

Klinička slika HVBS-a u međuepidemijskom razdoblju

Gorana DŽEPINA, dr. med.
Lidija CVETKO KRAJINOVIĆ,
dipl. ing. biol.
Alemka MARKOTIĆ²⁾, prof. dr. sc.

Klinika za infektivne bolesti
»Dr. Fran Mihaljević«

Ključne riječi

hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom
hantavirusi
Hrvatska
klinička slika

Key words

hemorrhagic fever with renal syndrome
hantaviruses
Croatia
clinical picture

Primljeno: 2009-02-05

Received: 2009-02-05

Prihvaćeno: 2009-03-24

Accepted: 2009-03-24

Uvod

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom (HVBS) je akutna zoonoza, endemska u Europi i Aziji. Godišnje u svijetu od HVBS-a oboli 150 000 do 200 000 ljudi čineći bolest globalnim javnozdravstvenim problemom [1, 2], a broj novooboljelih je u porastu u gotovo svim europskim zemljama [3]. HVBS poznata je od davnina, a pobudila je povećano zanimanje u razdoblju Korejskog rata

(1951.–1954.) kada se pojavila u obliku velike epidemije s više od 3 000 oboljelih vojnika Ujedinjenih naroda. Uzročnik je otkriven 1976. god. i nazvan virus Hantaan, a ime je dobio prema rijeci Hantaan u Južnoj Koreji [4]. Po njemu je cijeli rod dobio ime hantavirusi koji spada u porodicu *Bunyaviridae*, a do danas je poznato više od 20 vrsta hantavirusa [1]. Rezervoar zaraze su divlji glodavci u kojih virusi ne izazivaju jasne simptome. Svaki tip virusa prenosi u pravilu određena vrsta glodavaca. Riziku za stjecanje in-

Znanstveni rad

Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom (HVBS) je akutna zoonoza koju uzrokuju hantavirusi, endemska je u Hrvatskoj, a rasprostranjena je po čitavom svijetu, napose Europi i Aziji. Do sada je u Hrvatskoj zabilježeno pet epidemija od kojih je najvećih razmjera bila ona 2002. god. s više od 400 oboljelih. Između epidemijskih razdoblja kontinuirano se javljaju sporadični slučajevi, do nekoliko desetaka godišnje. Cilj rada je analizirati težinu kliničke slike u sporadičnih bolesnika s HVBS-om u međuepidemijskom razdoblju u odnosu na epidemijsko razdoblje. Obradeni su padaci iz povijesti bolesti 29 bolesnika, a infekcija je serološki potvrđena u 21 bolesnika. Većinu su činili muškarci (86 %) od 18 do 72 godine. Klinička slika bila je u usporedbi s epidemijskim razdobljem 2002. god., nešto lakša. Osim jednog smrtnog slučaja, u međuepidemijskom razdoblju nije bilo teških i vrlo teških oblika HVBS-a, dok je u epidemijskom razdoblju teška ili vrlo teška klinička slika zabilježena u 5,4 % bolesnika. Srednje teške kliničke slike su u međuepidemijskom razdoblju opisane u 10,3 % bolesnika u usporedbi s 16 % tijekom epidemije 2002. god. Većina bolesnika (86,2 %) imala je blage kliničke oblike HVBS-a u promatranom razdoblju za razliku od epidemijske 2002. god. kad je 78,8 % bolesnika imalo blagi oblik bolesti.

Clinical Picture of HFRS during the Nonepidemic Period

Scientific paper

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute zoonotic disease caused by hantaviruses, endemic in Croatia but spread worldwide, especially in Europe and Asia. There have been five outbreaks in Croatia so far, the one in 2002 the largest in proportion with more than 400 cases. Between epidemic years there has been a continuous emergence of sporadic cases, with maximum of a few dozen per year. The aim of the study was to analyze the severity of clinical picture in sporadic cases of HFRS during the nonepidemic period compared to the epidemic period. Case records of 29 patients were reviewed and the clinical diagnosis was verified serologically in 21. Most of them were male (86 %), aged between 18 and 72. Clinical picture was milder in comparison with the epidemic 2002. Apart from one patient who died, there were no severe or very severe forms of HFRS recorded in the nonepidemic period while in the epidemic period severe and very severe clinical pictures were noted in 5.4 % of patients. Moderately severe clinical picture in nonepidemic period was described in 10.3 % of the patients compared with 16 % during the 2002 outbreak. In the observed period, most patients (86.2 %) had mild clinical forms of HFRS as opposed to 78.8 % of patients in 2002.

fekcije izloženi su šumski radnici, poljodjelci, vojnici, lovci i izletnici. Do zaraze u ljudi, ali i širenja virusa među glodavcima dolazi najčešće inhalacijom aerosola kontaminiranog ekskretima glodavaca te rjeđe alimentarnim putem [1, 5]. Interhumani prijenos HVBS-a nije zabilježen, osim u jednom povijesnom slučaju s mogućim prijenosom putem krvi [6].

U Hrvatskoj su, za sada, dokumentirana dva virusa patogena za ljude – Puumala (PUUV) kojeg prenosi riđa voluharica (*Myodes glareolus*), a izaziva blaži oblik bolesti (tzv. Nephropathia epidemica) te Dobrava (DOBV) kojeg prenosi žutogrli šumski miš (*Apodemus flavicollis*), a izaziva teži oblik bolesti i do 12 % mortaliteta na području jugoistočne Europe [7].

Dosadašnja epidemiološka istraživanja pokazala su da je gotovo čitavo područje Hrvatske endemsko, osim otoka i priobalja [7]. Prvi slučaj HVBS-a u Hrvatskoj opisan je 1952. god. Do sada je u Hrvatskoj registrirano pet epidemija, a posljednje dvije bile su i najvećih razmjera (1995. god. sa 125 oboljelih i 2002. god. s više od 400 oboljelih od čega je 110 bolesnika s kliničkom dijagnozom HVBS-a liječeno u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu, a u 94 bolesnika je bolest dokazana serološki) [9, 10]. Između tih epidemijskih razdoblja bolest se regularno javlja u sporadičnom obliku.

Klinička slika kod HVBS-a može varirati od inaparentne preko blage infekcije do fulminantne bolesti praće-

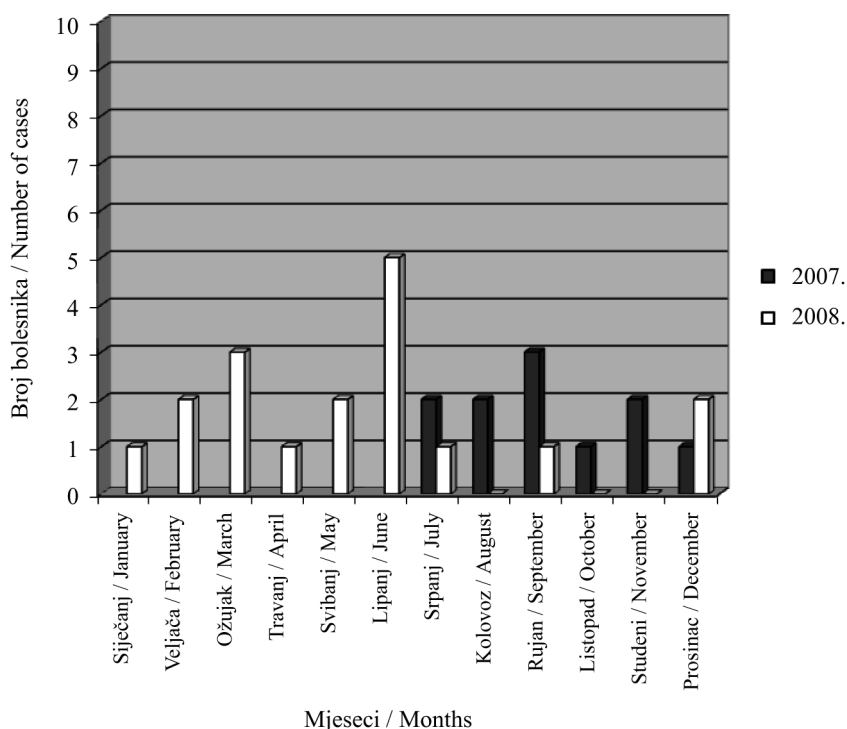
ne krvarenjima, akutnom renalnom insuficijencijom i smrću. Inkubacija traje od dva do četiri tjedna. U tipičnim slučajevima početak bolesti je nagao s visokom temperaturom, zimicom, tresavicom, glavoboljom i drugim općim infektivnim simptomima. Mogu se javiti simptomi od strane gastrointestinalnog sustava, bolovi lumbalno, simptomi od strane respiratornog sustava, hiperemija konjunktiva, eritem kože (tipično lica, vrata i gornjeg dijela trupa) te akutna miopija. Krvarenje se može javiti u bilo kojem organskom sustavu te se može manifestirati kao petehije, epistaksa, hematemeza, hematurija, itd. Znakovi zatajenja bubrega koje se može razviti su hipotenzija, oligurija do anurije nakon čega slijedi faza kompenzatorne poliurije [11, 12]

Cilj rada

Cilj ovog rada bio je analizirati težinu kliničke slike u sporadičnih bolesnika s HVBS-om u međuepidemijskom razdoblju u odnosu na epidemijsko razdoblje.

Bolesnici i metode

Obrađeni su podaci iz povijesti bolesti 29 bolesnika koji su liječeni u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu u razdoblju od 1. 7. 2007. do kraja 2008. god. Analizirani su opći epidemiološki podaci te je izvršeno stupnjevanje težine kliničke slike prema stan-



Slika 1. Raspodjela bolesnika s HVBS-om po mjesecima u međuepidemijskom razdoblju od srpnja 2007. ($n = 11$) do kraja 2008. god. ($n = 18$)

Figure 1. Monthly distribution of HFERS patients during the nonepidemic period from July 2007 ($n = 11$) until the end of 2008 ($n = 18$)

dardnoj skali [8, 13]. Također su analizirani i obrađeni simptomi i znakovi bolesti, te neki laboratorijski pokazatelji. Od 29 bolesnika koji su liječeni i otpušteni pod dijagnozom HVBS-a, serološka potvrda je učinjena za 21 bolesnika imunokromatografskim testom i ELISA metodom [7].

Rezultati

Od 29 hospitaliziranih bolesnika u navedenom razdoblju, 25 (86,2 %) su bili muškarci, a četiri (13,8 %) žene. Najmlađi bolesnik imao je 18, a najstariji 72 godine, dok je prosječna dob bila 37 godina. Većina oboljelih su bili stanovnici grada Zagreba, njih 15. Svi ostali, osim jednog, su s područja Zagrebačke županije. Pet bolesnika bilo je s područja Velike Gorice. Jedan bolesnik je bio iz mjesta u Općini Ozalj u Karlovačkoj županiji. Najviše se bolesnika prema anamnestičkim podacima inficiralo blizu mjesta stanovanja, šest bolesnika navelo je da planinare po Medvednici, jedan po Žumberačkom gorju, a pet bolesnika navodi posredan kontakt s glodavcima u blizini doma. Kod šest bolesnika do infekcije je najvjerojatnije došlo tijekom putovanja (po jedan na području Bjelovara, Slavenskog Broda, Varaždina, Vrbovca, Beča i rijeke Kupe). Jedan živi u Zagrebu i nema osobitosti u anamnezi koje bi ukazivale na vjerojatno mjesto infekcije.

Od ukupno 29 bolesnika, infekcija je serološki potvrđena u 21 bolesnika, a većinom se radilo o infekciji virusom Puumala. Na slici 1 prikazana je sezonska distribucija oboljelih. Vidimo da se oboljeli javljaju gotovo cijele godine, ali je najviše njih zabilježeno u toplijem dijelu godine.

Tablica 1 prikazuje zastupljenost kliničkih simptoma i znakova, a u tablicama 2 i 3 su prikazani rezultati aparaturnih i laboratorijskih dijagnostičkih postupaka. Svi bolesnici bili su febrilni na početku bolesti. Većina bolesnika imala je glavobolju, bolove u lumbalnom dijelu leđa, te u mišićima i zglobovima. Oko jedne trećine imalo je abdominalne simptome – bolove, mučninu, povraćanje i proljev. Dio je imao simptome od strane respiratornog sustava – kašalj i bolno grlo. Smetnje vida u obliku akutne kratkovidnosti imalo je devet od 29 bolesnika. Učestalost je jednaka kao i u našim prijašnjim istraživanjima [7, 14–16]. Što se tiče hemoragijskih manifestacija, u dva bolesnika bila je prisutna hematurija, u jednog je bilo vidljivo subkonjunktivalno krvarenje, a u dva petehijalno krvarenje na koži. U većine bolesnika bili su prisutni znakovi bubrežnog oštećenja. U 27 od ukupno 29 bolesnika zabilježena je proteinurija, u četiri bolesnika oligurija (<500 mL urina/24h), a u jednog anurija (<100 mL urina/24h). Povišene vrijednosti ureje zabilježene su u 14, a kreatinina u 21 bolesnika. U oliguričnoj fazi ureja i kreatinin dosežu maksimalne vrijednosti. Najveća vrijednost ureje bila je zabi-

Tablica 1. Učestalost simptoma i znakova kod HVBS-a za razdoblje od srpnja 2007. do kraja 2008. god.

Table 1. Prevalence of symptoms and signs in HFRS patients treated from July 2007 until the end of 2008

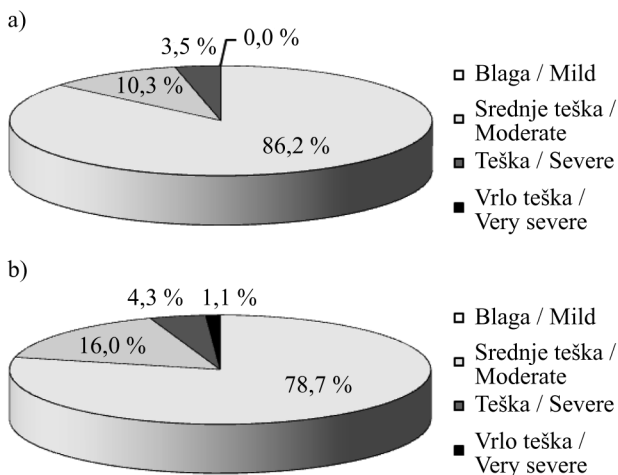
Simptomi i znakovi / Symptoms and signs	n = 29	%
Glavobolja / Headache	17	59
Epileptički napadi / Epileptic seizures	0	0
Smetnje vida / Visual impairment	9	31
Zimica / Chills	23	79
Bolovi u leđima / Backache	18	62
Mialgija / Myalgia	11	38
Artralgija / Arthralgia	7	24
Bolno grlo / Sore throat	6	21
Kašalj / Cough	9	31
Kihanje / Sneezing	0	0
Mučnina / Nausea	6	21
Povraćanje / Vomiting	8	28
Hematemeza / Hematemesis	0	0
Proljev / Diarrhea	7	24
Melena / Melena	0	0
Abdominalna bol / Abdominal pain	7	24
Hematurija / Hematuria	2	7
Oligurija / Oliguria	9	31
Anurija / Anuria	1	3
Poliurija / Polyuria	22	76
Akutno zatajenje bubrega / Acute renal failure	11	38

lježena upravo u jednog od četvero bolesnika u oliguričnoj fazi – 33,3 mmol/L, kao i najveća vrijednost kreatinina – 695 μ mol/L. Poliurična faza s dnevnim izlučivanjem urina većim od 3000 mL bila je prisutna u osam bolesnika. Zabilježena je i blaža lezija jetre na temelju laboratorijskih nalaza učinjenih u svih bolesnika te ultrazvučnog pregleda jetre u 13 bolesnika. AST bio je povišen u 97% bolesnika (maksimalna zabilježena vrijednost bila je 147 U/L), ALT u 72 % (maksimalna vrijednost 159 U/L) te γ -GT u 41 % (maksimalna vrijednost 407 U/L). UZV jetre pokazao je patološki nalaz u 62 % bolesnika u kojih je učinjen. Uz kliničku sliku opravdanu sumnju na HVBS treba pobuditi trombocitopenija koja je bila prisutna u 25 bolesnika (86 %). Rentgenogram pluća učinjen je u 26 bolesnika, a nalaz je bio patološki u sedam slučajeva, s time da su najozbiljnije patološke promjene u vidu pleuralnog izljeva bile prisutne u jednog bolesnika. EKG je učinjen u 28 bolesnika, a odstupanje od normalnog nalaza utvrđeno je u polovici slučajeva. Najčešće se radilo o sinus tahikardiji

Tablica 2. Rezultati dijagnostičkih postupaka za razdoblje od srpnja 2007. do kraja 2008. god.**Table 2.** Results of dignostic procedures in HFRS patients treated from July 2007 until the end of 2008

Dijagnostički postupci / Diagnostic procedures	n*	%
Povišen sistolički krvni tlak / Elevated systolic blood pressure (>120 mmHg)	18/29	62
Povišen dijastolički krvni tlak / Elevated diastolic blood pressure (>90 mmHg)	7/29	24
Temperatura / Fever >37 °C	29/29	100
Patološki RTG pluća / Pathologic roentgenography of lung	7/26	27
Patološki UZV jetre / Pathologic ultrasound of liver	9/18	50
Patološki UZV slezene / Pathologic ultrasound of spleen	6/17	35
Patološki UZV bubrega / Pathologic ultrasound of kidney	5/19	26
Patološki EEG / Pathologic electroencephalography	0/1	0
Patološki EKG / Pathologic electrocardiography	14/28	50
Patološki CT glave / Pathologic computed tomography of the skull	0/0	–

* broj patoloških nalaza / abnormal values

**Slika 2.** a) Zastupljenost težine bolesti u bolesnika s HVBS-om u izvanepidemijskom razdoblju od srpnja 2007. do kraja 2008. god.; b) Zastupljenost težine bolesti u bolesnika s HVBS-om u epidemijskom razdoblju tijekom 2002. god.**Figure 2.** a) Distribution of disease severity in HFRS patients during the nonepidemic period from July 2007 until the end of 2008; b) Distribution of disease severity in HFRS patients during the epidemic in year 2002

(četiri bolesnika) i sinus bradikardiji (četiri bolesnika). U jednog su bile prisutne promjene koje su upućivale na

moćni perikarditis (sabljava spojnice V3-V6), u jednog znakovi ishemije miokarda, a u ostalih promjene najvjerojatnije nevezane uz trenutnu infektivnu bolest i bez većeg utjecaja na njen tijek – smetnje provođenja kroz desnu granu, nespecifične smetnje repolarizacije ventrikula, fibrilacija atrija i mikrovoltaža. EEG je učinjen samo u jednog bolesnika i bio je uredan. Za rangiranje težine bolesti poslužili smo se bodovnom ljestvicom za procjenu težine bolesti u bolesnika s HVBS-om [8], te smo rezultate usporedili s rezultatima iz epidemijske 2002. god. [13]. Klinička slika bila je u usporedbi s epidemijskim razdobljem 2002. god. nešto lakša. Osim jednog smrtnog slučaja, u međuepidemijskom razdoblju nije bilo teških i vrlo teških oblika HVBS-a, dok je u epidemijskom razdoblju teška ili vrlo teška klinička slika zabilježena u 5,4 % bolesnika, što je statistički bilo značajno ($p=0,0001$). Srednje teške kliničke slike su u međuepidemijskom razdoblju opisane u 10,3 % bolesnika u usporedbi s 16 % tijekom epidemije 2002. g., a razlika nije bila statistički značajna ($p=0,05$). Statistički značajan postotak bolesnika (86,2 %) iz međuepidemijskog razdoblja imao je blage kliničke oblike HVBS-a za razliku od 2002. god., kad je 78,7 % bolesnika imalo blagi oblik bolesti ($p>0,0001$) (Slika 2a i 2b).

Rasprava

Analizirano je međuepidemijsko razdoblje od početka srpnja 2007. god. pa do kraja 2008. god. U Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu u tom je periodu liječeno 29 bolesnika s dijagnozom HVBS-a, a bolest je serološki dokazana kod njih 21. U velike većine radilo se o bolesti izazvanoj tipom virusa PUU pa je i klinička slika u većine bila očekivano blaga. U usporedbi sa zastupljenošću težine kliničke slike u epidemijskom razdoblju vidimo da je klinička slika bila, generalno gledajući, blaža u međuepidemijskom razdoblju te da vrlo teških slučajeva nije ni bilo [13]. Izravna izloženost glodavcima i njihovim ekskretima predstavlja najveći rizik za stjecanje infekcije te se pojava epidemija povezuje s tzv. »mišjim godinama« u kojima nakon prethodno blage zime dolazi do najezde miševa i sličnih glodavaca u toplijem dijelu godine. Iz anamnestičkih podataka saznali smo da je većina bolesnika boravila u blizini glodavaca bilo u prirodi profesionalno (jedan šumski radnik i jedan domar na Sljemenu) ili kao izletnici (većina na Medvednici), bilo na svojim seoskim domaćinstvima. Muškarci su češće izloženi infekciji nego žene pa češće i obolijevaju (za promatranje razdoblje 86 %), što je uobičajen nalaz i za epidemijske godine [13].

S obzirom da je osnovni patofiziološki mehanizam u razvoju kliničke slike oštećenje kapilara, HVBS je sistem-ska bolest koja se može manifestirati zahvaćenošću bilo kojeg organskog sustava [17]. Ipak, klasičnu kliničku sliku sačinjava trijas simptoma: vrućica, hemoragijska dijateza

Tablica 3. Rezultati pretraga krvi i urina za razdoblje od srpnja 2007. do kraja 2008. god.**Table 3.** Results of blood and urine tests in HFRS patients treated from July 2007 until the end of 2008

Krv / Blood	n*	Median	min	maks
Leukociti / Leukocytes ($4-10 \times 10^9/L$)	14/29	11,6	3,5	29,2
Eritrociti / Erythrocytes ($4,4-5,8 \times 10^{12}/L$)	18/29	4,06	3,44	6,22
Hemoglobin / Hemoglobin (140–180 g/L)	23/29	128	109	188
Hematokrit / Hematocrit (0,38–0,52 L/L)	16/29	0,352	0,314	0,544
MCV / MCV (82–101 fL)	0/29	0	0	0
MCH / MCH (27–34 pg)	0/29	0	0	0
MCHC / MCHC (315–360)	2/29	364	363	365
Trombociti / Platelets ($100-400 \times 10^9/L$)	26/29	65	20	435
Segmentirani Le / Segmented Le (50–70%)	3/6	79	43	92
Nesegmentirani Le / Nonsegmented Le (2–4%)	4/5	1	1	1
Limfociti / Lymphocytes (20–40%)	24/28	14,4	2,5	48,6
Monociti / Monocytes (2–8%)	27/28	13,9	9,3	30,1
Eozinofili / Eosinophils (3–5%)	25/28	1,0	0,1	2,9
Bazofili / Basophils (0–1%)	4/28	1,8	1,2	2,8
Plazma stanice / Plasma cells (0–1%)	4/7	3,5	2	6
Urin / Urine				
Proteini / Proteins	27/29			
Glukoza / Glucose	5/29			
Ketonska tijela / Ketone bodies	12/28			
Urobilinogen / Urobilinogen	8/28			
Bilirubin / Bilirubin	2/28			

* broj patoloških nalaza / abnormal values

(trombocitopenija i znakovi krvarenja u različitim organima: petehije, epistaksa, hematemeza, hematurija, itd.) i poremećaj u radu bubrega. Klinička slika jako nalikuje leptospirozi, bakterijskoj zoonozi, te je za definitivnu potvrdu dijagnoze nužna serološka dijagnostika [18]. Tipično se bolest razvija u nekoliko faza, a to su febrilna, hipotenzivna, oligurijska koja može progredirati do anurije, poliurijska i rekonvalescentna faza [17]. Svi naši bolesnici u akutnoj fazi imali su povišenu temperaturu. Većina je imala glavobolju te opći algički sindrom uz naglašenije bolove lumbalno što je jedan od karakterističnijih simptoma bolesti. U oko trećine bili su prisutni gastrointestinalni simptomi. Devetero bolesnika je kašljalo, a isto toliko imalo je zamućenje vida. Bubrežna lezija zabilježena je kod većine bolesnika, a u većine je zabilježena i jetrena lezija. U toj fazi javljaju se najozbiljnije komplikacije kao što su sekundarne bakterijske infekcije i neurološki poremećaji, što se kod naših bolesnika nije desilo, no kod jednog se razvio pleuralni izljev. Na oligurijsku fazu nastavlja se poliurijska faza koja može potrajati i do dva tjedna. Obilježena je lučenjem velikih količina urina i postupnim

poboljšanjem općeg stanja i ostalih parametara. Do potpunog oporavka može proći i nekoliko mjeseci u kojima se normalizira funkcija bubrega te tijekom tog razdoblja može perzistirati povišen tlak (samo je jedan bolesnik otpušten uz antihipertenzivnu terapiju).

Zaključak

Ovdje smo po prvi put u Hrvatskoj pokazali da postoje razlike u težini kliničke slike u oboljelih od HVBS-a između epidemijskih i međuepidemijskih godina. Generalno možemo zaključiti da se u međuepidemijskom razdoblju javljaju blaži oblici HVBS-a, s ne uvijek tipičnim simptomima, te je samim tim i postavljanje kliničke sumnje i dijagnoze otežano. Obzirom da je gotovo cijela Hrvatska, osim otoka i priobalja endemsko područje za hantaviruse, potrebno je misliti na ovu bolest, a od velike važnosti je i detaljno uzeta epidemiološka anamneza. Kako se u Hrvatskoj gotovo na istom endemskom području javlja i leptospiroza, s nerijetko vrlo sličnom kliničkom slikom, od ve-

like važnosti za diferencijaciju dvije bolesti je i specifična dijagnostika koja je u Hrvatskoj razvijena za oba uzročnika.

Literatura

- [1] Schmaljohn CS, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 95–104.
- [2] Bi Z, Formenty PBH, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Developing Countries* 2008; 2: 3–23.
- [3] Heyman P, Vaheri A, Lundkvist A, Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 205–17.
- [4] Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis Suppl* 1978;137(3): 298–308.
- [5] Lee H, van den Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Prog Med Virol* 1989; 36: 62–102.
- [6] Markotić A. Human-to-human transmission of hantaviruses. *Lancet* 1997; 350: 596.
- [7] Markotić A, Nichol ST, Kuzman I. i sur. Characteristics of Puumala and Dobrava Infections in Croatia. *J Med Virol* 2002; 66: 542–51.
- [8] Kuzman I, Puljiz I, Turčinov D. i sur. Najveća epidemija hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 337–46.
- [9] Cvetko Krajnović L. Molecular epidemiology of hantaviruses. *Croatian J Infect* 2007; 27: 123–9.
- [10] Pertičević I, Kuzman I. Hemoragijska vrućica s bubrežnim sindromom u Hrvatskoj – povijesni pregled. *Acta Med Croatica* 2003; 57(5): 387–92.
- [11] Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(10): 653–61.
- [12] Kanerva M, Mustonen J, Vaheri A. Pathogenesis of puumala and other hantavirus infections. *Rev Med Virol* 1998; 8(2): 67–86.
- [13] Puljiz I, Kuzman I, Turčinov D, Markotić A, Čeljuska E. Kliničke i epidemiološke značajke hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 347–53.
- [14] Petričević I, Kuzman I. Kliničke značajke hemoragijske groznice s bubrežnim sindromom u Hrvatskoj. *Praxis Veterinaria* 1993; 41: 51–6.
- [15] Kuzman I, Markotić A, Turčinov D, Beus I. Epidemija hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom u Hrvatskoj 1995. godine. *Lijec Vjesn* 1997; 119: 311–5.
- [16] Ledina D, Bradarić N, Borčić B. i sur. Dinara – New natural focus of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. *Croat Med J* 2002; 43: 576–80.
- [17] Cosgriff TM. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis* 1991 Jan–Feb; 13(1): 97–107.
- [18] Markotić A, Kuzman I, Babić K, Gagro A, Nichol S, Ksiazek TG, Rabatić S, Dekaris D. Double trouble: hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34(3): 221–4.