; Translocation Patau syndrome with long survival and comorbidity

2021. – aktivan sudionik na studentskom kongresu „OSCON“, koautor radova: Ištvančić S, Dusper I, Pušeljić N, Ćuk M, Dujmović M, Pušeljić S; DiGeorge syndrome: A case series i Dujmović M, Ćuk M, Ištvančić S, Dusper I, Vizjak M, Pušeljić N, Kardum D; A rare case of Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma (NBCIE) with a compound heterozygous mutation in ALOX12B gene

2022. – aktivan sudionik na studentskom kongresu „OSCON“, nagrada za najbolju oralnu prezentaciju, koautor rada: Čvangić B, Ištvanic S, Ćuk M, Lončar B, Sinčić-Petričević J, Mrđenović S; Analysis of risk factors and preventions on survival of patients with acute myeloid leukemia in University Hospital Osijek

2024. – predavač na Tjednu mozga u Osijeku