

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

DISERTACION

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”

SPECIALITETI: NEFROLOGJI

**TEMA: TOKSIKOINFEKSIONET LEPTOSPIROZA DHE ETHJA
HEMORAGJIKE SI SHKAQE TË DËMTIMIT RENAL AKUT**

Punuar nga Elvana RISTA

Udhëhequr nga Prof. Dr. Nestor THERESKA

TIRANË 2018



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË**

DISERTACION

I PARAQITUR NGA ELVANA RISTA

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”**

SPECIALITETI: NEFROLOGJI

Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. NESTOR THERESKA

**TEMA: TOKSIKOINFEKSIONET LEPTOSPIROZA DHE ETHJA
HEMORAGJIKE SI SHKAQE TË DËMTIMIT RENAL AKUT**

Mbrohet më datë 04/11/2020 Para jurisë:

- | | |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. Prof. Dr. Myftar Barbullushi | Kryetar |
| 2. Prof. As. Najada Çomo | Oponente |
| 3. Prof. Dr. Alma Idrizi | Oponente |
| 4. Prof. Dr. Pëllumb Pipero | Anëtar |
| 5. Prof. Dr. Arjan Harxhi | Anëtar |

Abstrakt

Objektivi: Qëllimi i studimit është të identifikojë prediktorët për zhvillimin e dëmtimit renal akut në leptospirozë dhe EHSR dhe markerat e severitetit të sëmundjes.

Sfondi: Ethja hemoragjike dhe leptospiroza janë dy sëmundje infektive, endemike me incidencë të lartë të DRA-së shoqëruar me mortalitet të rritur në krahasim me rastet në të cilët nuk haset ky ndërlikim.

Materialet dhe metodat: U përfshinë pacientë të diagnostikuar me leptospirozë dhe me EHSR në një periudhë 5-vjecare. Diagnoza serologjike u realizua me testin indirekt-ELISA. Përcaktimi i shtamit, Dobrava, u krye me real time-PCR.

Rezultatet: U diagnostikuan 119 me leptospirozë dhe 33 pacientë me EHSR. Meshkuj me leptospirozë ishin 92%. Moshë mesatare ishte 48.2 ± 15.4 . Mortaliteti rezultoi 8.4 % (10 pacientë). Prediktorë të DRA severe ishin natriumi në shtrim, HCO₃ dhe piku i bilirubinës në nivele cut-off përkatësisht $\leq 131.4\text{mmol/l}$, $\leq 21.7\text{mmol/l}$, $>12.7\text{mg/dl}$. Regresionit logjistik demostroi si faktorë rrisht të pavarur për zhvillimin e DRA-së tre variabla kaliumin ($p<0.04$), natriumin ($p<0.01$) dhe bikarbonatet ($p<0.01$).

Meshkuj me EHSR ishin 29 (88%). Moshë mesatare ishte 39.7 ± 14.1 . Korrelacioni më i fortë ishte lidhja inverse e numrit më të ulët të trombociteve me urenë e kreatininë . Hiponatremia dhe numri më i ulët i trombociteve treguan sensitivitetin dhe specificitetin më të lartë për zhvillimin e DRA, përkatësisht 92.6%, 100%; 88.9%, 83.3%. Vdekshmëria ishte 9.09%.

Përfundime: Njohja e identifikimi në kohë i prediktorëve dhe markerave të severitetit të DRA-së do të bëjë të mundur trajtimin në kohë dhe uljen e mortalitetit të këtij ndërlikimi.

Fjalët kyçe: DRA, leptospirozë, EHSR

Abstract

Objective: Aim of the study was to identify predictors of acute kidney injury in leptospirosis and hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), as well as markers of disease severity.

Background: HFRS and leptospirosis are endemic, infective diseases with high incidence of AKI associated with increased mortality in comparison with the cases in which this complication is not encountered.

Materials and methods: Patients diagnosed with leptospirosis and HFRS were enrolled during a five year period. Serologic diagnosis was performed with indirect-ELISA testing. Viral strain Dobrava was identified by real time-PCR.

Results: 119 patients were diagnosed with as well as 33 with HFRS. 92% were males in leptospirosis group. Mean age was 48.2 ± 15.4 . Mortality was 8.4 % (10 patients). Predictors of severe AKI were sodium on admission, HCO_3^- and peak bilirubine at cut-off levels, respectively $\leq 131.4\text{mmol/l}$, $\leq 21.7\text{mmol/l}$ and $>12.7\text{mg/dl}$. Logistic regression analysis showed that three variables, potassium ($p<0.04$), sodium ($p<0.01$) and bicarbonates ($p<0.01$), were independent risk factors for AKI development.

29 (88%) patients were males in the HFRS group. Mean age was 39.7 ± 14.1 . The strongest correlation was the inverse relationship of nadir platelet count with BUN and creatinemia. Hyponatremia and nadir platelet count showed the highest sensitivity and specificity for AKI development, respectively 92.6%, 100%; 88.9%, 83.3%. Mortality of HFRS patients was 9.09%.

Conclusions: Timely identification of AKI predictors and severity markers will enable expeditious treatment and contribute in decreasing the mortality associated with this complication.

Keywords: AKI, leptospirosis, HFRS

MIRËNJOHJE E FALENDERIME

Ky punim shkencor është përpjekje e një pune disa-vjecare e në përfundimin e tij gjej rastin të falenderoj për zemërsisht të gjithë ata që më kanë mbështetur, inkurajuar, sugjeruar dhe nxitur që gjithë ky punim të mbyllet me sukses.

Mirënjohja dhe falenderimi i shkojnë së pari tre profesorëve të mi të nderuar Prof. Nestor Thereska, Prof. Dhimitër Kraja dhe Prof. Arjan Harxhi të cilët me profesionalizëm dhe përkushtim më kanë mbështetur dhe mbikëqyrur në të gjitha etapat e punimit.

Falenderoj në mënyrë të veçantë Dr. Ahmet Durakun i cili më ka ndihmuar dhe mbështetur në përzgjedhjen e kësaj teme.

Falenderoj për rolin e rëndësishëm në përpunimin, analizimin e të dhënave, nxjerrjen e rezultateve, redaktimin e punimit Dr. Shk. Ilir Akshja, Dr. Shk. Ariol Rama, Dr. Endri Harja. Roli dhe kontributi i tyre i rëndësishëm bëri që ky punim të arrijte në këtë nivel shkencor.

Falenderoj gjithë stafin e shërbimit të Sëmundjeve Infektive për ndihmën në mbledhjen e të dhënave të studimit.

Së fundmi por jo të fundit nga rëndësia, falenderoj me shumë dashuri familjen time të cilës i kam munguar gjatë kohës që i kam kushtuar punimit të disertacionit.

Ju falenderoj të gjithëve!

TABELA E PËRMBAJTJES

ABSTRAKT	III
ABSTRACT	IV
MIRËNJOHJE E FALENDERIME	V
LISTA E TABELAVE	VIII
LISTA E FIGURAVE	IX
LISTA E AKRONIMEVE	X
1. HYRJJE	1
1.1 Përkufizimi i Dëmtimit Renal Akut	1
1.1.1 Klasifikimi sipas ‘‘RIFLE’’	2
1.1.2 Klasifikimi sipas ‘‘AKIN’’	2
1.1.3 Klasifikimi sipas ‘‘KDIGO’’	2
1.2 Incidenca e DRA	6
1.3 Etiologjia dhe fiziopatologjia e DRA	7
1.3.1 DRA prerenale.....	7
1.3.2 DRA Intrinseke - Nekroza tubulare akute	9
1.4 DRA ne sepsis	10
1.5 Dëmtimi Renal Akut në Leptospirozë	14
1.5.1 Epidemiologjia	15
1.5.2 Patogjeneza.....	15
1.5.3 Shfaqjet klinike.....	21
1.5.4 Gjetjet laboratorike.....	25
1.6 Dëmtimi Renal Akut në Ethen Hemoragjike me Sindromë Renale	25
1.6.1 Epidemiologjia	25
1.6.2 Patogjeneza.....	26
1.6.3 Dekursi klinik	29
Dekursi klinik	29
1.6.4 Gjetjet laboratorike.....	30
2. QELLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT	33
2.1 Qellimi i studimit	33

2.2	Objektivat specifike te studimit	33
3.	METODOLOGJIA E STUDIMIT	34
3.1	Tipi i studimit	34
3.2	Popullata në studim.....	34
3.3	Mbledhja e të dhënave:.....	35
3.3.1	Të dhëna të përgjithshme	35
3.3.2	Te dhëna klinike e laboratorike	35
3.3.3	Ekzaminimi imazherik	36
3.3.4	Klasifikimi i dëmtimit renal	36
3.4	Analiza statistikore e të dhënave.....	36
4.	REZULTATET E STUDIMIT.....	38
4.1	Leptospiroza	38
4.2	Ethja hemoragjike me sindromë renale	51
5.	DISKUTIM	63
5.1	Leptospiroza	63
5.2	Ethja hemoragjike me sindromë renale	65
5.3	Diskutim Përmbledhës	67
6.	PËRFUNDIME.....	72
6.1	Leptospiroza	72
6.2	EHSR	72
6.3	Konkluzioni Final	73
7.	REKOMANDIME KLINIKE	75
8.	BIBLIOGRAFIA.....	78

LISTA E TABELAVE

TABELA 1-1. KLASIFIKIMI I DRA	3
TABELA 1-2 SHENJAT DHE SIMPTOMAT NË SHTRIM TË PACIENTËVE ME LEPTOSPIROZË	24
TABELA 1-3 FAZAT KLINIKE TIPIKE TE EHSR, SIMPTOMAT DHE KOMPLIKACIONET	30
TABELA 4-1 KARAKTERISTIKAT E PËRGJITHSHME, KLINIKE E LABORATORIKE	43
TABELA 4-2 KLASIFIKIMI SEVER - JO-SEVER I DRA SIPAS RIFLE DHE AKIN	46
TABELA 4-3 PARASHIKUESIT E DËMTIMIT RENAL SEVER	47
TABELA 4-4 REGRESIONI LOGJISTIK PËR DRA SEVERE	47
TABELA 4-5 PARASHIKUESIT E FORMËS OLIGURIKE TË DRA NË LEPTOSPIROZË	48
TABELA 4-6 KRAHASIMI NDËRMJET DY GRUPEVE: WEIL – JO WEIL	51
TABELA 4-7 KARAKTERISTIKAT E PËRGJITHSHME TË POPULATES NË EHSR	56
TABELA 4-8 KLASIFIKIMI RIFLE SEVER-JO SEVER	58
TABELA 4-9 KARAKTERISTIKAT E DY GRUPEVE NË DIALIZË/ JO-DALIZË	59
TABELA 4-10 PREDIKTORËT PËR ZHVILLIMIN E DRA	62
TABELA 4-11 REGRESIONI LOGJISTIK MULTIVARIABËL PËR DRA-SË SEVERE	62
TABELA 5-1 KARAKTERISTIKAT KLINIKE LEPTOSPIROZË/EHSR	70

LISTA E FIGURAVE

FIGURA 1-2 SHKAQET E REDUKTIMIT TË QARKULLIMIT RENAL	9
FIGURA 1-3 FIZPATOLOGJIA E DRA-SË NGA SEPSIS	11
FIGURA 1-4 DËMTIMI TUBULAR DHE RËNIA E FILTRIMIT GLOMERULAR	12
FIGURA 1-5. DISFUNKSIONI I TUBULIT PROKSIMAL	17
FIGURA 1-6. PARAQITJA SKEMATIKE E MEMBRANËS SË LEPTOSPIRËS.	18
FIGURA 1-7. MEKANIZMI I DËMTIMIT RENAL I INDUKTUAR NGA PMJ...	19
FIGURA 1-8 NATYRA BIFAZIKE E LEPTOSPIROZËS (113).	22
FIGURA 1-9 DËMTIMI I ENDOTELIT VASKULAR	27
FIGURA 4-1 SHPËRNDARJA GJEOGRAFIKE E PACIENTËVE ME LEPTOSPIROZË	39
FIGURA 4-2 SHPËRNDARJA E PACIENTËVE ME LEPTOSPIROZË SIPAS GJINISË	40
FIGURA 4-3 SHPËRNDARJA E FREKUENCËS SIPAS GRUP-MOSHËS	40
FIGURA 4-4 SHPËRNDARJA E PACIENTËVE SIPAS PROFESIONIT	41
FIGURA 4-5 SHPËRNDARJA E INFEKSIONIT SIPAS MUAJVE	42
FIGURA 4-6 SHPËRNDARJA NË VITE E RASTEVE ME LEPTOSPIROZË	42
FIGURA 4-7 MORTALITETI I RASTEVE ME LEPTOSPIROZË	44
FIGURA 4-8 PACIENTË ME/PA DRA, STADIFIKIMI SIPAS RIFLE	45
FIGURA 4-9 PACIENTË ME/PA DRA, STADIFIKIMI SIPAS AKIN	45
FIGURA 4-10 PARAQITJE GRAFIKE E KURBËS ROC	49
FIGURA 4-11 KURBA E MBIJETESËS	50
FIGURA 4-12 SHPËRNDARJA GJEOGRAFIKE E RASTEVE ME EHSR	52
FIGURA 4-13 GRAFIKU TREGON GRUPMOSHAT E POPULLATËS NË STUDIM	53
FIGURA 4-14 SHPËRNDARJA SIPAS PROFESIONEVE	53
FIGURA 4-15 NUMRI I RASTEVE PËRGJATË MUAJVE	54
FIGURA 4-16 NUMRI I RASTEVE PËRGJATË VITEVE	55
FIGURA 4-17 SHPËRNDARJA E PACIENTËVE SIPAS RIFLE DHE AKIN NË EHSR	57
FIGURA 4-18 KORRELACIONI I TROMOCITEVE ME TË DHËNAT E TJERA LABORATORIKE	60
FIGURA 4-19 KORRELACIONI I KREATININËS ME NATRIUMIN	61
FIGURA 4-20 KURBA (ROC) PARASHIKIMI I ZHVILLIMIT TË DRA	61
FIGURA 5-1 NUMRI I RASTEVE PËRGJATË MUAJVE LEPTOSPIROZË/EHSR	68
FIGURA 5-2 GRUPMOSHAT E PREKURA LEPTOSIROZË/EHSR	69

LISTA E AKRONIMEVE

DRA	Dëmtimi Renal Akut
IRA	Insuficencë renale akute
AKIN	Acute Kidney Injury Network
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
GFR	Ritmi i Filtrimit Glomerular
NTA	Nekroza tubulare akute
TRZ	Terapia renale zëvendësuese
EHSR	Ethe hemoragjike me sindromë renale
PA	Presioni Arterial
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
DAMPs	Damage-associated molecular patterns

1. HYRJJE

Dëmtimi renal akut (DRA) është një rënie e shpejtë e funksionit renal. Është përshkruar për herë të parë nga Galen (119-200) rreth 2000 vite më parë¹.

Por, që atëherë e deri para një dekade nuk ka pasur konsensus për definicionin. DRA është një problem i shpeshtë dhe i rëndësishëm në mbarë botën.

Incidenca e DRA-së është 3-20% në pacientët e hospitalizuar dhe shkon në 30-60% në qendrat e kujdesit intensiv².

Mortaliteti nga DRA-ja në ditët tona vazhdon të mbetet i lartë edhe pse ka një progres të madh në shpjegimin e mekanizmave patologjikë dhe në kryerjen e terapisë renale zëvendësuese. Është për t'u theksuar se nuk ka një trajtim specifik për pacientët me risk të lartë për DRA ose me DRA. Terapia e duhur do të përfshinte "kujdesin në kohë", pasi një trajtim i vonuar nuk ka përfitim. Kështu që, identifikimi i shpejtë i DRA-së është shumë i rëndësishëm.

1.1 Përkufizimi i Dëmtimit Renal Akut

Termi "Insuficencë Renale Akute" (IRA), i përdorur deri para vitit 2004, përshkruante një sindromë të karakterizuar nga rënia e shpejtë e ritmit të filtrimit glomerular (GFR) dhe që çonte në mbajtje të uresë dhe produkteve të tjera përfundimtare të nitrogenit në organizëm. Mungesa e një definicioni të saktë për IRA-në, ka çuar në përdorimin e më shumë se 30 definicioneve të ndryshme në literaturë, duke shkaktuar vështirësi dhe duke u bërë pengesë për kërkimet shkencore.³

1.1.1 Klasifikimi sipas ‘RIFLE’

Për herë të parë në vitin 2004⁴, një grup mjekësh ekspertë, nefrologë dhe intensivistë, formuan ‘Acute Dialysis Quality Initiative’ (ADQI), për të cuar në një konsensus të përcaktimit të insuficiencës renale akute në disa grada ‘Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease’-RIFLE (Risk, Dëmtim, Insuficiencë, Humbje dhe Stad përfundimtar i sëmundjes renale).

Ky ishte konsensusi i parë i përkufizimit të DRA-së i bazuar në nivelin e kreatininës në gjak, llogaritjes së GFR-së dhe sasisë së urinës, i cili siguroi një platformë për punimet epidemiologjike. Përkufizimi i ri bëri që DRA të zbulohet shumë herët.

1.1.2 Klasifikimi sipas ‘AKIN’

Në vitin 2007 ‘Acute Kidney Injury Network’ (AKIN), i përbërë nga një grup tjetër ekspertësh nefrologë dhe intensivistë, propozuan disa ndryshime të vogla të klasifikimit sipas RIFLE. Risk, Injury dhe Failure u zëvendësuan me I, II, III.⁵

Rritja e kreatininës ≥ 0.3 mg/dl së bashku me kohën 48 orë u futën në stadin ‘I’ duke e bërë përkufizimin më sensitiv. Kriteri GFR-së u hoq si markues i DRA-së.

1.1.3 Klasifikimi sipas ‘KDIGO’

Në vitin 2012, udhërrëfyesit e Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), rishikuan dhe një herë përkufizimin e DRA-së.⁶ KDIGO bëri një ndryshim shtesë të kriterëve për të lehtësuar përcaktimin e stadeve - pacientët arrijnë stadin e tretë kur niveli i kreatininës në gjak arrin mbi ($>$) 4mg/dl, më e lehtë se kërkimi i një rritje akute të kreatininës në gjak me të paktën (\geq) 0.5 mg/dl.

Tabela 1-1. Klasifikimi i DRA

Përkufizimi	GFR	Kreatinina në gjak	Volumi urinar
RIFLE (2004)	Rënie >25%	Rritje \geq 50% nga niveli bazë për < 7 ditë	<0.5ml/kg/h për 6 h
AKIN (2007)	—	Rritje >0.3 mg/dl ose \geq 50% brenda 48 h	<0.5ml/kg/h për më shumë se 6 h
KDIGO (2012)	—	Rritje >0.3 mg/dl brenda 48 h ose rritje rritje \geq 50% nga niveli bazë e ndodhur për < 7 ditë	<0.5ml/kg/h për 6 h

RIFLE – Risk, Injury (dëmtim), Failure (insuficiencë), Loss (humbje e funksionit), End-stage renal disease (stad-përfundimtar i sëmundjes renale); AKIN—Acute Kidney Injury Network.

Shumë studime që kanë ndjekur këtë skemë klasifikimi kanë parë lidhje të qarta midis DRA-së së përparuar dhe vdekshmërisë.

Pavarësisht ndryshimeve të bëra, përkufizimet e fundit mbeten sërish jo perfekte.

Diagnoza e DRA-së varet nga kreatinina bazale, e cila është shpesh e panjohur.

Sensitiviteti dhe specificiteti i kreatininës në gjak është i ndikuar dhe ndryshon në varësi të moshës, gjinisë, etnisë, proteinave të marra në dietë dhe masës muskulare.

Pacientët kritikë qëndrojnë për një kohë të gjatë në qendra të kujdesit intensiv dhe zakonisht kanë një nivel më të ulët kreatinine, për shkak të humbjes së masës muskulare dhe mbingarkesës në likide.

Dhe për më tepër, për shkak të funksionit rezervë që veshka ka, niveli i kreatininës në gjak nuk rritet derisa GFR të ulet me 50%.

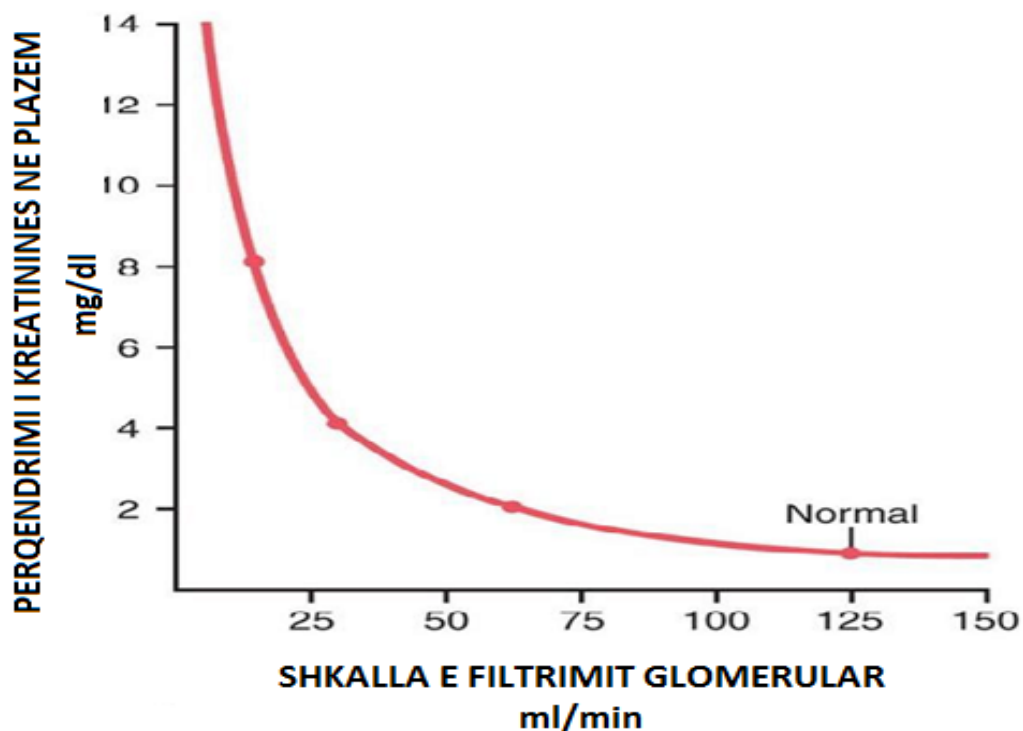


Figura 1-1 Shkalla e rënies së GFR dhe rritja e kreatinines

Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition.⁷

Ndërkohë volumi urinar, i cili është një përcaktues tjetër i DRA-së, mund të ndryshojë në varësi të përdorimit të diuretikëve apo të statusit volumor.

Kështu, përkufizimet e bazuara në këta faktorë nuk janë mjaftueshmërisht të besueshëm dhe nuk lejojnë diagnozën e hershme për NTA (Nekrozë Tubulare Akut). Ndaj filloi studimi i biomarkerave të rinj, renalë për të zbuluar dëmtimet tubulare përpara se të rritet kreatinina.

Në vitin 2010 Goldstein dhe Chawla⁸ futën konceptin e ‘‘anginës renale’’, për të predetermineduar riskun për DRA nëpërmjet matjes direkt të biomarkerave dhe;

në vitin 2012 u fut koncepti i ‘‘ kidney attack’’⁹ (për të sensibilizuar komunitetin mjekësor dhe jo-mjekësor për rëndësinë e madhe të dëmtimit renal). Në kohët e sotme, publiku i gjerë është pothuajse universalisht familjar me termin atak kardiak. Ndryshe nga termat mjekësore si infarkt miokardi apo insult cerebral, fjala ‘‘atak’’ mishëron një sens urgjence dhe rëndësie të vecantë. Terma të ngjashëm kanë arritur të

tërheqin vëmendjen e publikut, të inkurajojnë ndërhyrje të shpejta nga ana e klinikistëve dhe të përcaktojnë axhendat kërkimore.

DRA-ja në kontrast me këto, nuk njihet mirë nga klinikistët dhe është pak ose aspak e njohur nga opinioni publik. Kjo është befasuese nëse kemi parasysh se incidenca e DRA-së (2.1/1000 banorë) është e ngjashme me atë të infarktimit të miokardit¹⁰. Gjithashtu, mortaliteti i lidhur me disa forma të DRA-së është më i lartë se ai i infarktimit akut të miokardit, pavarësisht terapive të suportit si dializë apo hemofiltrim¹¹. Në shumicën e rasteve, DRA-ja ndodh në sfondin e sëmundjeve të tjera shoqëruese si sepsis, infarkti i miokardit, insuficienca kardiale, etj duke çuar në këtë mënyrë në shumëfishim të riskut për mortalitet të vetë sëmundjes fillestare¹². Ndërkohë që shumë mjekë merren me diskutime për meritat, vlerat, kohën e fillimit të terapisë renale zëvendësuese, teknikalitet e administrimit të TRZ-së, etj. pacientët vazhdojnë të humbin jetën për shkak të DRA-së. Shumë mjekë e rezervojnë TRZ-në për pacientët më të rëndë dhe e fillojnë këtë terapi vonë në dekursin e DRA-së¹³.

Studime të shumta kanë identifikuar DRA-në si faktor risku të pavarur për vdekshmëri. DRA-ja çon shpesh në mbingarkesë volumore pasi disfunksioni renal dëmton ekskretimin e likideve. Mbingarkesa volumore është një problem klinik madhor, kontribuon në morbiditet duke qenë një faktor risku i pavarur për humbjen e jetës.

Përpos këtyre, vetë DRA-ja dëmton funksionin imunitar dhe rezulton në rritje të rrezikut për infeksion. Për shkak se infeksioni që shkakton sepsis është shkak më i shpeshtë i DRA-së¹⁴, atëherë krijohet një rreth vicioz në të cilin disfunksioni imunitar i induktuar nga sepsisi përkeqësohet e zgjatet nga DRA-ja e induktuar nga vetë sepsisi.

Si një problem kaq madhor e i shoqëruar me një impakt të rëndësishëm në vdekshmërinë e popullatës, komuniteti i nefrologëve është duke punuar fort dhe intensivisht në lidhje me biomarkerat e rinj dhe futjen e tyre në praktikën klinike për diagnostikim të hershëm të DRA. Në të ardhmen e afërt, biomarkerat e rinj (NGAL, KIM 1, IL18, TIMP-2, IGFB7, β_2 -M, cistatina C, CYR-61, NHE3, IL18, KIM-1, etj.) do të përdoren për të përcaktuar diagnozën, prognozën dhe si do të shërbejnë si udhërrëfyes së terapisë së DRA-së^{15 16 17}.

Aktualisht FDA ka aprovuar përdorimin klinik të produktit [TIMP-2 ·IGFB7]. Ky është një test urinar që detekton dy biomarkera: Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7(IGFBP-7) dhe Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP-2).

Në konsensusin e ri të ADQI, 2013, është sygjëruar përcaktimi i DRA-së në varësi të biomarkerave, kreatininës dhe volumit urinar.

Monitorimi i vazhdueshëm i volumit urinar minutë për minutë (real time). Në pacientët kritikë, DRA-ja është komplikacion i shpeshtë. Konsesuset e përmendura më sipër kanë në bazën e tyre vlerësimin e kreatininës, e cila zakonisht nuk është e detektueshme deri në 48 orë mbas përkeqësimit të funksionit renal dhe volumin urinar i cili është parametër fiziologjik shumë më shpejt i detektueshëm tek pacienti. Metodatat aktuale për matjen e volumit urinar nuk janë të standartizuara¹⁸. Mënyra tradicionale e monitorimit është me anë të leximit vizual të sasisë së urinës së grumbulluar në urinometër, proces i cili shpesh herë është i pasaktë dhe nuk lejon marrjen e të dhënave të sakta në kohë reale. Inovacioni më i fundit për matjen e volumit urinar është monitorimi digjital i vazhduar, minutë pas minute. Kjo metodë konverton rrjedhën urinare në pika, duke bërë matjen e volumit urinar automatik në ml/min, në kohë reale dhe gjithashtu bën regjistrimin elektronik dhe konfigurimin e saj ashtu sic monitorohen parametrat e tjerë vitalë¹⁹. Ky monitorim urinar lejon klinikistët që trajtojnë të sëmurë kritikë të marrin masa korrekte dhe të optimizojnë terapinë për rastet e detektuar herët me DRA.

1.2 Incidenca e DRA

Incidenca e Dëmtimit Renal Akut ka ardhur në rritje. Në një meta-analizë të kryer së fundmi, në vitin 2013, nga Susantitaphong et al, u konkludua se një në pesë pacientë të rritur, të hospitalizuar zhvillojnë DRA sipas përcaktimit të KDIGO²⁰. U analizuan 312 studime, shumica e tyre ishin të Amerikës së Veriut, Evropës Veriore, Azisë Lindore dhe nga vendet me zhvillim të lartë ekonomik. Incidenca e DRA rezultoi 21.6%.

Incidenca e DRA në qendrat e kujdesit intensiv është shumë e lartë, 27-67%^{21 22}. Në studimin “International Acute Kidney Injury-Epidemiologic Prospective Investigation” (AKI-EPI)²³ u përfshinë 97 qendra (1032 pacientë) të kujdesit intensiv nga 33 vende të ndryshme. Përcaktimi i DRA-së u bë sipas kritereve të KDIGO-s. Në këtë studim incidenca e DRA-së rezultoi 57.3%, prej të cilëve 23.5% iu nënshtruan TRZ-së (Terapisë Renale Zëvendësuese). Incidenca e DRA-së dhe mortaliteti ishin të ngjashëm në qendrat e marra në studim, por është për t’u theksuar se asnjë nga qëndrat nuk ishte nga vendet me zhvillim të ulët.

Incidenca e lartë e DRA-së në botë shpjegohet me disa faktorë si: rritja e moshës mesatare të popullsisë, pacientët me moshë të avancuar kanë risk më të lartë për të zhvilluar DRA pasi ka një rënie të GFR-së me moshën; konsensusi mbi përkufizimet e reja të DRA-së e ka bërë më të thjeshtë dhe më sensitiv diagnostikimin; sëmundjet kronike si SRK-ja (sëmundja renale kronike), diabeti mellitus, hipertensioni,

sëmundjet kardiake të cilat shërbejnë si faktorë risku për DRA-në, janë duke u rritur vit pas viti²⁴.

Gjithashtu incidence e lartë e DRA-së vjen edhe si pasojë e rritjes së faktorëve të tjerë të riskut si: sepsis, shkaktari më i shpeshtë i DRA-së në qendrat e kujdesit intensiv; përdorimi i medikamenteve nefrotoksike; lëndët e kontrastit; kirurgjia etj²⁵.

Etiologjia e DRA-së në vendet në zhvillim është e ndryshme nga vendet e zhvilluara. Të dhëna të pakta ekzistojnë nga këto vende për sa i përket epidemiologjisë së saj. Ka një lloj ndarje të DRA-së në vendet në zhvillim. Është vënë re se në zonat urbane të vendeve në zhvillim DRA-ja ka të njëjtat karakteristika si në vendet e zhvilluara, ndërsa në zonat rurale zakonisht DRA-ja vjen si pasojë e komplikacionit të një sëmundje të vetme. Shkaqet kryesore të DRA-së në këto vende janë kryesisht ato infektive si: leptospiroza, malaria, ethja hemoragjike, diarreja, etj. Nga këto të dhëna tregohet se DRA-ja e vendeve në zhvillim është hasur shpesh në mosha të reja dhe në pacientë që më parë kanë qenë të shëndetshëm²⁶.

1.3 Etiologjia dhe fiziopatologjia e DRA

Dëmtimi renal akut klasifikohet në tre kategori sipas etiologjisë primare: prerenale, intrinseke dhe postrenale²⁷.

Në varësi të diurezës klasifikohet si oligurike dhe jo-oligurike. Ky klasifikim bazohet në diurezën e 24-orëve dhe ka vlerë prognostike për ecurinë e DRA-së. Oliguria përcaktohet si një vlerë e volumit urinar nën 400 ml/24 orë dhe anuria nën 100 ml/24 orë. Prognoza e DRA-së me oliguri dhe anuri është më e rezervuar se ajo me diurezë të ruajtur²⁸.

1.3.1 DRA prerenale

Rënia e funksionit renal si pasojë e shkaqeve prerenale ndodh në dy situata²⁹:

- a) Kur ishemia renale është pjesë e rënies së perfuzionit indor të gjeneralizuar
- b) Kur ishemia renale është selektive, vetëm në veshka.

a) Hipoperfuzioni sistemik fillimisht ndihet nga receptorët kardiakë dhe arterialë të cilët përgjigjen për ndryshimet e presionit arterial. Kur presioni arterial (PA) mesatar

ulet si pasojë e uljes së debitit kardiak ose e rezistencave vaskulare sistemike, aktivizimi i këtyre receptorëve nxit sistemin nervor simpatik dhe çlirimin e reninës e të hormonit antidiuretik. Nga vazokonstriksioni arteriolar e venular dhe stimulimi i funksionit kardiak, PA dhe debiti kardiak shkojnë në normë. Vazokonstriksioni arteriolar fillimisht ndodh në qarkullimin renal, splanknik dhe muskulokutan, për të ruajtur qarkullimin në zemër dhe në sistemin nervor qëndror.

Vazokonstriksioni renal çon në ulje të qarkullimit të gjakut në veshka e si pasojë dhe të ritmit të filtrimit glomerular (GFR), i cili është i varur nga qarkullimi. Vec kësaj, nëse kjo përgjigje kompensatore sistemike nuk është e mjaftueshme, pra, persiston PA dhe debiti kardiak i ulur, do të kontribuojë në rënien e mëtejshme të GFR³⁰.

Shkaqet e Dëmtimit Renal Akut prerrenal si pasojë e rënies së perfuzionit indor të gjeneralizuar:

- ❖ Rënie e vërtetë e volumit – sëmundje gastro-intestinale (të vjella, diarre, hemoragji), humbje renale (diuretikë, diurezë osmotike nga vlera të larta të glukozes), humbje respiratore ose me anë të lëkurës (djersitje, diegie), sekuestrimi në hapësirat e treta (dëmtim muskular, fraktura të skeletit),^{31 32 33}.
- ❖ Hipotensioni – ulje të rëndësishme të PA-së vijnë si pasojë e shokut hipovolemik, kardiogjenik ose septik dhe post trajtimit të hipertensionit sever³⁴.
- ❖ Gjendjet edematoze - insuficenca kardiake (output kardiak i ulur), cirroza hepatike (vazodilatacioni sistematik). Këto gjendje çojnë në reduktim të ndjeshëm të perfuzionit renal. Sindromi nefrotik gjithashtu shkakton DRA. Ulja e GFR-së në këtë rast vjen si pasojë prishjes së permeabilitetit glomerular dhe dozave të larta të diuretikëve që përdoren në të³⁵.

b. Ishemia renale selektive

Rënia e perfuzionit renal ndodh jo vetëm në rastet kur ka ulje të gjeneralizuar të perfuzionit indor por edhe në rastet kur perfuzioni sistematik është normal dhe problemi është vetëm në qarkullimin renal. Shkaqet e uljes selektive të qarkullimit renal paraqiten me poshtë:

- ❖ Stenozë e arterieve renale bilaterale ose stenozë unilaterale në një veshkë të vetme funksionante në të cilën zakonisht përkeqësimi ndodh nga fillimi i terapisë me inhibitorët e enzimës së konversionit të angiotensinës (ACE-I, ARB)³⁶.

❖ Medikamente që prekin hemodinamikën renale- medikamentet që ndikojnë në hemodinamikën renale reduktojnë ritmin e filtrimit glomerular me anë të uljes së presionit glomerular. Kjo ulje ndodh si pasojë e dilatacionit të arteriolës aferente (preglomerulare), nga medikamente të tilla si antiinflamatorët josteroidë (AIJS), inhibitorët e calcineurinës³⁷, ose konstrikcionit të arteriolës eferente nga ACE-I/ARB³⁸.

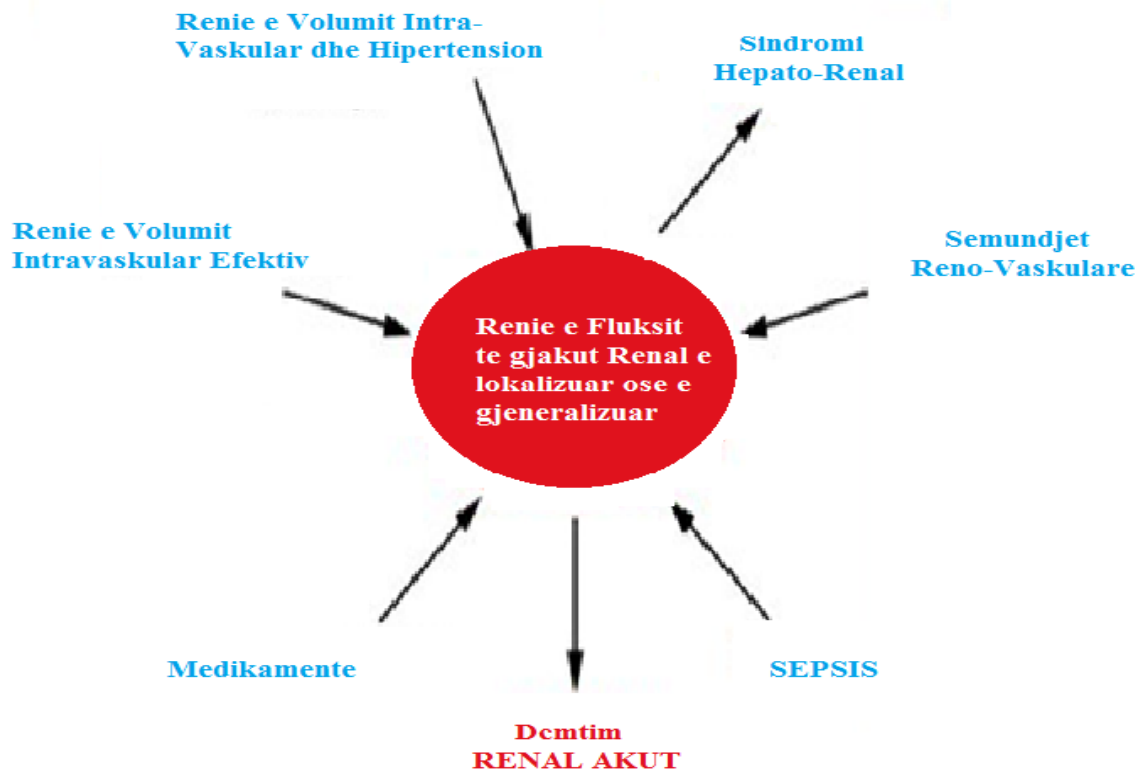


Figura 1-2 Shkaqet e reduktimit të qarkullimit renal

1.3.2 DRA Intrinseke - Nekroza tubulare akute

Nekroza tubulare akute (NTA) është një komplikacion i shpeshtë që vjen si pasojë e një ishemie të zgjatur e të rëndë (shpesh mbas hipotensionit të zgjatur), e quajtur ndryshe dhe NTA postishemike^{39 40 41}. Zakonisht ndodh mbas kirurgjive madhore, sepsisit, hipovolemive severe, pankreatitit akut sever, disfunksion multiorganor, moshës së madhe e sidomos kur pacienti ka sëmundje bashkëshoqëruese si

insuficencë renale kronike, aterosklerozë, diabet mellitus, malinjanca të avancuara dhe status të ulët nutricional^{42 43 44 45 46 47}.

NTA-ja mund të ndodh edhe pa praninë e hipotensionit, në situata të tilla kur është dëmtuar autorregullimi renal⁴⁸. Kjo është vënë re në pacientët me sëmundje renale kronike, insuficencë hepatike dhe hipertension prej shumë kohësh. Përdorimi në këto situata i AIJS⁴⁹, ACE-I, ARB⁵⁰ nxisin dëmtimin renal akut nëpërmjet dëmtimit të autorregullimit. Në patogjenezën e NTA-së përfshihen një sërë procesesh sic janë dëmtimi endothelial⁵¹, dëmtimi i qelizave epiteliale^{52 53}, obstruksioni intratubular^{54 55} dhe proceset inflamatorë^{56 57} e imunologjike^{58 59}. Megjithatë mekanizmi fizpatologjik është i ndryshëm në situata të ndryshme.

Shkak tjetër i rëndësishëm i nekrozës tubulare akute është dëmtimi direkt i tubulit renal nga nefrotoksinat. Nefrotoksinat përfshijnë- një numër medikamentesh dhe toksina endogjene e ekzogjene sic janë: aminoglukozidet⁶⁰, cisplatina⁶¹, pentamidina, fosfacarnet, cidofovir, tenofovir, manitol⁶², imunoglobulinat iv, pigmented e hemit, lëndët e kontrastit⁶³.

1.4 DRA ne sepsis

Sepsisi komplikohet me DRA në rreth 50% të rasteve (56). DRA e shkaktuar nga sepsisi ka një shkallë të lartë mortaliteti qe shkon në 50-60%⁶⁴.

Çfarë ndodh në organizëm dhe në mënyrë më specifike në veshka në një gjëndje septike?

Fizpatologjia e DRA-së në sepsis është komplekse. Një sërë ndryshimesh qelizore dhe hemodinamike ndodhin në veshka:

a) Aktivizimi qelizor

Bakteret që hyjnë në organizëm clirojnë një sërë lëndësh patogjene të quajtura “pathogen-associated molecular patterns”- PAMPs të cilat aktivizojnë sistemin imun të lindur. Nga ana tjetër, nga qelizat e dëmtuara clirohen shumë molekula native të quajtura “damage-associated molecular patterns”- DAMPs. Këto janë të afta të nxisin përgjigjen inflamatorë sistemike nëpërmjet lidhjes dhe ndërveprimit me receptorët në neutrofile⁶⁵.

Përveç aftësisë së tyre për të nxitur sistemin imun, PAMPs dhe DAMPs lidhin dhe aktivizojnë shumë lloje të tjera qelizash që në veshka përfshijnë qelizat tubulare, endoteliale, glomerulare⁶⁶.

Enzimata proteolitike dhe radikalet e lira të oksigjenit të çliruara nga sistemi imun kontribuojnë në dëmtimin indor. Në mënyrë specifike, shkatërrojnë glikokaliksin endothelial, dëmtojnë “tight junctions” ndërmjet qelizave dhe membranën bazale të kolagenit duke dëmtuar stabilitetin vaskular të cilat më tej shkaktojnë rrjedhje (leakage) vaskulare dhe edemë intersticiale^{67 68}.

Qelizat epiteliale tubulare janë gjithashtu të aktivizuara nga PAMPs dhe DAMPs, të cilat shkojnë aty nëpërmjet filtrimit glomerular dhe qarkullimit peritubular. Në kushte të tilla toksike nxitet sinteza dhe çlirimi i proteinave mbrojtëse. NGAL dhe hepcidin janë dy nga këto proteina, të cilat janë shumë të përfshira në kontrollin e balancës së hekurit dhe në mënyrë indirekte ndikojnë në uljen e gjenerimit të ROS⁶⁹.

b) Reduktimi i përdorimit të oksigjenit.

Rreth 80% e konsumimit të oksigjenit në veshka bëhet nga pompa Na-K-ATP-aza për ripërthithjen e natriumit (Na^+). Gjatë gjendjeve inflamatore është vënë re rilokalizimi tubular i pompave të Na^+ nga regjioni bazolateral në atë apikal ose lateral, kjo gjë në mënyrë efektive redukton konsumimin e oksigjenit⁷⁰.

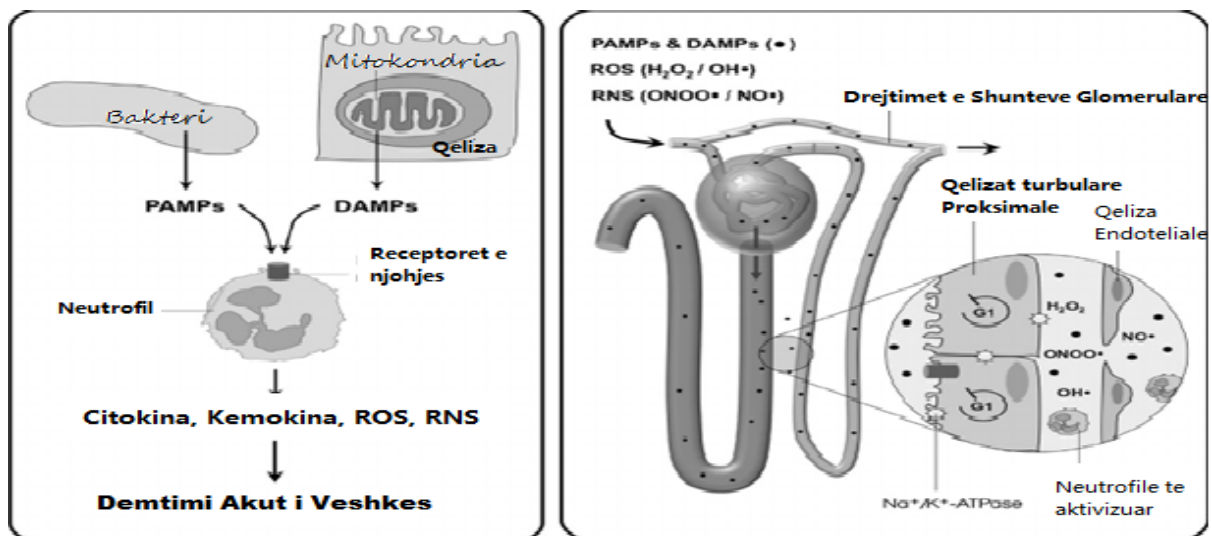


Figura 1-3 Fizpatologjia e DRA-së nga sepsis⁷¹

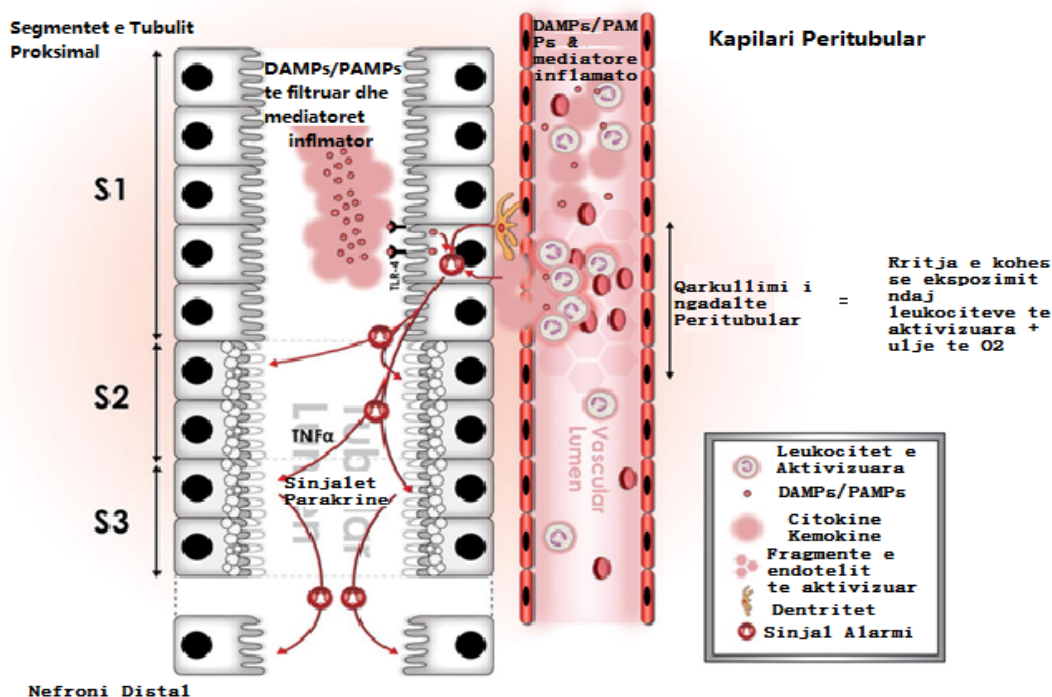


Figura 1-4 Dëmtimi tubular dhe rënia e filtrimit glomerular

Shumë studime që merren me eksplorimin e patogjenezes së DRA-së janë fokusuar në dëmtimin e qelizave tubulare, shumë pak kanë vlerësuar fizpatologjinë e glomerulit. Ndërkohë, karakteristika më e rëndësishme klinike është paftësia e veshkës për të ruajtur ritmin e filtrimit glomerular (GFR). Është e mundur që alterimet e induktuara nga sepsisi në strukturën dhe funksionin e barrierës së filtrimit glomerular të jenë të palidhura me dëmtimet tubulare. Qelizat mezangiale kontrahohen në përgjigje të stimujve inflamatorë duke çuar në reduktim të përmasave të poreve glomerulare e më tej në reduktim të GFR-së⁷².

Megjithatë, ndikimi i këtij mekanizmi “potencial” në DRA-në e nxitur nga sepsisi mbetet akoma i paqartë.

Një mekanizëm që mund të shpjegojë lidhjen nëpërmjet dëmtimit tubular dhe humbjen e aftësisë për të ruajtur GFR-në është aktivizimi i feedback-ut tubuloglomerular. Ulja e përthithjes së natriumit në tubulin proksimal, bën që zona detektuese e natriumit në makula densa të jetë e ekspozuar ndaj një koncentrimi më të lartë të tij. Si pasojë, aktivizimi i këtyre detektorëve të natriumit do të shërbejë si nxitës për vazokonstriksionin e arteriolës aferente, në këtë mënyrë, çon në ulje të presionit të filtrimit glomerular dhe të GFR-së⁷³.

c) Hemodinamika renale në DRA nga sepsisi.

Hemodinamika renale është e alteruar në DRA-në e shkaktuar nga sepsisi. Kontributi i këtyre alterimeve si në fillimin dhe në mbajtjen e DRA është i paqartë. Përveç kësaj shumë masa për të optimizuar funksionin kardio-vaskular gjatë sepsisit, është vënë re të ulin gjithashtu riskun për DRA dhe rrisin shanset për rekuperimin renal në pacientët me DRA te vendosur tashmë.

Në fazat e hershme të shokut septik vihet re rritje e debitit kardiak (me përjashtim të rasteve me "myocardial stunning"), vazodilatacion sistemik dhe hipotension. Njëherësh, është parë vazodilatacion renal dhe rritje e qarkullimit të gjakut në veshkë si në modelet eksperimentale në kafshë ashtu dhe në pacientë⁷⁴. Në ndryshim, pacientët me DRA të instaluar, kanë reduktim të qarkullimit të gjakut në veshka⁷⁵.

Të gjitha këto observime sygjerojnë që insuficienca e makroqarkullimit renal nuk shpjegon DRA-në e shkaktuar nga sepsisi.

Ndryshime në mikroqarkullimin renal kontribuojnë në uljen e oksigjenimit indor në NTA. Teknika dhe studime të reja janë duke u zhvilluar për të zbuluar atë, sic janë dëmtimi mitokondrial, reduktimi i densitetit kapilar⁷⁶, etj. Eksplorimi i targeteve të reja terapeutike mitokondriale për të prevenuar ose trajtuar DRA-në septike mbetet një sfidë për të ardhmen⁷⁷.

Shmangia e hipotensionit sistemik është shumë e rëndësishme, e "gur themeli", për trajtimin e pacientëve me ose risk për DRA. Administrimi i likideve intravenoze përdoret shpesh për trajtimin e hipotensionit në pacientët septikë. Fatkeqësisht, DRA e induktuar nga likidet është një komplikacion serioz i saj⁷⁸.

Likidet intravenoze përmisojnë PA-në, qarkullimin renal dhe GFR-në në këta pacientë. Por ky efekt ose është i përkohshëm ose mungon për shkak të rritjes së rrjedhjes kapilare (ekstravazimit) dhe administrimi i tyre duhet bërë me shumë kujdes^{79 80}. Në të tillë pacientë administrimi i shumtë i likideve intravenoze shkakton edemë intersticiale renale, e cila shkakton hipertension të parenkimës me rritje të presionit intratubular dhe rritje të presionit venoz renal⁸¹. Rritja e presionit intratubular kundërvepron me filtrimin glomerular duke shkaktuar ulje të GFR-së, ndërkohë kongjestioni venoz renal çon në ulje të gradientit të presionit transrenal (presioni në arterien renale-presioni në venën renale) i cili është i domosdoshëm për sigurimin e qarkullimit renal dhe GFR-së.

Veç këtyre më sipër, në pacientët me disfunkcion kardiak diastolik ose insuficiençë kardiake të djathtë, administrimi i madh i likideve rrit presionin venoz central, duke

rritur më tej presionin venoz renal duke ulur më shumë qarkullimin renal dhe GFR-në⁸².

Sic shihet fizpatologjia e DRA-së septike është shumë komplekse. Mekanizmat përfshijnë adaptimin qelizor, rritjen e sintezës të pastruesve të hekurit për të reduktuar formimin e ROS, reduktimin e përdorimit të oksigjenit dhe vetëshkatërrimin e organelave të qelizave të dëmtuara. Këto mekanizma e nisin aktivitetin e tyre si mbrojtës, nëse vazhdojnë gjatë, ato amplifikojnë përgjigjen inflamatore sistematike, duke cuar në dëmtime të përhershme renale. Terapitë e reja për rregulluar dhe ndikuar në këto hallka të rëndësishme janë nën investime intensive.

Deri më tani është demonstruar qartë se parandalimi i kongestionit venoz, hipotensionit dhe mbingarkesës në likide reduktojnë DRA-në në sepsis.

1.5 Dëmtimi Renal Akut në Leptospirozë

Leptospiroza është një sëmundje infektive e grupit të zoonozave, e shkaktuar nga spiroketat patogjene të gjinisë Leptospira. Sëmundja mbahet aktive në natyrë përmes kafshëve bartëse, të infektuara në veshka, të cilat kontaminojnë mjedisin përmes ekskretimit të leptospirave në urinë. Mënyra më e shpeshtë e infektimit të njerëzve është përmes kontaktit jo të drejtpërdrejtë me ujra të ndenjura ose/dhe të kontaminuar⁸³. Më rrallë kjo ndodh përmes kontaktit të drejtpërdrejtë. Rezervuari më i shpeshtë i agjentit shkaktues janë brejtësit.

Ajo njihet me emra të ndryshëm si sëmundja Weil, Weil-Vasilyev, Swineheard, ethja e orizoreve, ethja e ujit, e kënetës, e baltës, sëmundja e Shtutgartit ose ethja Canicola.

Sipas disa vëzhgimeve, leptospiroza konsiderohet zoonoza më e shpeshtë⁸⁴. Mungesa e të dhënave të sakta statistikore shpjegohet me nënraportimin e saj në zonat tropikale si dhe me diapazonin mjaft të gjerë të shfaqjes klinike të infeksionit të njerëzit, duke u shtrirë në të dy ekstremet e spektrit, nga sëmundje asimptomatike deri në gjendje febrile të rëndë me insuficiencë multiorganore.

Ajo haset në vendet e ngrohta dhe tropikale⁸⁵. Incidenca në tropik është dhjetë herë më e lartë se në vendet e ngrohta⁸⁶. Një model i Grupit të Barrës Epidemiologjike të Leptospirozës i mbështetur nga Organizata Botërore e Shëndetit vlerësoi se çdo vit hasen 873.00 raste me 48.600 vdekje⁸⁷.

Emri Leptospira rrjedh nga greqishtja e lashtë, leptos- i hollë dhe spira-spirale. Ato janë mikroorganizma me diametër nga 0.1 µm e gjatësi 6-20 µm. Leptospirat kanë dy kamzhikë (flagela) nënmembranorë, rrotullimi i të cilëve përcakton lëvizshmërinë e

tyre. Mënyra më e mirë për t'i vëzhguar është përmes mikroskopisë me fushë të errët, ku duken qartë spiroketat e lëvizshme. Ato dallohen nga leptospirat e tjera nga grepi karakteristik në formë "pikëçuditëse" në fund të trupit⁸⁸.

Sot, leptospirat klasifikohen në një numër specimesh bazuar në lidhjen e tyre gjenetike të përcaktuar nga ADN. Aktualisht janë identifikuar 14 specie të klasifikuara në patogjene, jopatogjene saprofite dhe ato me patogjenicitet të papërcaktuar. Sekuencimi gjenetik ka çuar në kuptimin më të mirë të patogjenezës^{89 90}.

1.5.1 Epidemiologjia

Leptospiroza është një sëmundje endemike, karakteristike për vendet e ngrohta dhe ato tropikale^{91 92}. Konsiderohet një sëmundje e higjenes së ulët. Duke qenë se rruga më e shpeshtë e infektimit të njerëzve është ajo indirekte, përmes ujrave apo tokës së infektuar, incidenca më e lartë e sëmundjes, siç pritet, haset gjatë stinës së shirave në tropik si dhe në fund vere ose fillim vjeshte në vendet e ngrohta. Përveç brejtësve, të cilët janë rezuarvuari kryesor, mund të përmenden edhe kafshë të tjera shtëpiake si gjedhët, qentë etj. Aborti spontan është një ndodhi e shpeshtë te kafshët shtëpiake të infektuara me leptospira. Sëmundja përhapet me kontakt të drejtpërdrejtë ose jo me mjedisin e kontaminuar. Më të rrezikuar mbeten profesionet në kontakt me këto kafshë apo mjedise si veterinerë, kasapë, fermerë, gjuetarë etj⁸⁷. Gjithnjë e më shpesh po hasen raste në turistë të zonave endemike nëpër botë.

1.5.2 Patogjeneza

Leptospirat penetrojnë në trupin e njeriut përmes lëkurës së dëmtuar, mukozave të traktit gastrointestinal, konjuktivave, traktit respirator përmes aerosolëve të kontaminuar. Pas hyrjes në organizëm ndodh përhapja përmes qarkullimit të gjakut. Virulenca e karakterizuar nga lëvizshmëria e aftësia e leptospirave patogjene për t'i shpëtuar sistemit imun, mund të lidhet me disa lipopolisaharide dhe adezina^{93 94 95}. Ky tipar nuk vërehet në llojet jo patogjene.

Forma më e rëndë klinike e leptospirozës e cila njihet si sëmundja Weil lidhet më shumë me shpejtësinë dhe intensitetin e përgjigjes imune se sa me virulencën e shtamit infektues.

Vaskuliti shoqëruar i infektimit me leptospirën e lehtëson përhapjen e saj në trupin e njeriut duke arritur deri në likuorin cerebrospinal apo hapësirat okulare. Procesi inflamator vaskular i shprehur është baza e dëmtimit renal, hepatic, pulmonar të cilat

manifestohen me hemoragji pulmonare, ishemi të korteksit renal, nekrozë të qelizave tubulare si dhe dëmtim qelizor hepatic. Permeabiliteti i shtuar çon pashmangshmërisht në ekstravazim të proteinave e më pas në edemë, e cila është tipari kryesor i ALI/ARDS (Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome) në rastet me interesim pulmonar të leptospirozës.

Proteinat sipërfaqore, mekanizmat imunë, adezinat e toksinat e prodhuara nga speciet e leptospirave mund të jenë shkaktarë të virulencës së hasur në këto infeksione. Dëmtimi indor shkaktohet nga toksina që mund të shërbejnë si enzima litike. Receptori TLR 4 (toll-like receptor, proteinë e sistemit imun të lindur, në gjendje të njohë molekulat e cliruara nga patogjenet), duket i paaftë për të lidhur LPS (lipopolisaharide) spiroketal për shkak të mbetjeve fosfate të metiluara unike të lipidit A.

Imuniteti i fituar, i cili mbron nga reinfektimi me leptospira, ndodh, por varet nga serovari i spiroketës⁹⁶. Në këtë përgjigje përfshihen qelizat CD 4+, të cilat aktivizohen nga kaskada e IgM kundrejt lipopolisaharideve, përmes receptorëve TLR2, TLR4 e IFN γ . Gjithsesi, pacientët e shëruar nga leptospiroza nuk duket të krijojnë qeliza T “kujtesë” të cilat mund të aktivizohen in vitro nga proteina antigjenike të spiroketave⁹⁷.

Dëmtimi direkt i indeve mund të ndodhë gjithashtu si pasojë e prodhimit të toksinave hemolitike, si sfingomielinaza, fosfolipaza ose hemolizina pore-formuese.

Çfarë ndodh në mënyrë më specifike me veshkën si një organ target i leptospirës?

Megjithëse DRA-ja është një komplikacion mjaft i rëndësishëm i leptospirozës në mbarë botën, mekanizmi i disfeksionit renal nuk është plotësisht i studiuar dhe i kuptuar.

Dëmtimi renal i shkaktuar nga leptospiroza karakterizohet në pjesën më të madhe të rasteve nga forma poliurike e DRA-së dhe hipokalemi⁹⁸.

Poliuria shpjegohet me të paktën dy prej mekanizmave që vijnë:

- Dëmtimi i tubulit proksimal si pasojë e nefritit intersticial^{99 100} dhe dëmtimit të procesit koncentruar të urinës, i shoqëruar me natriurezë, kaliurezë dhe hipokalemi^{101 102}.

Rritja e kaliurezës vjen si pasojë e uljes së absorbimit të kaliumit në tubulin proksimal të dëmtuar dhe rritjes së sekretimit të tij në tubulin distal.^{103 104}. Frenimi i Na-K-ATP-azë çon në humbje të kaliumit e hipokalemi.

Funksion normal i tubulit proksimal

Disfunksion i tubulit proksimal

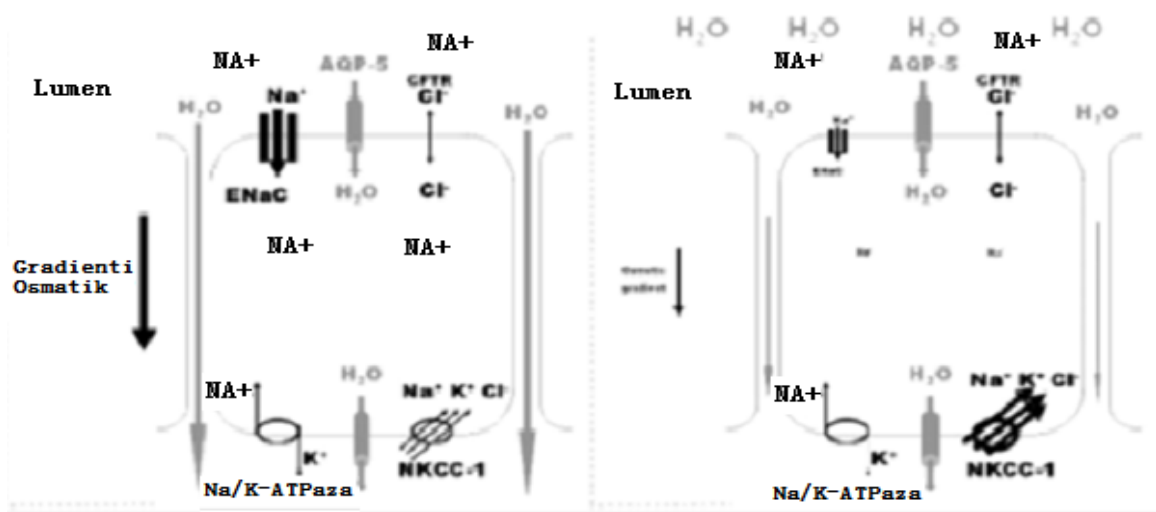


Figura 1-5. Disfunksioni i tubulit proksimal

- **Përgjigja e ulur e vazopresinës.** Vazopresina ose hormoni antidiuretik, luan një rol kryesor në koncentrimin e urinës. Vazopresina lidhet me receptorin V2 në pjesën bazolaterale të qelizës së duktusit kolektor duke nxitur një kaskadë që çon në rritjen e përthithjes së ujit nëpërmjet aquaporines 2-AQP2 (transportuese e ujit) e lokalizuar në pjesën luminale të qelizës. Nga studimet e bëra në leptospirozë është vënë re përgjigje e ulur e vazopresinës në duktusin kolektor, duke ulur AQP-2 në pjesën apikale e si rrjedhojë ulje të përthithjes së ujit^{105 106}.

Mekanizmat që shkaktojnë dëmtimin renal përfshijnë: veprimin direkt toksik të leptospirës dhe nxitja e sistemit imun nga toksinat, hipovolemia, rabdomioliza e hiperbilirubinemia.

a) Nefriti intersticial dhe dëmtimi tubular

Nefriti tubulo-intersticial është manifestimi kryesor i DRA-së me leziona karakteristike renale, edemë intersticiale dhe infiltrate qelizore në hapësirën tubulo-intersticiale.

Membrana e jashtme e leptospirës përmban komponentë antigjenikë që përfshijnë, lipoproteina, lipopolisaharide dhe peptidoglikane, endotoksina

që shkaktojnë në dëmtim renal, disfunksion tubular dhe inflamacion. Proteina të rëndësishme të membranës së jashtme (PMJ) janë gjetur në tubulin proksimal dhe intersticiumin e kafshëve të infektuara.

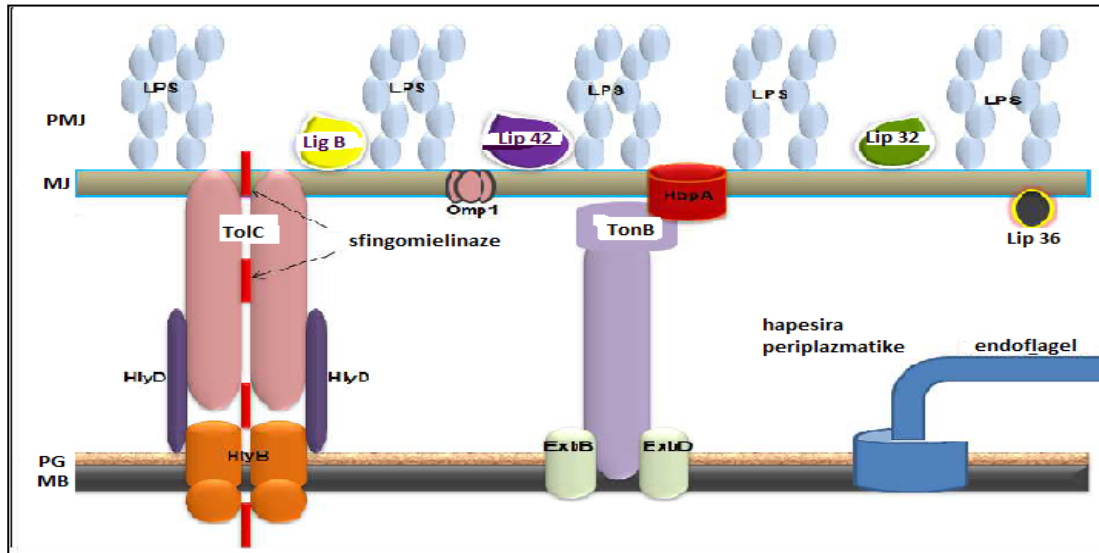


Figura 1-6. Paraqitja skematike e membranës së Leptospirës

Paraqitja skematike e membranës së Leptospirës dhe shpërndarja e proteinave të membranës. Membrana e jashtme (MJ) e pasur me liposaharide (LPS) dhe proteinat e membranës së jashtme (PMJ) që përfshijnë lipoproteinat Lip32, Lip41 dhe proteinën LigB. Hemi-transportuesi HbpA i vendosur në MJ së bashku me proteinën TonB të lokalizuar në MB (membrana e brendshme) mundësojnë transportin e hemit. Proteina TolC e lidhur me dy proteinat HlyC dhe HlyD formojnë një kanal nga MB në MJ dhe mendohet që mundësojnë transportin e sfingomielinazës nga citoplazma jashtë. Peptidoglikani (PG) është i lidhur me MB.¹⁰⁷

Lipoproteina 32 (Lip32), e cila prek direkt qelizat e tubulit proksimal, është një target madhor për përgjigjen imune, stimulon mediatorët proinflamatorë sic janë: iNOS (inducible nitric oxide synthase), CCL2/ MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), qelizat T (RANTES) dhe TNF- α (tumor necrosis factor).

CCL2/ MCP-1 është një nga kemokinat më të rëndësishme për fillimin e infiltrimit monocitar në nefritin inercial, ndërsa TNF- α është mediator i endotoksemisë.

Stimulimi i këtyre mediatorëve proinflamatorë nga Lip 32, varet nga prezenca e TLR (toll-like receptor, më të studiuar në leptospirozë TLR2 dhe TLR4) në qelizat e tubulit proksimal, proteina që veprojnë si linjë e parë e mbrojtjes së sistemit imun të lindur.

PMJ (Lip 32) lidhet me TLR2 në tubulin proksimal dhe të dyja së bashku çojnë në aktivizimin e faktorit të transkripsionit nuklear NF- κ B. Nga ky stimul NF- κ B çlirohet nga një subunitet I κ B dhe kjo nxit aktivizimin transkripsional të një numri të madh genesh target ku përfshihen TNF α , MCP-1, NOSi në qelizat e tubulit proksimal.^{108 109}

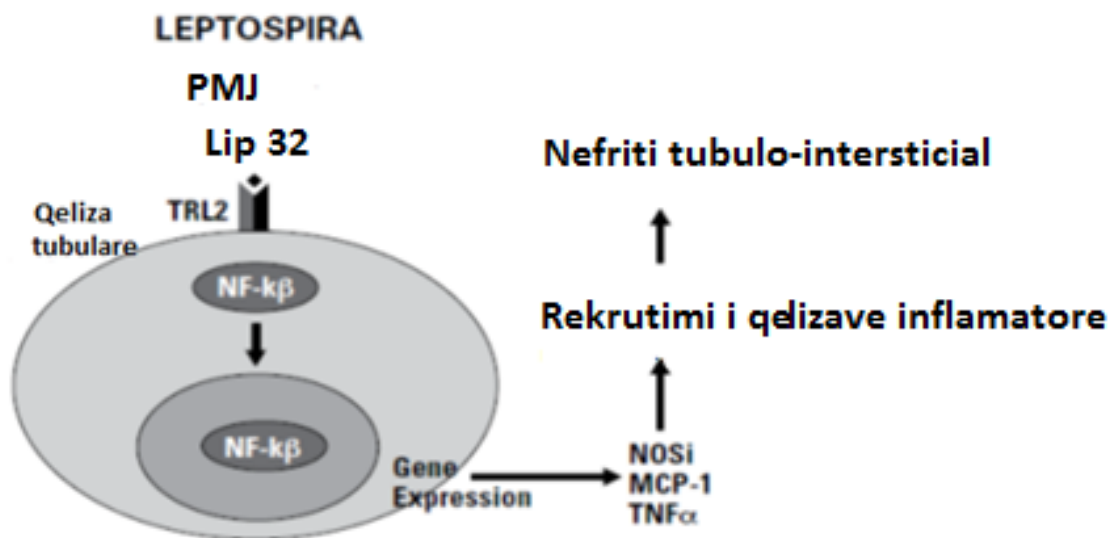


Figura 1-7. Mekanizmi i dëmtimit renal i induktuar nga PMJ

PMJ- Proteinat e membranës së jashtme, Lip 32- Lipoproteina 32, TRL 2- Toll like receptor 2, NF- κ B- Faktori i transkripsionit nuklear κ B¹¹⁰

Glikoproteinat duke u inkorporuar në membranën qelizore shkaktajnë dëmtim të tubulit renal dhe të endotelit vaskular. Ato gjithashtu janë frenues të pompës Na-K-ATPazë të qelizave tubulare epiteliiale. Frenimi i Na-K ATPazës ndikon më pas në bashkëtransportuesin apikal Na⁺-K⁺-Cl⁻. Inhibimi direkt i Na⁺-K⁺-Cl⁻ në ansën ngjitëse në zonën apikale është gjetur në leptospirën Shermani¹¹¹.

Peptidoglikani, i cili nxit adezionin leukocitar polimorfonuklear në qelizat endoteliale, luan një veprim të rëndësishëm në inflamacion.

b) Ndryshimet hemodinamike

Hemodinamika renale është e alteruar ne pacientët me DRA në leptospirozë.

Dehidrimi është një gjetje e shpeshtë në leptospirozë si pasojë e temperaturës së lartë, që shoqëron leptospirozën, diarresë e të vjellave¹¹².

Fenomenet hemorragjike, që vijnë si pasojë e dëmtimit endotelial dhe që përkeqësohen nga trombocitopenia thellojnë më tej hipovoleminë.

Përvec hipovolemisë, ashtu si dhe në sepsis, në leptospirozë çlirohen një numër i madh substancash vazoaktive.

Hemodinamikisht, rezistencat sistemike vaskulare janë të ulura si pasojë e çlirimit të oksidit nitrik (NO), debiti kardiak i rritur dhe rezistencat vaskulare renale të rritura.

Sipas një studimi tailandez në vitin 2005, janë përshkruar tre modele të ndryshimeve hemodinamike në leptospirozë. Në modelin e parë, i vënë re në shumicën e pacientëve, është karakteristike ulja e rezistencave vaskulare sistemike, ulja e presionit arterial mesatar, rritja e indeksit kardiak dhe rezistenca vaskulare pulmonare normale. Modeli i dytë, i parë në pacientët me hemorragji pulmonare, karakterizohet nga rezistenca vaskulare pulmonare të rritura, indeks kardiak dhe rezistenca vaskulare sistemike normale. Në modelin e tretë, hasen rezistenca vaskulare normale ose të rritura, indeks kardiak dhe presion arterial mesatar të ulur, rezistenca vaskulare pulmonare normale. Indeksi kardiak i ulur shkaktohet nga miokarditi ose hipovolemia në rastet me forma të rënda të sëmundjes. Ky grup kishte dhe vlera të larta të bilirubinës.

Si pasojë e ndryshimeve hemodinamike e vazodilatacionit sistemik rritet prodhimi i aldosteronit plazmatik dhe i hormonit antidiuretik, efekti i të cilëve con në vazokonstriksion renal. Dhënia e likideve duhet bërë shumë e kujdesshme në mënyrë që të shmanget hipervolemia dhe edema pulmonare jatrogjene.

c) Hiperbilirubinemia.

Nivelet e larta të bilirubinës dhe kripërave biliare shkaktojnë dëmtime direkte të tubulit renal proksimal¹¹³.

Vec kësaj, në modele të studiura në kafshë, është parë se bilirubina dhe kripërat biliare rregullojnë përgjigjen ndaj ndryshimeve hemodinamike duke ndikuar në nivelin e angiotensinës II, katekolaminave dhe endotelinës plazmatike¹¹⁴.

d) Rabdomioliza

Dhimbja muskulare është e shpeshtë në pacientët me leptospirozë. Ndërkohë rritja e nivelit të kreatinë kinazës (CK) është vënë re në rreth 60% të rasteve me leptospirozë. Mekanizmat me anë të cilëve rabdomioliza shkakton DRA janë disa: vazokonstriksioni renal, nxitja e fenomeneve inflamatore dhe obstrukcioni tubular. Hipovolemia sekondare si pasojë e sekuestrimit të likideve nga muskujt e dëmtuar nxit sistemin reninë-angiotensinë-aldosteron (RAS) duke cuar në vazokonstriksion renal. Faktor tjetër që nxit vazokonstriksionin janë molekulat imunostimulatore të cilat clirohen nga muskujt e dëmtuar. Hipoperfuzioni renal ndodh gjithashtu për shkak të prezencës së mioglobines në tubulin renal, e cila nxit prodhimin e shtuar të substancave vasoaktive dhe redukton ato vazodilatatore.

Obstrukcioni tubular ndodh si pasojë e precipitimit të mioglobines së lidhur me proteinat Tamm-Horsfall, duke formuar cilindra tubularë, sidomos në pH acid¹¹⁵.

1.5.3 Shfaqjet klinike

Diapazoni klinik i leptospirozës është mjaft i gjerë duke u shtrirë nga ekstremi më i lehtë i përfaqësuar nga rastet subklinike me serokonversion deri në ekstremin tjetër të sëmundjes më të rëndë e karakterizuar nga insuficiencë renale, hepatike, sindrom hemoragjik pulmonar, miokardit dhe eventualisht me mortalitet. Midis këtyre dy ekstremeve ndërfitet sëmundja klinike e vetkufizuar e cila përbën 90% të rasteve klinike.¹¹⁶

Zakonisht, kuadri klinik, në një pjesë të pacientëve, ka dy faza qartësisht të ndara: faza e parë septicemike e ndjekur nga përmirësimi i përkohshëm i gjendjes febrile dhe faza imune me mbizotërim të shenjave e simptomave të rënda¹¹⁷. Gjithsesi në shumicën e rasteve ky dallim nuk është kaq i qartë, sidomos në rastet e rënda. Duke qenë se leptospiroza është endemike në rajone me kulturë dhe shërbim shëndetësor të ulët, një pjesë e mirë e pacientëve vijnë në vëmendje të stafit mjeksor vetëm në fillimin e fazës imune.

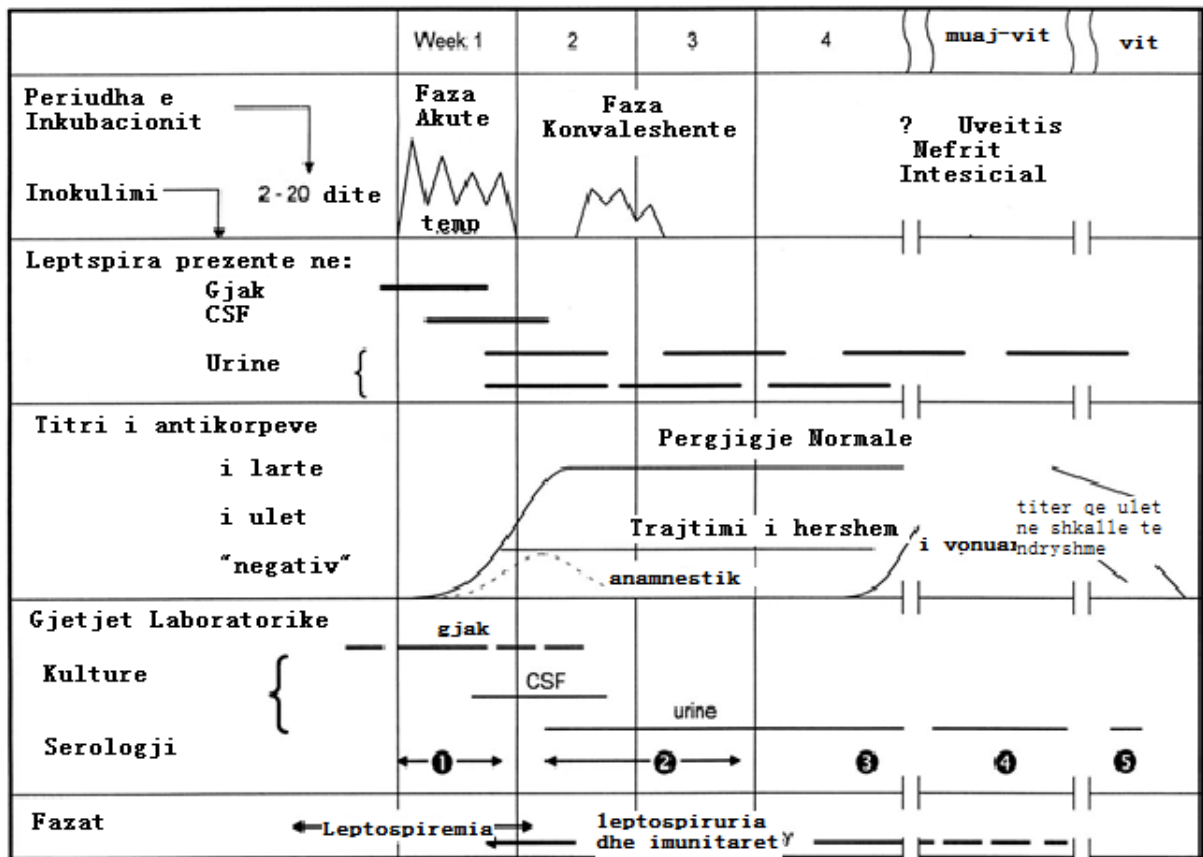


Figura 1-8 Natyra bifazike e leptospirozës (113).

Inkubacioni mesatar varion nga 10 deri në 15 ditë. Në shumë raste është vështirë të përcaktohet qartë momenti i ekspozimit apo kontaktit me mjedisin e kontaminuar. Faza më karakteristike është ajo septicemike me temperaturë të menjëhershme 38-40°C e shoqëruar me cefale, frisione, mialgji. Shenja të tjera jo specifike janë anoreksia, të përzierat, të vjella, diarre, kollë e faringit. Një shenjë mjaft sugjeruese për infeksion nga leptospiroza është sufuzioni konjunktival pa rrjedhje purulente¹¹⁸. Shenja të tjera më të rralla përfshijnë limfadenopati, splenomegali e hepatomegali¹¹⁹. Në mënyrë karakteristike faza akute zgjat rreth një javë. Testet laboratorikë në këtë fazë janë jo diagnostikë.

Faza imune pason atë septicemike dhe zgjat nga disa ditë deri në një muaj. Antitruapat IgM fillojnë e shfaqen ndërsa leptospirat zhduken nga gjaku e likuori cerebrospinal, por ato mbeten të dedektueshme në organe e inde, si dhe urinë për disa javë rresht.

Simptomat neurologjike mund të variojnë nga meningiti aseptik, i cili haset deri në 80% të rasteve deri në koma, hemiplegji, mielit apo sindrom Guillan-Barre në një

përqindje të vogël. Gjetje karakteristike në likuorin cerebrospinal janë limfocitoza pleocitike, rritja e lehtë e nivelit të proteinave dhe vlera normale të glicemisë¹²⁰.

Forma më e rëndë e sëmundjes quhet sëmundja e Weil. Weil e përshkroi klinikisht për herë të parë në 1886 në Heidelberg. Kjo formë ka si tipare dalluese insuficiencën renale dhe hepatike. Kjo shfaqet pas fazës së parë febrile me një klinikë të rrufeshme me temperaturë deri në 40°C, instalim të shpejtë të insuficiencës hepatike, renale, sindromit hemoragjik pulmonar, aritmi e deri në shok cirkulator^{121 122}. Në seri të ndryshme mortaliteti varion nga 5 deri në 40%. Janë identifikuar disa faktorë rrisht të rregues prognostikë negativë si: moshë mbi 40 vjeç, statusi mendor i alteruar, dëmtimi renal akut, insuficiencia respiratore, hipotensioni, aritmitë kardiake^{123 124}.

Dëmtimi hepatic ka si shenjë karakterizuese, ndryshe nga hepatiti viral, disproporcionin midis vlerave mjaft të rritura të bilirubinës e rritjes modeste të enzimave hepatike. Përqindja e mortalitetit nga insuficiencia hepatike e izoluar, në mungesë të insuficiencës renale, është praktikisht zero. Në biopsi vihet re mungesa e nekrozës hepatocelulare, infiltrim mononuklear, ndryshime degjenerative, qeliza Kupfer hipertrofike e kolestazë.

Leptospiroza është një shkak i shpeshtë i dëmtimit renal akut në vendet endemike, në kontrast me vendet e zhvilluara ku ajo rrallë e shkakton atë. Incidenca e dëmtimit renal akut varion nga 10 deri në 60%. Interesimi renal, ashtu si vetë infeksioni nga leptospiroza, mund të variojë nga një ecuri subklinike deri në dëmtim renal akut të theksuar^{125 126}. Një specifikë unike e këtij interesimi është forma nonoligurike hypokalemike e insuficiencës renale¹²⁷. Përgjegjës për këtë janë dëmtimi i reabsorbimit të natriumit, prodhimi i shtuar i natriumit dhe humbje e potasiumit. Dëmtimi i reabsorbimit të natriumit vjen për shkak të humbjes selektive të kanalit sodik EnaC në tubin proksimal. Vlerat e uresë janë zakonisht nën 220 mg/dl dhe ato të kreatinemisë luhaten nga 2 deri në 8 mg/dl. Dëmtimi renal mund të shoqërohet me trombocitopeni. Dëmtimi histopatologjik mbizotërues është nefriti intersticial akut, më rrallë mund të haset glomerulonefrit me komplekse imune. Makroskopikisht, në autopsi, veshkat janë edematoze e në ngjyrë të verdhë me enë kortikale prominente. Nekroza tubulare akute e shoqëruar me tërë komponentët mediatorë inflamatorë është karakteristike.

Hemoragjia pulmonare mund të dominojë kuadrin klinik sipas rastit edhe në mungesë të interesimit renal e hepatic. Hemoptizia mund të vihet re në fazën akute të sëmundjes, por mund të bëhet e evidente edhe pas intubimit endotrakeal. Fizpatologjia është e ngjashme me ARDS me dëmtim pulmonar difuz, shkëmbim i dëmtuar i gazeve dhe shenja të shokut septik. Ky sindrom duhet dyshuar në rastet e

përkeqësimit të kuadrit pulmonar edhe kur mungon hemoptizia. Nga studimet autopsike është vërtetuar se baza e dëmtimit është vaskuliti imun¹²⁸.

Insuficienca kardiake kongjестive ndodh rrallë. Gjetjet më të shpeshta kardiologjike janë aritmitë supraventrikulare si fibrilacioni apo flateri atrial, të ndjekura nga ekstrasistolat ventrikulare apo takikardia ventrikulare. Në autopsi është evidentuar miokardit intersticial me përfshirje inflamatore si dhe koronarit e aortit akut¹²⁹.

Tabela 1-2 Shenjat dhe simptomat në shtrim të pacientëve me Leptospirozë

Shenjat e simptomat e pacientëve me leptospirozë në seri të mëdha rastesh										
Shenja ose simptoma (%)	Puerto Rico 1963 N=208	Kinë 1965 N=168	Vietna m1973 N=93	Korea 1987 N=15	Barba dos 1990 N=88	Seychel les 1998 N=75	Brazil 1999 N=93	Hawai 2001 N=353	India 2002 N=74	
Ikter	49	0	1,5	16	95	27	93	39	34	
Anoreksi	-	46	-	80	85	-	-	82	-	
Cefale	99	90	98	70	76	80	75	89	92	
Sufuzion konjuktival	69	57	42	58	54	-	28.5	28	35	
Të vjella	69	18	33	32	50	40	-	73	-	
Mialgji	97	64	79	40	49	63	94	91	68	
Artralgi	-	36	-	-	-	31	-	59	12	
Dhimbje abdominale	-	26	28	40	43	41	-	51	-	
Nauze	75	29	41	46	37	-	-	77	-	
Dehidrim	-	-	-	-	37	-	-	-	-	
Kolle	24	57	20	45	37	39	-	-	-	
Hemoptizi	9	51	-	40	32	13	20	-	35	
Hepatomegali	69	28	15	17	-	-	-	16	-	
Limfadenopati	24	49	21	-	27	-	-	-	15	
Diarre	27	20	29	36	21	11	-	53	-	
Rash	6	-	7	-	14	-	-	8	12	

1.5.4 Gjetjet laboratorike

Metodat direkte: Vizualizimi direkt i leptospirave në gjak ose urinë përmes mikroskopisë me fushë të errët është përdorur prej kohësh por ka shumë artefakte. Kjo metodë ka sensitivitet (40.2%) e specificitet të ulët(61.5%). Disa teste Polymerase Chain Reaction janë zhvilluar sot për dedektimin e leptospirozës. Avantazhi kryesor i PCR është dedektimi i hershëm gjatë fazës akute të sëmundjes para daljes në qarkullim të antitropave IgM, kohë në të cilën trajtimi i shënjestruar ka edhe më shumë efekt. Serumi është kampioni më i mirë për dedektim të hershëm.

Izolimi e identifikimi: Leptospirat mund të izoloohen nga likuori cerebrospinal, gjaku, dializati peritoneal gjatë 10 ditëve të para të sëmundjes.

1.6 Dëmtimi Renal Akut në Ethen Hemoragjike me Sindromë Renale

Organizata Botërore e Shëndetësisë emërtoi, në mënyrë përmbledhëse, “Ethe Hemoragjike me Sindromë Renale” një zoonozë të përhapur nga brejtësit e të shkaktuar nga viruset pjestarë të familjes Bunyaviridae, gjinia Hantavirus. Infektimi me Hantavirus mund të çojë në sëmundje renale jetë-kërcënuese. Pjestarët e gjinisë Hantavirus, më specifiku: Hantaan, Puumala, Seoul, Dobrava shkaktojnë forma të ndryshme klinike të sëmundjes^{130 131}.

1.6.1 Epidemiologjia

Përhapja dhe shpërndarja e sëmundjes varet nga infektimi kronik i vertebratëve ose riqarkullimi i viruseve në natyrë përmes artropodëve, të cilët nga ana e tyre ndikohen nga faktorë ekologjikë e klimaterikë. Bujtësit e viruseve, përgjegjës për EHSR janë minjtë e arave, minjtë qafëverdhë, minjtë e shtëpive të cilët përhapin EHSR te njerëzit¹³². Viruset transmetohen në më të shumtën e rasteve nga inhalimi i aerosolit të çliruar nga ekskrementet e brejtësve, sekrecionet respiratore, piklat e aerosolizuara të salivës, urina e brejtësve të infektuar ose nga inhalimi i pjesëzave të pluhurit të kontaminuar. Infektimi nga kafshimi i miut është mjaft i rrallë¹³³. Njerëzit janë zakonisht bujtësit finalë të zinxhirit të transmetimit. Deri më sot nuk asnjë raportim të ndonjë rasti të dokumentuar të infektimit nga njeriu te njeriu. Virusi Dobrava është shkaktari i formes së rëndë të EHSR në Shqipëri, Kroaci, Greqi, Slloveni e vende të tjera të Ballkanit¹³⁴.

Të dhënat tregojnë se përqindjet e vdekshmërisë e sëmundshmërisë varen nga shtami i virusit përgjegjës. Ato variojnë nga 5-15% sipas CDC. Vdekshmëria e EHSR së shkaktuar nga shtami Dobrava varion nga 3-12%. Nga ana tjetër, sëmundja e shkaktuar nga tipi Puumala ka prognozën më të mirë me një përqindje mortaliteti mjaft të ulët, 0.1-0.4% (140).

Infeksioni nuk ka ndonjë preferencë gjinie ose race. Incidenca më e lartë që konstatohet te meshkujt mund të shpjegohet nga stili i jetesës, veçanërisht aktivitetet në ambiente të hapura.

1.6.2 Patogjeneza

Duket se rritja e përshkueshmërisë vaskulare luan një rol të përgjithshëm në patogjenezën e infeksionit të rëndë me hantavirus. Kjo sugjerohet klinikisht nga një rritje në hematokrit dhe ulje në nivelin e proteinave serike. Studimet me “tracer” konfirmojnë një rrjedhje vaskulare të gjeneralizuar. Përshkueshmëria e rritur mund të shkaktohet pjesërisht nga bradikinina^{135 136}.

Sistemi i komplementit aktivizohet nga infeksioni me hantavirus si në rrugën klasike edhe në atë alternative dhe ka një përputhje mes aktivizimit të komplementit e paraqitjes klinike^{137 138}. Një sërë mekanizmash lidhin kaskadën e koagulimit e fibrinolizës me komponentët C3 e C5 të komplementit¹³⁹.

Gjetje të tjera janë të ngjashme me ato të shokut septik, të cilat përfshijnë ulje të rezistencave vaskulare dhe rritje të debitit kardiak. Një ulje e menjëhershme e GFR-së vihet re shpesh në pacientët e infektuar me hantavirus¹⁴⁰. Eventet intrarenale luajnë një rol të rëndësishëm në zhvillimin e insuficiencës renale në EHSR. Faktorët që vijnë janë propozuar si kontribues:

ILUSTRIM I FIZPATOLOGJISE HIPOTETIKE TE NEFROPATISE NGA HANTAVIRUSI-DOBRAVA

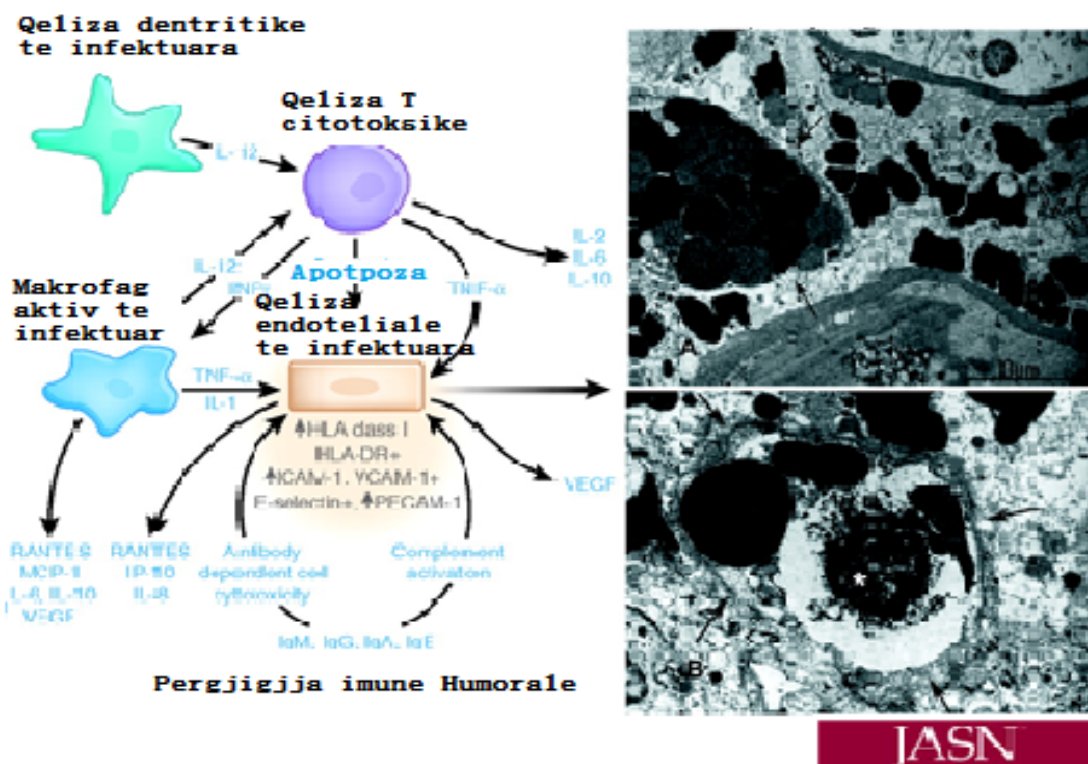


Figura 1-9 Dëmtimi i endotelit vaskular

Fillimi i dëmtimit intersticial e tubular nga citokinat dhe faktorë të tjerë humoralë (psh, faktori i nekrozës tumorale, TNF), duke shkaktuar nefrit tubulointersticial akut. Kjo është vërtetuar nga një ekspresion i rritur i citokinave në specimenët histologjikë në zonat peritubulare¹⁴¹ dhe nga korrelimi i ekskretimit urinar të interleukinës-6(IL-6) me sasinë e proteinurisë (dmth severitetin e dëmtimit)¹⁴². Nivelet e receptorit të aktivizuesit të plasminogenit të tipit të urokinazës i tretshëm në urinë (Urine-soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) korrelojnë me proteinurinë dhe severitetin e DRA-së dhe është e mundur që suPAR luan një rol në patogjenik në nefritin e induktuar nga Hantavirus Puumala.^{143 144}. Dëmtimi i tubulit distal ose duktusit kolektor reflektohet gjithashtu nga sediment i rritur urinar i i niveleve të GATA-3 mRNA, të cilët janë një faktor rreziku për DRA¹⁴⁵.

Faktorët gjenetikë mund të predispozojnë disa individë për shfaqjen e prekjes së rëndë renale të lidhur me EHSR të shkaktuar nga virusi Puumala për shkak të përgjigjes së theksuar imune ndaj virusit.^{146 147}. Për shembull, adultët me alele HLA-

B8 dhe DR3 zhvillojnë DRA e cila kërkon trajtim me dializë më shumë se ata që nuk i kanë këto alele; nga ana tjetër pacientët me HLA B27 kanë sëmundje më të lehtë¹⁴⁸. Një lidhje e ngjashme midis HLA B8 e DR3 dhe severitetit të sëmundjes nuk është vënë re te fëmijët, ndoshta për shkak se dekursi klinik i përgjithshëm i infeksionit me virusin Puumala është më i lehtë se te të rriturit^{149 150}. Polimorfizmi gjenetik i lidhur me aktivizimin e trombociteve, koagulimin dhe fibrinolizën kanë një impakt mbi funksionin renal, numrin e trombociteve në EHSR të shkaktuar nga virusi Puumala^{151 152}. Për më tepër, shumë gjene e haplotipe të lidhur me imunitetin shoqërohen me shkallë të ndryshme të severitetit të infeksionit human me tipe të ndryshme të Hantavirus.

Gjithsesi roli i saktë i infeksionit viral është i paqartë. Si shembull, edhe pse është demonstruar se hantaviruset infektojnë qelizat endoteliale humane duke përdorur integrinat beta3, ato nuk janë domosdoshmërisht citotoksike. Infeksion i qelizave endoteliale i ngjashëm me të është dokumentuar edhe në shumë viruse të tjerë të cilët nuk shkaktojnë dëmtim të theksuar vascular (psh herpes simplex, adenovirus, fruthi).

Pathologjia — Virusi mund të demonstrohet përmes PCR në kampionet e biopsisë renale¹⁵³. Gjetja histopatologjike më prominente e infeksionit me hantavirus është nefriti tubulointerstitial akut, me infiltrate inflamatore i përbërë kryesisht nga qeliza mononukleare dhe limfocite CD8¹⁵⁴. Të tjera ndryshime intersticiale të zakonshme përfshijnë kongjestion dhe dilatim të vazave medulare, hemoragji në indet medulare, edemë intersticiale, nekrozë e degjenerim të qelizave tubulare si dhe inflamacion mikrovaskular¹⁵⁵.

Hantaviruset mund të infektojnë qelizat epiteliale, ato endoteliale glomerulare, podocitet renale dhe mund të ndërpresin kontaktet qelizore të gjithë këtyre tipeve të qelizave të sipërpërmendura ^{156 157}. Infeksioni me Hantavirus mund të shkatërrojë integritetin e podociteve, duke rezultuar në proteinuri glomerulare të theksuar¹⁵⁸.

Pavarësisht proteinurisë së theksuar, ndryshimet histologjike në glomerula janë zakonisht të shkallës së lehtë. Mikroskopia me dritë mund të demonstrojë hiper celularitet mononuklear dhe proliferim mezangial të lehtë. Imunohistokimia mund të zbulojë depozitime rastësore të imunoglobulinave e komplementit në glomerula ^{159 160 161 162}.

Një sërë studimesh sugjerojnë se përgjigja immune mund të luajë një rol të rëndësishëm në patogjenezën e kësaj sëmundjeje, por gjithsesi ngelet e panjohur në pjesën më të madhe të saj. Me t'u infektuar bujtësi, vihet re një sekuencë ngjarjesh imuno-qelizore të cilat përaktojnë statet klinike të sëmundjes. Prodhimi i shtuar i citokinave, aktivizimi i kalikrein-kininës, aktivizimi i rrugës së komplementit si dhe

niveli i rritur i komplekseve immune dedektohen në këtë fazë. Këto janë përcaktuesit kryesorë të fazes febrile dhe hypotensive. Veçori të rëndësishme klinike të sëmundjes janë dëmtimi i endotelit vaskular, dilatacioni kapilar dhe rritja e permeabilitetit.

Antitropa specifike mund të dedektohen herët në dekursin e sëmundjes, por kjo kërkon një nivel të lartë dyshimi klinik, i cili jo gjithmonë ekziston, për shkak se ky infeksion është mjaft i fshehtë në fazën e parë. Aktivizimi i qelizave-T ndodh mjaft herët në ecurinë e EHSR-ës dhe shoqërohet me një rritje absolute të numrit të neutrofileve, monociteve, qelizave B, dhe qelizave T CD8+ (supresorë). Numri i qelizave ndihmëse CD4+ nuk rritet, duke rezultuar në një ulje të raportit të qelizave T helper/supresor. Qelizat T aktivizohen në përgjigje të infektimit të tipeve të tjerë të qelizave. Qelizat T interferon-prodhuese mund të ndihmojnë në uljen e rrezikut të shfaqjes së insuficiencës renale akute.

Dedektimi i komplekseve imune në sipërfaqen e eritrociteve e trombociteve, në serum, glomerul, tubulat renale dhe urinë ka çuar në sugjerimin e implikimit të tyre në procesin patologjik të kësaj gjendjeje. Ethja hemoragjike me sindromë renale implikon aktivizimin e të dy rrugëve të komplementit, si asaj klasike, ashtu edhe asaj alternative. Dëmtimi vaskular, shenja dalluese e EHSR-së shkaktohet nga komplekset imune, të cilët aktivizojnë komplementin dhe trigerojnë lëshimin e mediatorëve nga trombocitet e qelizat inflamatore¹⁶³.

Klinikisht, këto ngjarje manifestohen me ethe, hemoragji, rritje të hematokritit dhe hemoglobinës në shtrim, ulje të niveleve të albuminës e proteinës serike, të pasuara nga dëmtimi renal akut.^{164 165}

1.6.3 Dekursi klinik

Dekursi klinik i EHSR-së së rëndë mund të ndahet në pesë faza: febrile, hypotensive (shok), oligurike, diuretike (poliurike) dhe konvaleshente¹⁶⁶.

Tabela 1-3 Fazat klinike tipike te EHSR, simptomat dhe komplikacionet

Fazat e Semundjes	Febrile	Hypotensive	Oligurike	Poliurike	Konvaleshente
Koha:	1-7 ditë	1-3 ditë	2-6 ditë	2 javë	3-6 muaj
Gjetjet kryesore	Temperaturë	Hipotension	Ulje e volumit Urinar	Rritje e volumit urinar	
Shenja dhe simptoma	Dhimbje koke, Të vjella, Dhimbje Abdominale, Dhimbje shpine, Crrregullimet e shikimit	Rrjedhje kapilare Simptomat Pulmonare	Anuri (volumi urinar <100ml/dite) Mbingarkesë likidesh	Rënie në peshë	Dobësi Lodhje
Kompikacione	Encefalomieli akut, insuficence multiorganore, Hemoragji Pituitare, Glomerulonefrite, edema pulmonare, shok, ARDS, KID				

Gjetjet e ekzaminimit fizik varen nga stadi i sëmundjes.

Faza febrile haset në të gjithë pacientët dhe zgjat nga 3-7 ditë. Fillimi i menjëhershëm i temperaturës deri në 40°C është karakteristik për këtë fazë. Cefaleja, dhimbjet abdominale, shikimi i turbullt dhe dhimbjet e mesit janë të tjera veçori shoqëruese të këtij stadi. Reaktiviteti vaskular mund të manifestohet si skuqje e pjesës së sipërme të trupit. Shenjat hemoragjike, si petekiet, hemoragjitë subkonjuktivale, etj. mund të ndodhin^{167 168}. Gjithashtu mund të vërehen çrregullime të konduksionit kardiak, komplikime me orkit¹⁶⁹, komplikime me pankreatit¹⁷⁰.

1.6.4 Gjetjet laboratorike

Gjaku komplet në mënyrë tipike demonstroi trombocitopeni, e cila është një marker prognostik dhe parashikon severitetin e insuficiencës renale¹⁷¹. Niveli i hemoglobinës mund të jetë normal ose lehtësisht i rritur për shkak të hemokoncentrimit. Pacientët mund të zhvillojnë proteinuri dhe mikrohematuri, e cila zakonisht, është e vetkufizuar me një kohëzgjatje dyjavore.

Faza hipotensive, zakonisht, zgjat nga disa orë deri në dy ditë. Haset në 11% të rasteve dhe fillon pas përfundimit të temperaturës. Shenjat dalluese të kësaj faze janë presioni i ulët sistolik dhe insuficienca renale. Shpesh, takikardia precedon shokun cirkulator. Shenjat dhe simptomat kardiake mund të pasohen nga dhimbje akute

abdominale ose përkeqësim neurologjik (konvulsione). Në këtë fazë, testet laboratorike tregojnë një profil të zgjatur të hemoragjisë (koha e hemoragjisë, aPTT, PT).

Faza oligurike ndodh mjaft shpesh, në mbi gjysmën e pacientëve, afërsisht 65% dhe zgjat 3-6 ditë. Ashtu siç sugjeron edhe vetë emri i fazës, gjetjet klinike kryesore janë oliguria, edemat, eventet hemoragjike dhe hipertensioni arterial. Të gjitha këto klasifikohen nën një emër: dëmtim renal akut. Testet e funksionit renal (urea, kreatinemia) arrijnë pikun e tyre. Varësisht severitetit të gjendjes, interesimi kardiak mund të manifestohet si edemë pulmonare. Si rregull, në këtë kohë, numri i trombociteve duhet të arrijë normën.

Faza diuretike zgjat 2-3 javë. Mund të ndodhë që debiti urinar të shkojë në diapazonin e 3-6 litrave në ditë. Në këtë kohë, shenjat dhe simptomat renale akute janë larguar. Terapia zëvendësuese hidrike është kritike në këtë fazë. Shoku i rëndë hipovolemik dhe dehidrimi mund të shfaqen nëse terapia me likide është inadeguante. Statusi i volumeve monitorohet me presionin venoz central, presionin arterial dhe shenjat klinike të dehidrimit.

Faza konvaleshente varion nga tre deri në gjashtë muaj.

Tipikisht, pacientët fillojnë të përmirësohen rreth javë së dytë. Simptomat largohen gradualisht dhe testet e funksionit renal fillojnë të normalizohen. Javë dhe muaj janë të nevojshëm për rifitimin e plotë të funksionit renal.

Dëmtimi renal akut është një ndërlikim i rëndë i kësaj sindrome. Dëmtimi i endotelit vaskular si dhe prekja tubulare e intersticiale nga citokinat dhe faktorë të tjerë humoralë luajnë një rol të rëndësishëm në zhvillimin e dëmtimit renal akut^{172 173}. Trajtimi suportiv i kujdesshëm ka rol kritik në rekuperimin nga sëmundja e rëndë. Ai përfshin, por nuk kufizohet, menaxhimin e kujdesshëm të statusit të hidrimit të pacientit, të nivelit të elektrolitëve (natrium, kalium, klor), mbajtjen e oksigjenimeve optimale, niveleve të presionit arterial dhe terapinë e shënjestruar ndaj çdo infeksioni sekondar, të mundshëm. Terapia renale zëvendësuese ka një rol kyç në menaxhimin e rasteve më kritikë, të komplikuar me insuficiencë renale. Është demonstruar se fillimi i hershëm i terapisë renale zëvendësuese përmirëson rezultatet¹⁷⁴.

Gjithsesi, pavarësisht përmirësimeve të dukshme në trajtimin suportiv, parandalimi i EHSR-së është i një rëndësie jetësore dhe sot mbështetet kryesisht në shmangien e brejtësve të infektuar¹⁷⁵. Popullatat në rrezik duhen edukuar për t'u familjarizuar me sëmundjen dhe si ta parandalojnë atë. Nevojiten masa preventive bazike për të ulur incidencën e sëmundjes. Është demonstruar se disa stile të caktuara jetese mund të kontribuojnë në shanse më të larta për të marrë infeksionin. Rekomandohet që

ushqimet të ruhen në mënyrë të sigurtë e të përshtatshme për të evituar kontaminimin nga minjtë. Fermerët duhen inkurajuar të përdorin veshje mbrojtëse gjatë punës, të shmangin grumbullimin e kashtës pranë banesës dhe të marrin masat e duhura për shfarosjen e brejtësve. Turistët dhe pushuesit e kampingjeve duhen instruktuar të njohin shenjat e para të sëmundjes dhe të kërkojnë ndihmë mjeksore të hershme. Studimet tregojnë se referimi i hershëm në një qendër terciare është thelbësor për parandaluar komplikimet si dhe për të ulur morbiditetin e mortalitetin.

Idealisht, zbulimi i një vaksine kosto-efektive do të ishte forma më e mirë e parandalimit. Fatkeqësisht, kjo është gati e pamundur për shkak të heterogjenitetit të lartë të viruseve e shoqëruar kjo me incidencën relativisht të ulët në raport me popullatën e përgjithshme.

2. QELLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.1 Qellimi i studimit

Fokusi i studimit është të identifikojë për herë të parë në vendin tonë prediktorët e pavarur për zhvillimin e dëmtimit renal akut në leptospirozë dhe EHSR. Studimi synon të përcaktojë markerat e severitetit të sëmundjes duke ndihmuar në parashikimin në kohë të ndërlikimeve.

2.2 Objektivat specifike te studimit

Ethja hemorragjike dhe leptospiroza janë dy nga sëmundjet infektive, endemike me incidencë të lartë të DRA-së shoqëruar kjo me mortalitet të rritur në krahasim me rastet në të cilët nuk haset ky ndërlikim¹⁷⁶. Pavarësisht, etiologjisë dhe fizpatologjisë së ndryshme këto dy gjendje ndajnë karakteristika të ngjashme klinike e biokimike. Ato bëjnë pjesë në diagnozën diferenciale të pacientëve me të dhëna sugjeruese për këto infeksione.

Objektivat e studimit përfshijnë:

1. Vlerësimin i epidemiologjisë së leptospirozës dhe EHSR
2. Përshkrimin e karakteristikave demografike, klinike e laboratorike të këtyre dy nozologjive
3. Vlerësimin e Dëmtimit Renal Akut që komplikon shpesh këto dy diagnoza sipas kritereve të RIFLE dhe AKIN
4. Identifikimin e prediktorëve për zhvillimin e Dëmtimit Renal Akut në leptospirozë dhe EHSR
5. Përcaktimin e markerave të severitetit të sëmundjes
6. Vlerësimin e pacientëve që kërkojnë terapi renale zëvendësuese
7. Ndikimi sipas stadifikimit RIFLE/AKIN të DRA në mortalitet

3. METODOLOGJIA E STUDIMIT

3.1 Tipi i studimit

Studimi është observues.

3.2 Popullata në studim

Popullata e studiuar përfshin 119 pacientë të diagnostikuar me Leptospirozë nga viti 2010-2015 dhe 33 të diagnostikuar me EHSR, nga prill 2011 deri në prill 2016, të hospitalizuar në shërbimin e Sëmundjeve Infektive dhe Shërbimin e Nefrologjisë pranë Qendrës Spitalore Universitare Nënë Tereza, Tiranë (QSUT).

Të gjithë pacientët kishin të dhëna klinike e laboratorike mjaft sugjeruese për Leptospirozën dhe EHSR. Diagnoza serologjike për leptospirozën u realizua me testin indirekt-ELISA IgM dhe IgG. Diagnoza serologjike për EHSR u realizua nëpërmjet testit indirekt-ELISA, Hantavirus IgM dhe IgG. Përcaktimi i shtamit, Dobrava, u krye me real time-PCR në shumicën e rasteve. Këto teste u realizuan në Laboratorin Nacional të Referencës, pranë Institutit të Shëndetit Publik.

Kriteret e përfshirjes në studim:

Pacientë me moshë mbi 14 vjeç dhe që kanë qënë të hospitalizuar mbi 24 orë

Diagnostikimi me leptospirozë ose HFRS

Pranimi i pacientëve për të marrë pjesë në studim

Kriteret e përjashtimit nga studimi:

Mosha nën 14 vjeç të cilët trajtohen nga shërbimi i pediatriisë dhe hospitalizimi më pak se 24 orë

Forma jo akute të sëmundjes (të pashoqëruara me IgM të rritura)

3.3 Mbledhja e të dhënave:

Për mbledhjen e informacionit u ndërtua një portal i mbrojtur. Ky portal u ndërtua me database racionale për të siguruar volum dhe siguri të dhënash. Në të u implementuan rregulla për vlerësime gabimesh (të mundshme) para hedhjes së një të dhëne, rregulla llogjike dhe rregulla vlerësuese integriteti pas regjistrimit të një kartele. Programi u ndërtua në tre seksione kryesore. Seksioni i regjistrimit të pacientit. Seksioni i regjistrimit të kartelës. Seksioni i regjistrimit të ecurisë ditore. Lidhja llogjike mes ketyre seksioneve është: një pacienti të regjistruar i hapej një kartelë, pacientit i krijohet ecuria ditore për të akumuluar rezultatet e matjeve ditore. Para hedhjes së të dhënave programi u testua. Të dhënat e akumuluarat u vlerësuan për integritetin e tyre duke aplikuar metoda vlerësimi për diapazone të pranueshme për dco fushë. Të dhënat e akumuluarat më pas u importuan në IBM SPSS, excel dhe Medcalc për tu përpunuar, për të përlogaitur mesataret, shmangiet, elementë të tjerë dhe për të gjeneruar grafike.

Metoda e grumbullimit të të dhënave me database racionale dhe metoda vlerësimi të vlerave anormale dhe integriteti ka disa përparësi kryesore: ul ndjeshëm mundësinë e gabimeve gjatë hedhjes së të dhënave; të dhënat e grumbulluara mund të ripërpunohen dhe të përdoren për studimin e rasteve të tjera të ngjashme pa ndryshuar të dhënat baze (mund të eksportohen në formate të ndryshme); të dhënat mund të ruhen për një afat të pacaktuar dhe mund të popullohen me të dhëna shtesë gjatë viteve.

Të dhënat klinike e laboratorike u mbledhën gjatë qëndrimit të pacientëve në spital ose pas daljes së tyre. Të dhëna të tjera të rëndësishme u morën nga kartelat klinike pas daljes nga spitali.

3.3.1 Të dhëna të përgjithshme

Të dhëna të përgjithshme në studim përfshijnë: moshën, gjininë dhe profesionin.

3.3.2 Të dhëna klinike e laboratorike

U morën të dhënat klinike të pacientit mbi sëmundjen e pranishme, e cila e ka sjellë pacientin në spital; u mor informacion për praninë ose jo të sëmundjeve kronike si:

SRK, DM, HTA; si dhe u mor informacion nëse ka marrë apo jo medikamente nefrotoksike.

Në shtrim u regjistruan të dhëna të rëndësishme klinike si: temperatura, presioni arterial, frekuenca kardiake, frekuenca respiratore, volumi urinar, etj. U kryen analizat laboratorike rutinë duke përfshirë: gjak komplet, testet funksionale renale (ure, kreatininë), hepatike (AST,ALT, bilirubinë), kreatin kinazë, albuminë, niveli i proteinës totale, amilaza, laktat dehidrogenazë, elektrolitët, paneli i koagulimit, gazometria arteriale etj.

3.3.3 Ekzaminimi imazherik

Eko abdominale, radiografi pulmoni dhe ekzaminimet e tjera të nevojshme u kryen në bashkëpunim me departamentin e imazherisë në QSU Nënë Tereza.

3.3.4 Klasifikimi i dëmtimit renal

Dëmtimi Renal Akut (Acute Kidney Injury-AKI) u përcaktua sipas klasifikimit RIFLE: risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease dhe Acute Kidney Injury Network (AKIN): AKIN 1, AKIN 2, AKIN 3, në bazë të nivelit të kreatininës^{177 178}. Niveli i kreatininës u mor ai më i ulët gjatë hospitalizimit, nëse i sëmuri nuk referon për ekzaminime të mëparshme. Për ata me SRK vlera e tre ose gjashtëmujorit të fundit, në varesi të stadi të sëmundjes që ka qënë i sëmuri. Pacientët u grupuan sipas klasifikimit RIFLE dhe AKIN.

3.4 Analiza statistikore e të dhënave

Një sërë treguesish dhe testesh statistikore u përdorën për të përshkruar, vlerësuar dhe interpretuar të dhënat që u mbledhën në këtë studim.

Paraqitja e të dhënave të përgjithshme është treguar në formë frekuencash dhe përqindjesh dhe kur ishte e mundur në formë mesatare dhe deviacioni standard. Shpërndarja e rezultateve në tabela frekuencash dhe paraqitje grafike ka qënë hapi i parë në mbështetjen e hipotezës së studimit. Lidhjet korrelative ndërmjet parametrave të matur me njëri tjetrin dhe karakteristikat individuale, të kombinuara në kohë kanë shfrytëzuar sipas rastit teknikat e regresionit sipas Pearson dhe Spearman. Gjithashtu

është bërë paraqitja grafike e këtyre korrelacioneve. Vlerësimi i sinjifikancës së ndryshimeve ndërmjet matjeve është vlerësuar nga ana statistikore nëpërmjet testeve të χ^2 dhe Testit Egzakt të Fisherit për të dhënat kategorike ndërsa për variablët e vazhduara u përdor testi jo-parametrik Mann-Whitney.

Ndjekja e pacientëve ditë pas dite me matje laboratorike është paraqitur në mënyrë grafike duke na dhënë një informacion vizual të ndryshimeve respektive të parametrave laboratorikë.

Paraqitja në formë harte është bërë për rastet e ethes hemoragjike meqenëse të gjithë pacientët e mundshëm presupozohet që paraqiten në QSUT. Këto të dhëna të shpërndara në një periudhë kohore prej 5 vitesh kanë shërbyer për llogaritjen e incidencës në formë të incidencës mesatare vjetore për 100.000 banorë.

Gjithashtu është ndërtuar edhe kurba e mbijetesës si një paraqitje e kuptueshme grafike për të vlerësuar këtë fenomen ditë pas dite.

U realizua analiza statistikore duke përdorur kurbat ROC (Receiver Operating Characteristics), për të përcaktuar fuqinë diagnostikuese të disa markerave në lidhje me gravitetin e Dëmtimit Renal Akut si në leptospirozë ashtu dhe në EHSR si dhe zhvillimin e oligurisë në DRA në Leptospirozë, nga të cilët u nxorën edhe vlerat e sensitivitetit dhe sensibilitetit për vlera cut-off të caktuara.

Analiza e të dhënave për të identifikuar prediktorët e pavarur për zhvillimin e DRA-së severe u realizua përmes regresionit logjistik.

Në të gjitha rastet, vlerat e $p < 0.05$ të hasura gjatë studimit janë konsideruar si sinjifikante nga ana statistikore. Marrëveshja ndërkombëtare lidhur me vlerën e P-së nënkupton/shpreh se një vlerë e P-së prej 5% ose më pak e përjashton në mënyrë të kënaqshme rolin e shansit si shpjegues të lidhjes statistikore rë vërejtur. Për përpunimin dhe paraqitjen e rezultateve janë përdorur programet IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20, Excel 2013 dhe MedCalc Statistical Software version 14.8.1.

4. REZULTATET E STUDIMIT

4.1 Leptospiroza

Leptospiroza në Shqipëri. Studim 5 vjecar mbi karakteristikat e popullatës dhe fokus mbi dëmtimin renal akut shoqërues.

Në studimin tonë me shtrirje kohore pesë vjecare, prej vitit 2010 deri në vitin 2015, u përfshinë 119 pacientë konsektivë të diagnostikuar me leptospirozë në qendrën e vetme terciare e cila trajton rastet e komplikuara .

Harta tregon shpërndarjen e pacientëve të diagnostikuar me këtë infeksion sipas rretheve nga të cilat vijnë në QSUT. Kjo nuk është e njëjtë me incidencën e leptospirozës në Shqipëri pasi raste të pakomplikuara me këtë sëmundje trajtohen edhe ne rrethe. Numri më i madh i pacientëve sic duket në fig.4.1, vjen nga qytetet Lezhë, Vlorë, Durrës, Fier, Shkodër.

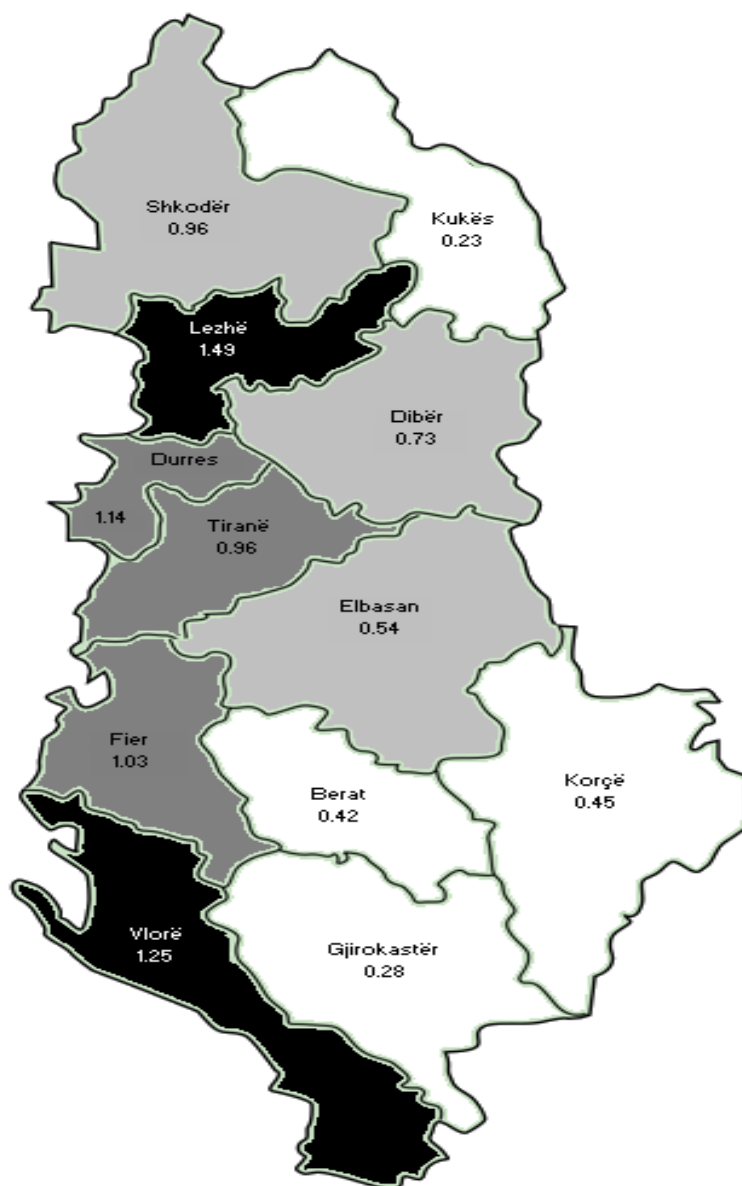


Figura 4-1 Shpërndarja gjeografike e pacientëve me Leptospirozë

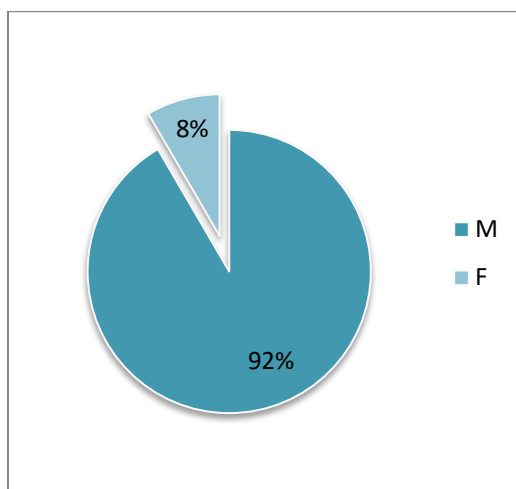


Figura 4-2 Shpërndarja e pacientëve me Leptospirozë sipas gjinisë

8% e të sëmurëve ishin të gjinisë femërore dhe 92% të gjinisë mashkullore.

Diapazoni i moshës ishte nga 15 deri në 78 vjec, moshë mesatare për meshkujt e femrat ishte përkatësisht 48.8 ± 14.9 dhe 41.5 ± 19.8 . Shumica e pacientëve ishin mbi moshën 45 vjec, me predominim të atyre mbi 55 vjec në këtë grup. Koha mesatare e qëndrimit në spital ishte 14.1 ± 7.4 ditë.

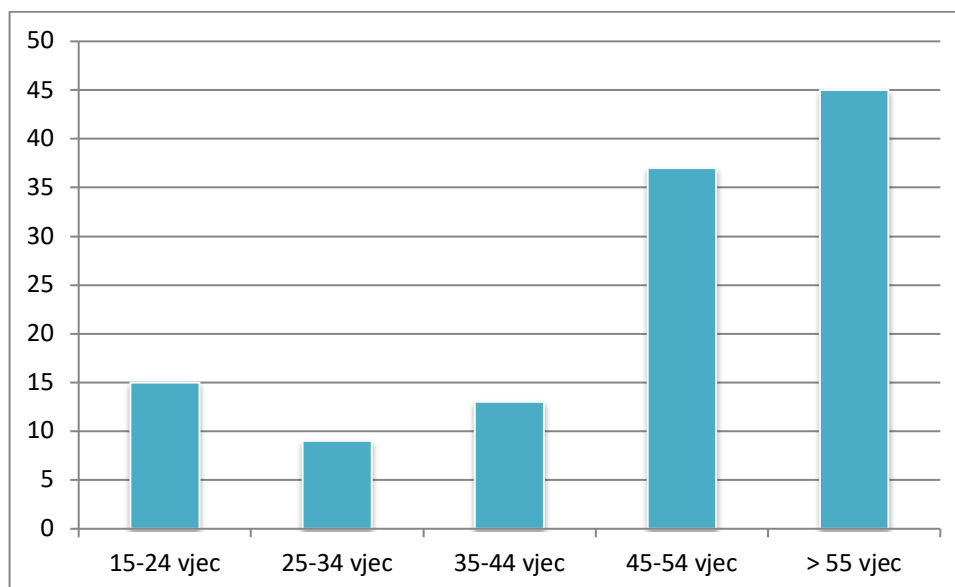


Figura 4-3 Shpërndarja e frekuencës sipas grup-moshës

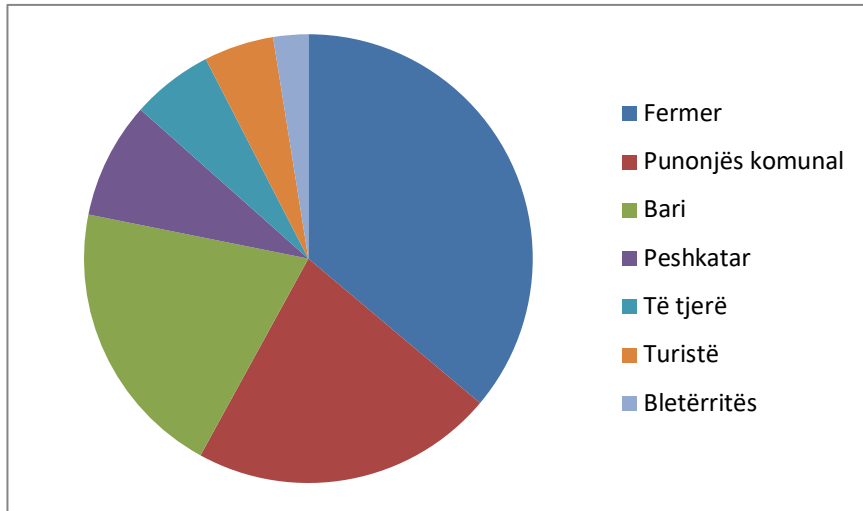


Figura 4-4 Shpërndarja e pacientëve sipas profesionit

Figura 4.4 tregon shpërndarjen e rasteve sipas profesioneve. Shpërndarja korrelohet mirë me faktorët e përhapjes së zonës ku mbizotëron profesioni i fermerit, punonjësit komunalë e bariut, në rend zbritës, të cilët përbëjnë mbi 2/3 e të gjithë pacientëve në studim.

Numri i rasteve arriti pikun gjatë muajit qershor, në mënyrë konsistente, gjatë tërë kohështirjes pesëvjeçare të studimit. Për më tepër pati një pik të numrit të rasteve gjatë vitit 2014. Kjo tregohet në mënyrë skematike në dy grafikët e mëposhtëm.

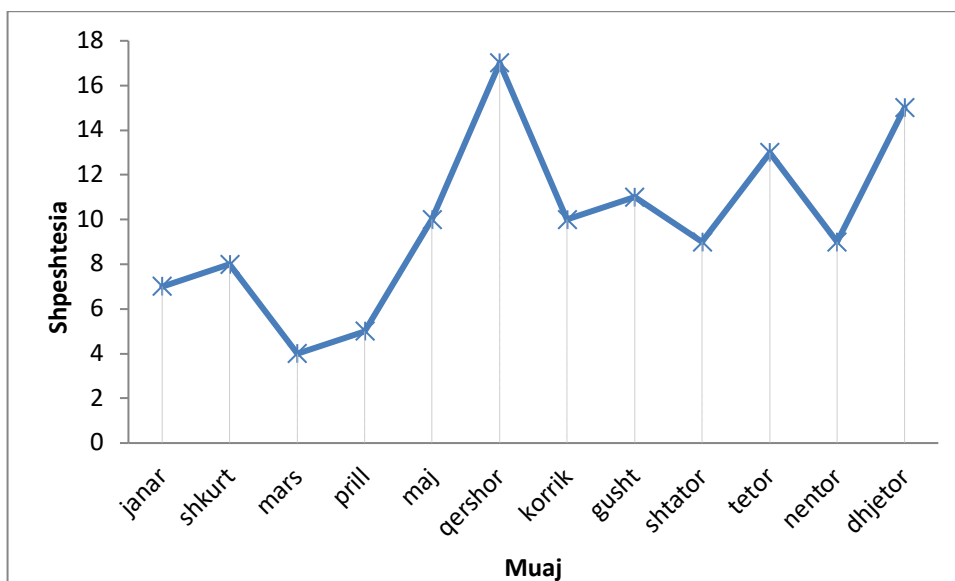


Figura 4-5 Shpërndarja e infeksionit sipas muajve

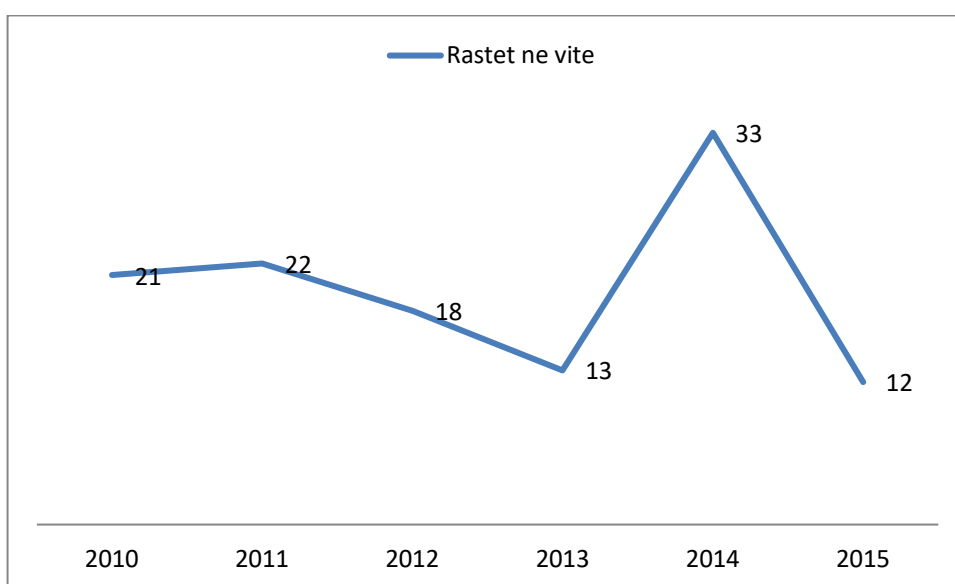


Figura 4-6 Shpërndarja në vite e rasteve me leptospirozë

Simptomat klinike, predominante në shumicën e rasteve, të cilat iu atribuon infeksionit ishin dobësi e përgjithshme, mialgji, cefaleja, nauzeja. Karakteristikat e përgjithshme, ato klinike e laboratorike të popullatës në studim paraqiten në tabelën e mëposhtme.

Tabela 4-1 Karakteristikat e përgjithshme, klinike e laboratorike

Karakteristikat e përgjithshme, klinike e laboratorike		
Mosha—vite (mesatare ±SD)	48.2	±15.4
Meshkuj— nr (%)	109	91.6
Femra— nr (%)	10	8.4
Ditëqëndrimi —ditë (mesatare ±DS)	14.1	±7.4
Shpërndarja sipas profesionit— nr (%)		
Fermer	43	36.1
Punonjës komunal	26	21.8
Bari	24	20
Peshkatar	10	8.4
Të tjerë	7	5.8
Turistë	6	5
Bletërritës	3	2.5
Mortaliteti— nr (%)	10	9.0
Shenjat dhe simptomat klinike		
Ethe— nr (%)	117	98.3
Dobësi— nr (%)	113	95
Mialgji —nr (%)	108	90.8
Cefale— nr (%)	65	54.6
Dhimbje abdominale— nr (%)	44	37
Të vjella— nr (%)	41	34.5
Dhimbje mesi— nr (%)	21	17.6
Testet laboratorike në shtrim (mesatare ±DS)		
Urea— (mg/dl)	122.7	±84.7
Creatinine— (mg/dl)	3.3	±2.3
Potassium— (mEq/l)	3.47	±0.5
Hemoglobin— (g/dl)	11.9	±1.9
Hematocrit— (%)	35.6	±6.06
WBC— (/μL)	12.1	±10.4
PLT— (/μL)	76.4	±42.0
Bilirubin — (mg/dl)	9.8	±10.3
AST— (IU/L)	127.7	±143.2
ALT— (IU/L)	98.4	±69
Albumin — (g/dl)	2.8	±0.4
LDH— (IU/L)	574.7	±1130

Figura 4.7 paraqet në mënyrë skematike mortalitetin e kohortit tonë gjatë periudhës 2010-2015. Mortaliteti i pacientëve të trajtuar në qendrën terciare ishte 9% (10 pacientë). Këta pacientë shfaqën pa përjashtim DRA të formës oligoanurike, stadi F (Failure) sipas klasifikimit RIFLE dhe III sipas AKIN. Të gjithë këto raste ishin meshkuj. Nga këta, 6 pacientë iu nënshtruan terapisë renale zëvendësuese. 8 prej tyre shfaqën albuminuri. Të tërë pacientët që humbën jetën patën hematuri gjatë dekursit të tyre spitalor.

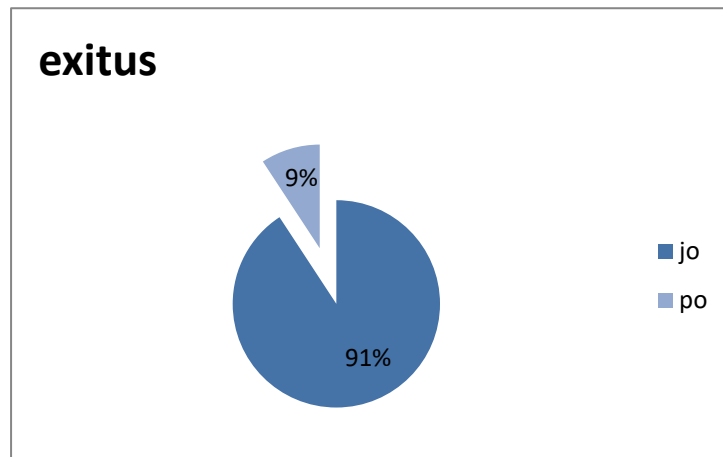


Figura 4-7 Mortaliteti i rasteve me Leptospirozë

Shpërndarja e pacientëve me leptospirozë me/pa insuficencë renale dhe shpërndarja sipas klasifikimit RIFLE dhe AKIN paraqitet ne fig. 4.8 dhe 4.9.

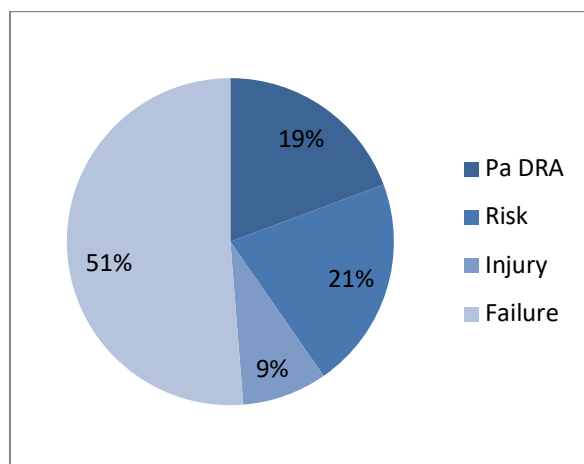


Figura 4-8 Pacientë me/pa DRA, stadifikimi sipas RIFLE

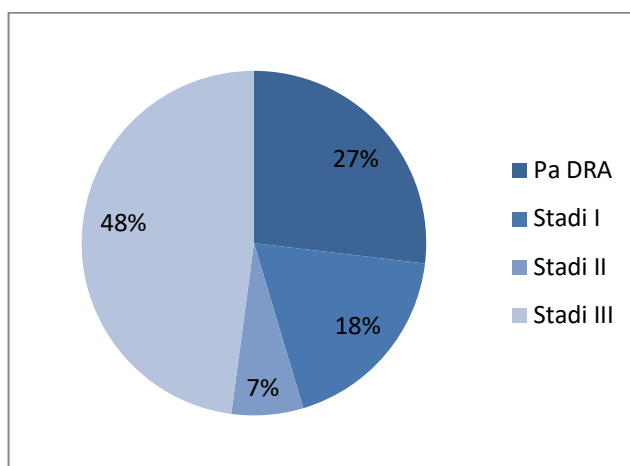


Figura 4-9 Pacientë me/pa DRA, stadifikimi sipas AKIN

Në to vërehet shpërndarja sipas stadeve të DRA-së gjatë dekursit spitalor të sëmundjes. Rastet me stad të avancuar të DRA-së ishin 51% dhe 48% sipas klasifikimit RIFLE e AKIN përkatësisht. Rastet pa DRA ishin 19% dhe 27% respektivisht. Pjesa tjetër shfaq një nga stadet e ndërmjetme të severitetit të DRA-së.

Karakteristikat klinike të pacientëve sipas klasifikimit RIFLE dhe AKIN tregohen në tabelën më poshtë:

Tabela 4-2 Klasifikimi Sever - Jo-sever i DRA sipas RIFLE dhe AKIN

	Non severe (R + I)	Severe (F)	P value	Non severe (I+ II)	Severe (III)	P Value
Mosha	42.±16.8	54.3±12	.0008	46.7±17.2	53.8±11.8	.05 ^A
Gjinia						
Qendrimi ne spital(ditë)	11.9±5.8	17.1±7.9	.0008	12.3±6.1	17.1±8.2	.0036 ^A
PA(mmHg)sistolik në shtrim	103.9±13.5	108±20.8	.2	102.5±18.9	109±19.3	.1 ^A
Volumi urinar minimal	1558±477	1113±833	.0032	1545±560	1102±839	.0081 ^A
Hb(g/dl) në shtrim	12.2±1.6	11.4±2.1	.05	12.1±1.6	11.4±2.2	.06 ^A
Hct (%) në shtrim	36.8±4.6	34±6.7	.01	36.3±4.9	34±6.9	.05 ^A
Na(mmol/L) në shtrim	133.5±4.5	127±5.3	.0001	133±4.7	127.5±5.3	.0001 ^A
PLT (x10³/µl) në minimum	88.6±37.8	58.5±36	.0003	81.9±36.6	59±36.9	.005 ^A
WBC(x10³/µl) në shtrim	9.3±3.4	12.6±5.0	.001	9.8±3.5	12.7±5.1	.01 ^A
HCO₃⁻(mmol/L) në shtrim	21.6±2.4	18.8±4	.0003	21.3±2.4	18.6±4.0	.002 ^A
Kaliemi(mEq/l) në shtrim	3.38±0.47	3.5±0.6	.05	3.39±0.5	3.5±0.64	.2 ^A
Kalium(mEq/l) në maksimum	4.5±0.4	4.7±0.7	.002	4.2±0.4	4.7±0.7	.0007 ^A
Mortaliteti	0	10 (9%)	.0001	0	10 (9%)	.0001 ^B
Albumin(g/dl)						
AST— (IU/L)	121±116	156±171	.2	130±126	148±169	.5 ^A
ALT— (IU/L)	78.4±53.6	115±134	.1			
Bilirubin(mg/dl)	7.7±11.7	13.2±9.7	.0001	8.6±12.7	23.1±16.4	.0001 ^A
LDH (IU/L)	322±141	770±1443	.004	348±167	787±1403	.02 ^A
CPK (IU/L)	1008±1840	1765 ± 3716	.3	1604± 3756	1508±3126	.6 ^A

^A Vlera e P-së sipas testit statistikor jo parametrik Mann-Whitney U-test

^B Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror

Tabela 4.2 tregon karakteristikat e grupit të pacientëve të prekur nga leptospiroza, të klasifikuar sipas dëmtimit renal akut sever e josever. Krahasimi i tyre rezultoi në ndryshime sinjifikative në hyponatremi ($p=0.0001$), nivelin e bilirubinës ($p=0.0001$), hiperkalemi ($p=0.0007$), ditëqëndrimin në spital ($p=0.0036$), volum urinar ($p=0.0081$) si dhe në mortalitet.

Parashikuesit e dëmtimit renal sever

Tabela 4-3 Parashikuesit e dëmtimit renal sever

	AUC	Vlera cut-off	Sensitiviteti	Specificiteti
Na⁺ në shtrim(mmol/l)	0.787	≤ 131.4	80.7%	66.7%
HCO₃⁻ në shtrim(mmol/l)	0.737	≤ 21.7	83%	60%
Piku i bilirubinës(mg/dl)	0.787	>12.7	63.9%	82.4%

Analiza statistikore e ROC (Receiver Operating Characteristics) identifikoi si prediktorë të dëmtimit renal sever vlerat e Na⁺ në shtrim me në një vlerë cut-off 131.4 mmol/L me sensitivitet e specificitet, respektivisht 80.7% e 66.7%; vlerat e HCO₃⁻ në shtrim me cut-off 21.7 mmol/L me sensitivitet 83% e specificitet 60%; si dhe pikun e bilirubinës me vlerë cut-off > 12.7 mg/dl me specificitet 82.4% e sensitivitet 63.9%. AUC ishte e ngjashme për vlerat e Na⁺, HCO₃⁻, bilirubinës, përkatësisht 0.787, 0.737 e 0.787.

Regresioni logjistik per DRA severe.

Tabela 4-4 Regresioni logjistik për DRA severe

	Odds ratio	95% CI	Vlera e P
Kaliumi në maksimum	4.277	1.0167-7.9952	0.04
Natrium	0.797	0.6972-0.9114	0.0009
Niveli i HCO₃	0.707	0.5545-0.9017	0.0052

Analiza statistikore e realizuar përmes regresionit logjistik demostroi si faktorë risku të pavarur për zhvillimin e DRA-së tre variabla të ndryshëm: kaliumin, natriumin dhe bikarbonatet. Niveli maksimal i kaliumit në gjak kishte odds ratio afro katër herë më

të lartë se natriumi e bikarbonatet. Ndërkohë, vlerat e natremisë shfaqën korrelacionin më të fortë për nga vlera e p, e cila ishte 0.0009. Vlerat statistikore të bikarbonateve ishin midis atyre të variablave të mësipërm.

Parashikuesit e formës oligurike të DRA në leptospirozë

Tabela 4-5 Parashikuesit e formës oligurike të DRA në leptospirozë

	AUC	Vlera cut-off	Sensitiviteti	Specificiteti
Albumina* (g/dl)	0.854	≤2.7	90 %	71.1%
Kreatinina* (mg/dl)	0.769	≥3.84	83.4%	64 %
HCO₃* (mEq/L)	0.769	≤18.4	68.7%	79.1%
Kalium maksimum(mEq/L)	ne 0.835	>5.1	61.1%	%

* Vlera ne shtrim

Pacientët e komplikuar me DRA gjatë studimit ishin 98 (82.35%), nga të cilët 18 (18.9%) ishin me oliguri dhe 77 (81.1%) jo-oligurik. Kurbat e ROC u përdorën për të vlerësuar fuqinë diagnostikuese të parametrave laboratorikë në pacientët me DRA. Vlera e albuminës nën 2.7 g/dl konsiderohet e rëndësishme gjatë shqyrtimit të pacientëve me DRA meqenëse AUC është 0.84, me sensitivitet 90% dhe specificitet 71.1%. AUC për kreatininën në shtrim mbi vleren 3.84 mg/dl ishte 0.769, me sensitivitet 83.4% dhe specificitet 64%.

AUC për HCO₃⁻ në shtrim nën 18.4 mEq/L ishte 0.769 me sensitivitet 68.7% dhe specificitet 79.1%. Zona nën kurbë për kaliumin ne maksimum mbi 5.1 gjatë hospitalizimit ishte 0.835, me sensitivitet 61.1% dhe specificitet 94.8% ndaj konsiderohet e rëndësishme në këta pacientë.

Grafiku i mëposhtëm tregon në mënyrë skematike performancën e kurbave ROC të parametrave të marrë në shqyrtim përkatësisht albuminemisë, kreatinemisë dhe bikarbonateve. Duket qartë që kurba ROC e albuminemisë i tejkalon kurbat e tjera në parashikimin e shfaqjes së DRA-së.

Krahasimi i kurbave te ROC-ut

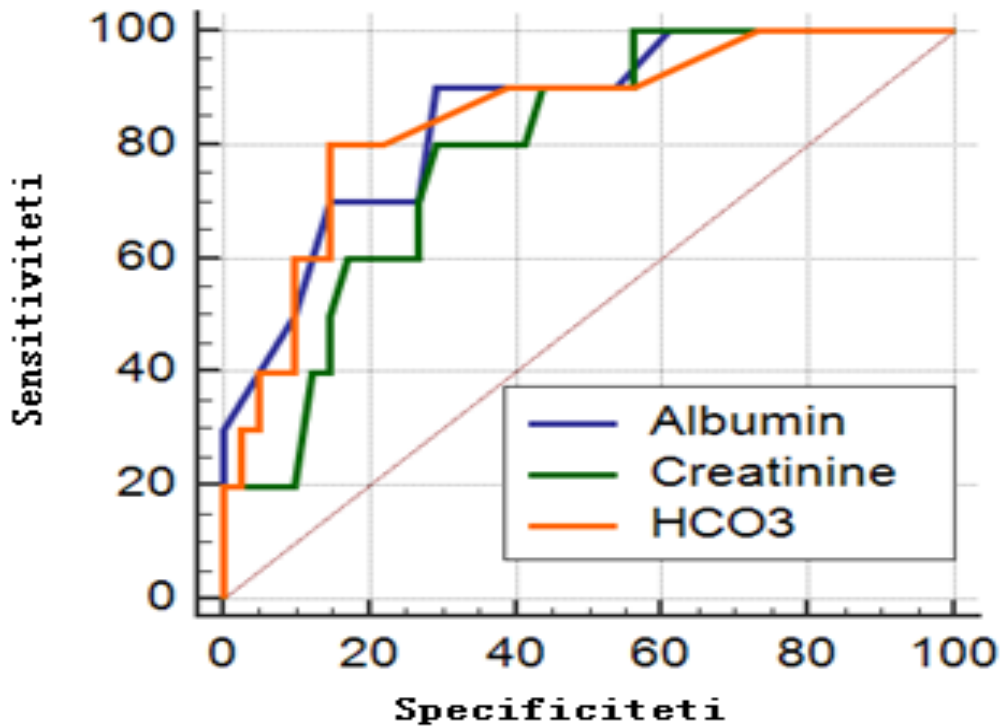


Figura 4-10 Paraqitje grafike e kurbës ROC

Analiza statistikore e realizuar përmes Fischer exact test identifikoi, në rend zbritës për nga sinjifikanca, sasinë e volumit urinar, vlerën e bilirubinës, vlerën e kreatinemisë në shtrim, nadirin e trombociteve dhe moshën si prediktorë të mortalitetit në leptospirozë.

Vlera cut-off e volumit urinar nën 400 ml/24 hr rezultoi si prediktori më i fortë për mortalitetin me $p < 0.001$. Bilirubinemia me një cut-off mbi 19 mg/dl e $p < 0.001$ u pa se pati fuqi statistikore të njëjtë me volumin urinar. Vlera e kreatinemisë mbi 3mg/dl u dallua si prediktori i tretë për nga fuqia statistikore në parashikimin e mortalitetit me $p < 0.001$. Këto dy prediktorë i pasojnë nadiri i trombociteve me cut-off nën $70 \times 10^3 / \mu\text{l}$ e $p = 0.045$ dhe moshën me cut-off mbi 49.

Mbijetesa

Grafiku i mbijetesës tregon qartazi diferencën në mbijetesë mes pacientëve që zhvillojnë DRA severe e atyre që nuk zhvillojnë DRA ose DRA të formave më të lehta. Kurbat e mbijetesës demonstronë qartë që shumica e pacientëve me DRA të formës së rëndë e humbin jetën në dy javët e para të shtrimit në spital. Më pas kurba e mbijetesës fiton një trajtë lineare konstante.

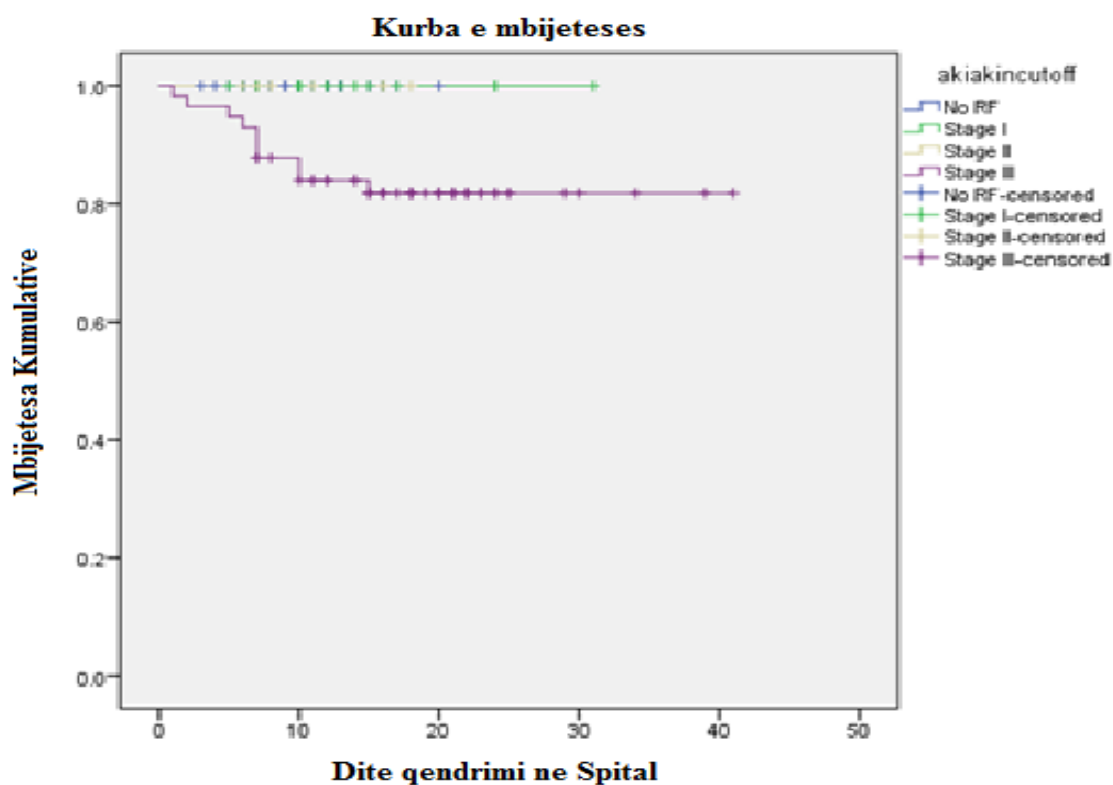


Figura 4-11 Kurba e mbijetesës

U krahasuan parametrat biokimikë në dy format e sëmundjes Weil/ jo-Weil dhe u gjetën ndryshime sinjifikative ndërmjet bilirubinës, natriumit, kaliumit, trombociteve, kreatininës, LDH. Ndryshim të rëndësishëm sinjifikativ kishte gjithashtu në dirurezë vlera e P-së 0.0002.

Tabela 4-6 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Weil – jo Weil

	Weil	Jo-Weil	Vlera e P
Bilirubine shtrim	ne 14.2±10	5.7±6.1	.0001
Volumi urinar minimum	ne 1112.6±838	1561±505	.0002
Na shtrim	ne 127.9±5.5	133.4±5.1	<0.0001
Trombocitet min(x10³/µl)	60.4±38.4	88.6±36.1	.0001
Kreatinine max	6.0±2.5	1.9±1.3	<0.0001
HCO₃⁻	20.4±1.4	19.3±3.3	.03
K max	4.7±0.7	4.3±0.4	.0001
LDH	805±1528	322±152	.0038
CPK	1683.8±3380	1052.2±2672	.1

4.2 Ethja hemoragjike me sindromë renale

EHSR në Shqipëri. Studim 5 vjecar mbi karakteristikat e popullatës dhe fokus mbi dëmtimin renal akut shoqërues.

Një numër total prej 33 pacientësh u përfshi në studim gjatë një periudhe pesë-vjeçare nga prill 2011 deri në Prill 2016. Harta tregon incidencën vjetore të EHSR-së për 100.000 banorë.

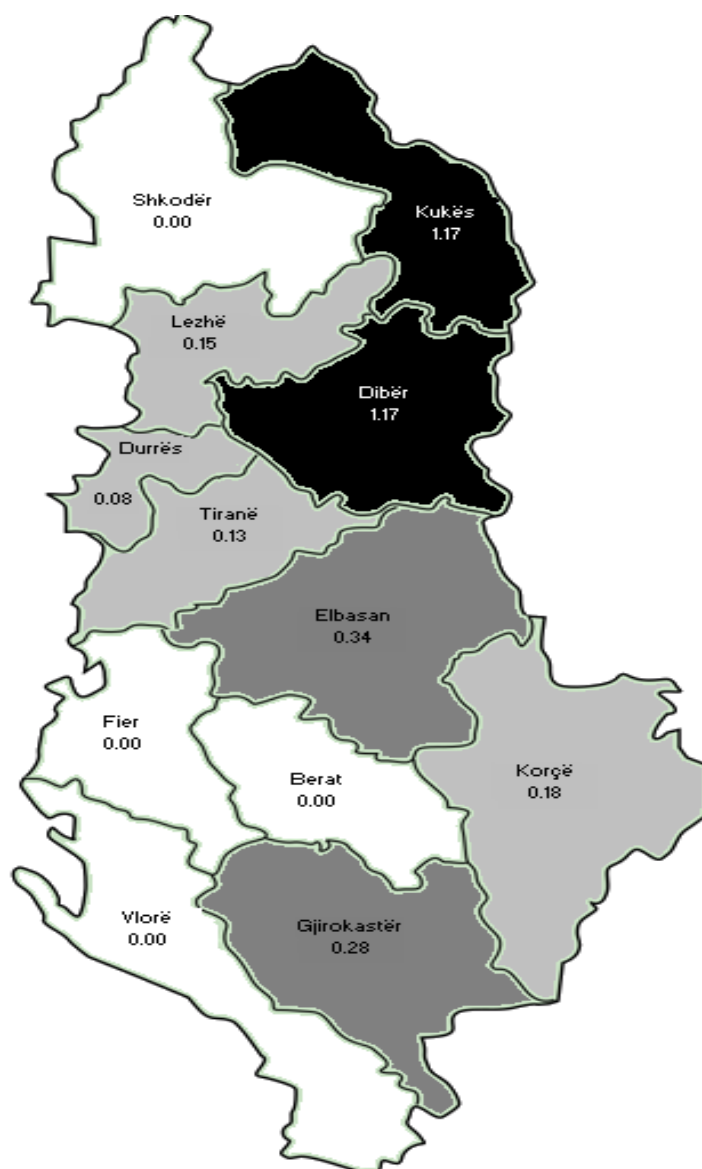


Figura 4-12 Shpërndarja gjeografike e rasteve me EHSR

Shpërndarja gjeografike e rasteve me EHSR në Shqipëri tregohet në hartë. Në të shihet se shumica e rasteve vijnë nga zona e Kukësit dhe e Dibrës.

Mosha mesatare ishte 39.7 ± 14.1 , diapazoni (15-59).

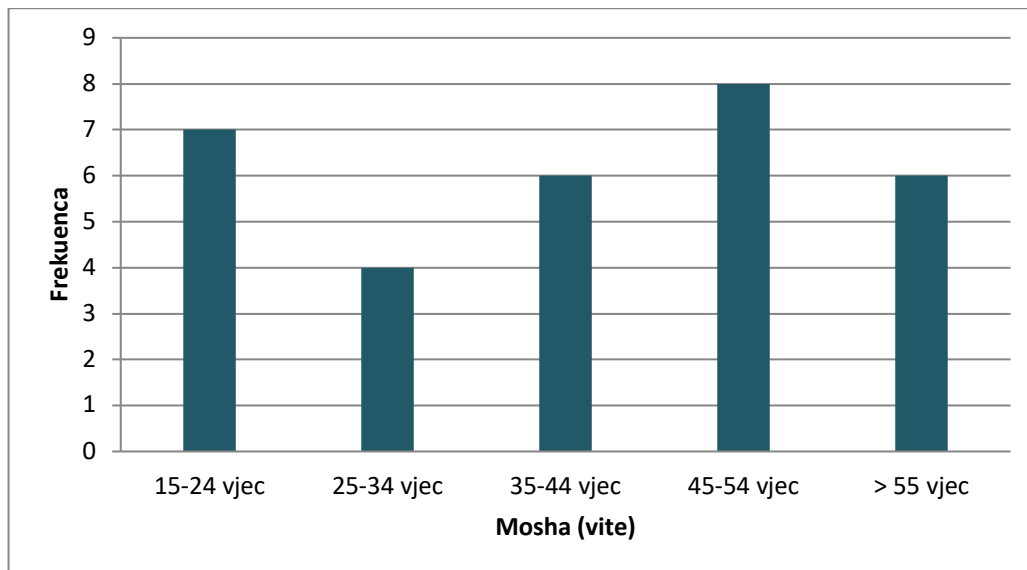


Figura 4-13 Grafiku tregon grupmoshat e popullatës në studim.

29 (87.8 %) ishin meshkuj dhe 4 (12.2%) femra. Ditëqëndrimi mesatar ishte 15.7 ± 6.9 ditë.

Shpërndarja sipas profesioneve ishte: fermer 13 (39.3%), bari (24.2%), bletëritës 4 (12.1%), druvar 4 (12.1%), turist 4 (12.1%).

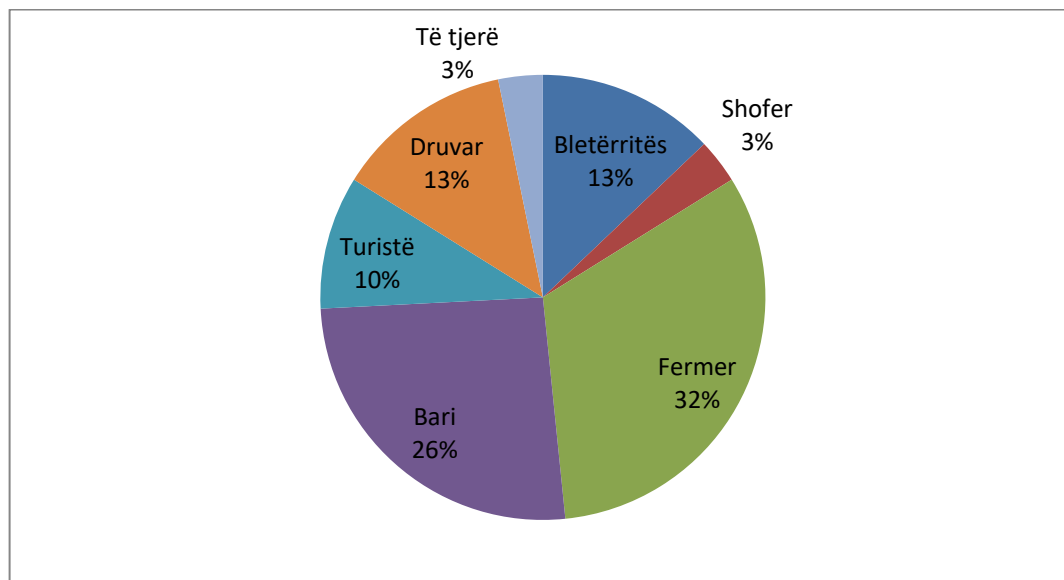


Figura 4-14 Shpërndarja sipas profesioneve

Numri i rasteve kulmoi në periudhën korrik-gusht gjatë tërë kohështrirjes së studimit, që korrespondon me shpërthimet e zakonshme të sëmundjes për shtamet virale specifike.

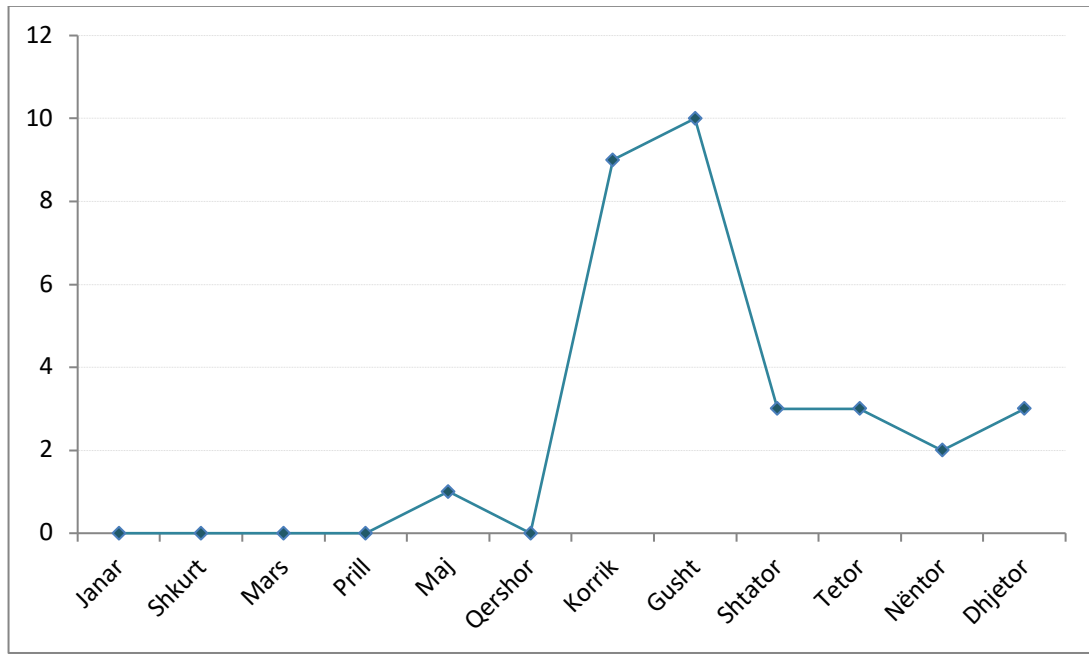


Figura 4-15 Numri i rasteve përgjatë muajve

Rastet e shpërndara sipas viteve të studimit janë të paraqitura në mënyrë grafike si më poshtë. Numri më i madh i rasteve ishte përgjatë vitit 2011.

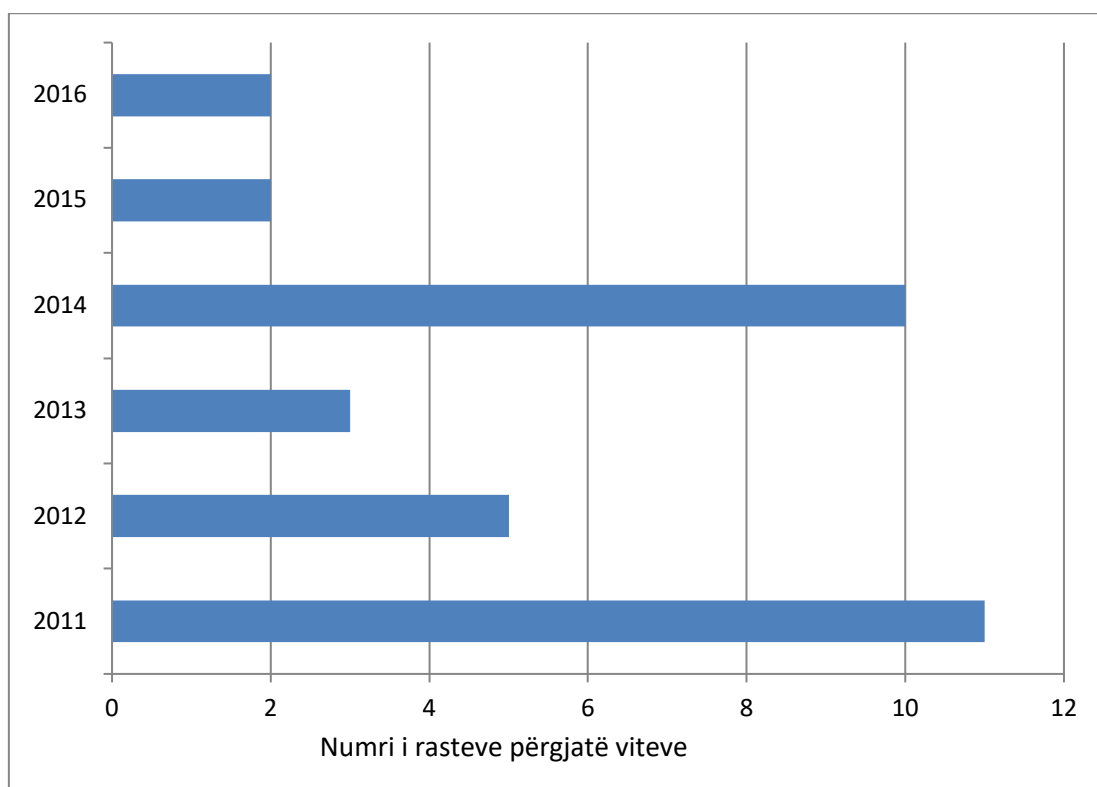


Figura 4-16 Numri i rasteve përgjatë viteve

Shenja klinike kryesore, më e shpeshtë në shtrim ishte temperatura në 33 pacientë (100 %). Shenja të tjera në rend zbritës për nga shpeshtësia ishin: dobësia e përgjithshme, 31 (93.9%), debit i ulët urinar 25 (75.7%), cefaleja 26 (78.7%), dhimbja abdominale 24 (72.7%), mialgjia 23 (69.6%), dhimbje mesi 21 (63.6%), vomitus 21 (63.6%), anoreksi 16 (48.4%), diarre 4 (12.1%). Ndodhën tre vdekje (9.09 %) në kohortin tonë. Presioni sitolik mesatar në shtrim ishte 109.2 ± 19 mmHg dhe ai diastolic 68.9 ± 12.2 mmHg.

Tabela 4-7 Karakteristikat e përgjithshme të populates në EHSR

Karakteristikat e përgjithshme të popullatës		
Mosha—vite	39.7	±14.1
Meshkuj— nr (%)	29	87.8%
Femra— nr (%)	4	12.2
Shtazënë— nr (%)	2	50
Ditëqëndrimi —ditë	15.7	±6.9
profesionet— nr (%)		
Fermer	13	39.3
Bari	8	24.2
Bletërritës	4	12.1
Druvar	4	12.1
Turist	4	12.1
Mortaliteti— nr (%)	3	9.09
Shenjat klinike dhe simptomat		
Temperaturë— nr (%)	33	100
Dobësi— nr (%)	31	93.9
Debit i ulët urinar— nr (%)	25	75.7
Cefale— nr (%)	26	78.7
Dhimbje abdominale— nr (%)	24	72.7
Mialgja —nr (%)	23	69.6
Dhimbje mesi— nr (%)	21	63.6
Vomitus— nr (%)	21	63.6
Testet laboratorikë në shtrim		
Urea— (mg/dl)	107.1	±70
Kreatininë— (mg/dl)	2.68	±1.7
Potasium— (mEq/l)	3.61	±0.4
Hemoglobin— (g/dl)	14.78	±2.69
Hematokrit— (%)	43.1	±6.8
WBC— (/μL)	9.6	±5.1
PLT— (/μL)	44.6	±26.7
AST— (IU/L)	107.9	±87.6
ALT— (IU/L)	93.03	±104.2
LDH— (IU/L)	536.2	±266

*Vlerat plus-minus janë mesataret ±SD.

Vlerat mesatare të testeve laboratorikë në shtrim ishin: urea 107.1 ± 70 mg/dl, kreatininë 2.68 ± 1.7 mg/dl, K^+ 3.61 ± 0.4 mEq/L, hemoglobinë 14.78 ± 2.69 g/dl, hematokrit 43.1 ± 6.8 %, leukocitet $9684.8 \pm 5179/\mu\text{L}$, trombocitet $44612.1 \pm 26765.2 / \mu\text{L}$, AST 107.9 ± 87.6 IU/L, LDH 536.2 ± 266 IU/L

Shpërndarja e pacientëve sipas klasifikimit RIFLE ishte: R 2 pacientë (6%), I 4 pacientë (12.1%), F 27 pacientë (81.8%). Sipas kritereve të AKIN criteria ishte: I 4 pacientë (12.1%), II 5 pacientë (15.1%), III 24 pacientë (72.7%).

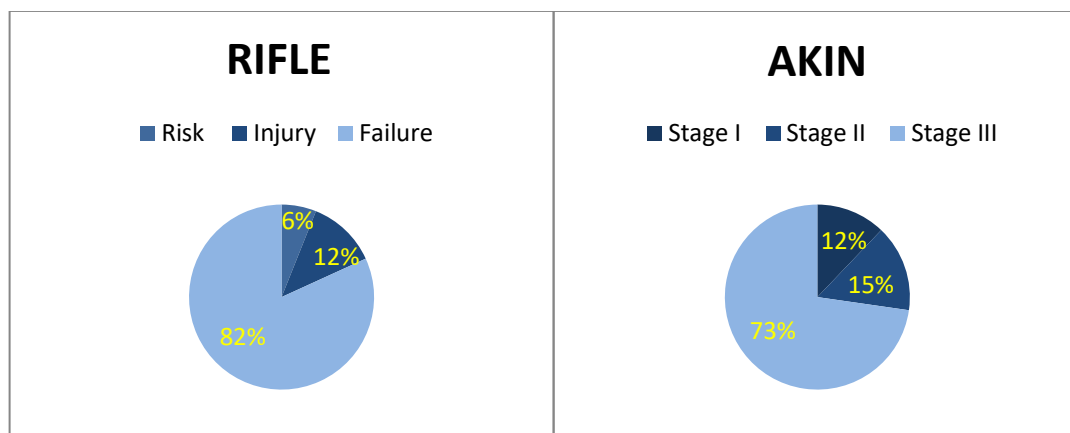


Figura 4-17 Shpërndarja e pacientëve sipas RIFLE dhe AKIN në EHSR

Karakteristikat klinike të pacientëve sipas klasifikimit RIFLE dhe AKIN tregohen në tabelën më poshtë:

Tabela 4-8 Klasifikimi RIFLE sever-jo sever

	Jo sever	Sever	P value	I+II	III	P
Mosha	49.3±7.39	37.6±14.4	.68	45.7±13.6	37.8±13.9	.1
Meshkuj	24.2%	75.8%		24.2%	75.8%	
Ditëqëndrimi	10.1±3.48	16.9±6.98	.001	10.5±3.2	17.4±7	.0043
Presioni sitolik në shtrim	120±11.4	106.8±19.7	.029	116.2±	106.9±20.4	.01
Presioni diastolik në shtrim	77.6±7.5	67±12.3	.035	74.5±9.0	67.2±12.75	.1
Volumi urinar minimal	1216.6±440	696.9±532.9	.03	1287±476	508±398	.001
Hb në shtrim	12.7±1.26	15.2±2.7	.01	13.08±1.4	15.3±2.7	.02
Hct në shtrim	39.6±4.5	43.9±7	.01	40.1±4.2	44.1±7.2	.07
Na⁺ në shtrim	134.8±1.16	125.8±4.4	.0002	132±4.9	125.7±4.2	.001
Min. Trombocyte (x10³/μl)	62.5±26.9	33.7±18	.01	64±23.6	38.4±24.9	.013
Leukocyte(x10³/μl)	10.6±2.8	14.9±4.0	.012	11.5±3.2	4.9±4.2	.04
HCO₃⁻	20.4±1.4	19.3±3.3	.03	20.6±1.3	19.1±3.4	.2
Mortaliteti	0	3(11%)		0	3(12%)	
Albuminë	3.1±0.18	2.6±0.3	.0005	3.1±0.17	2.6±0.3	.0004
LDH				340±130.9	605.2±269.3	.02

Sipas të dy klasifikimeve RIFLE dhe AKIN u gjetën ndryshime sinjifikative ndërmjet grupit sever (failure dhe III) dhe grupit jo-sever (R+I dhe I+II).

Tabela 4-9 Karakteristikat e dy grupeve në dializë/ jo-dalizë

Variabli	Dializë (n=8)		Jo dializë (n=25)		Vlera P
	n	Mesatare ± SD	n	Mesatare ± SD	
Debiti urinar minimal (ml/day)	8	175 ± 175.2	25	864 ± 499	.0004
PLT¹ (x10³/µl)	8	29250 ± 24370	25	49668 ± 26049	.033
WBC¹(x10³/µl)	8	13675 ± 8656	25	8408 ± 2628	.09
Albumin¹(g/dl)	8	2.45 ± 0.22	25	2.9 ± 0.31	.0009
Hct¹(%)	8	49.6 ± 6.4	25	41.1 ± 5.6	.0025
Hb¹(g/dl)	8	17.6 ± 2.8	25	13.8 ± 1.9	.001
LDH¹(IU/L)	8	757 ± 275.4	25	391.6 ± 188.1	.003
Na⁺ (mmol/L)	8	123.4 ± 5.4	25	128.8 ± 4.7	.023
CPK¹ (IU/L)	8	1276 ± 1045	17	398 ± 356	.04

8 pacientë nga 33 gjithsej kishin nevojë për terapi renale zëvendësuese-Hemodializë. U bë krahasimi ndërmjet këtij grupi pacientësh dhe atyre që nuk paraqitën nevojë për hemodializë dhe u pane ndryshime të rëndësishme statistikore te cilat trgohen më sipër.

Korrelacioni i trombociteve me të dhëna të ndryshme klinike e laboratorike.

Korrelacioni i vlerës më të ulët të trombociteve me të dhëna të ndryshme klinike e laboratorike paraqitet në grafiket e Spearman në fig. 4-18 dhe fig. 4-19. Vija tregon regresionin linear për çdo korrelacion. R paraqet koeficientin e korrelacionit Spearman.

Analiza statistikore e realizuar duke përdorur korrelacionin e Spearman dhe regresioni linear treguan lidhje mjaft të fortë midis numrit më të ulët të trombociteve me një sërë të dhënash klinike e laboratorike. Në studimin tonë trombocitopenia ishte një gjetje gjithnjë e pranishme në mënyrë konsistente. E fortë ishte lidhja inverse midis uresë (P<0.0001, r=-0.686) dhe kreatinemisë (P<0.0079, r=-0.455) në raport me nadirin e trombociteve. U gjetën një sërë lidhjesh të tjera të rëndësishme midis numrit

të trombociteve e leukociteve ($P=0.0176$, $r=-0.440$), ditëqëndrimit($P=0.045$, $r=-0.351$), hipalbuminemisë ($P=0.0217$, $r=0.398$), hematokritit ($P=0.0176$, $r=0.411$), hiponatremisë ($P=0.0021$, $r=0.516$).

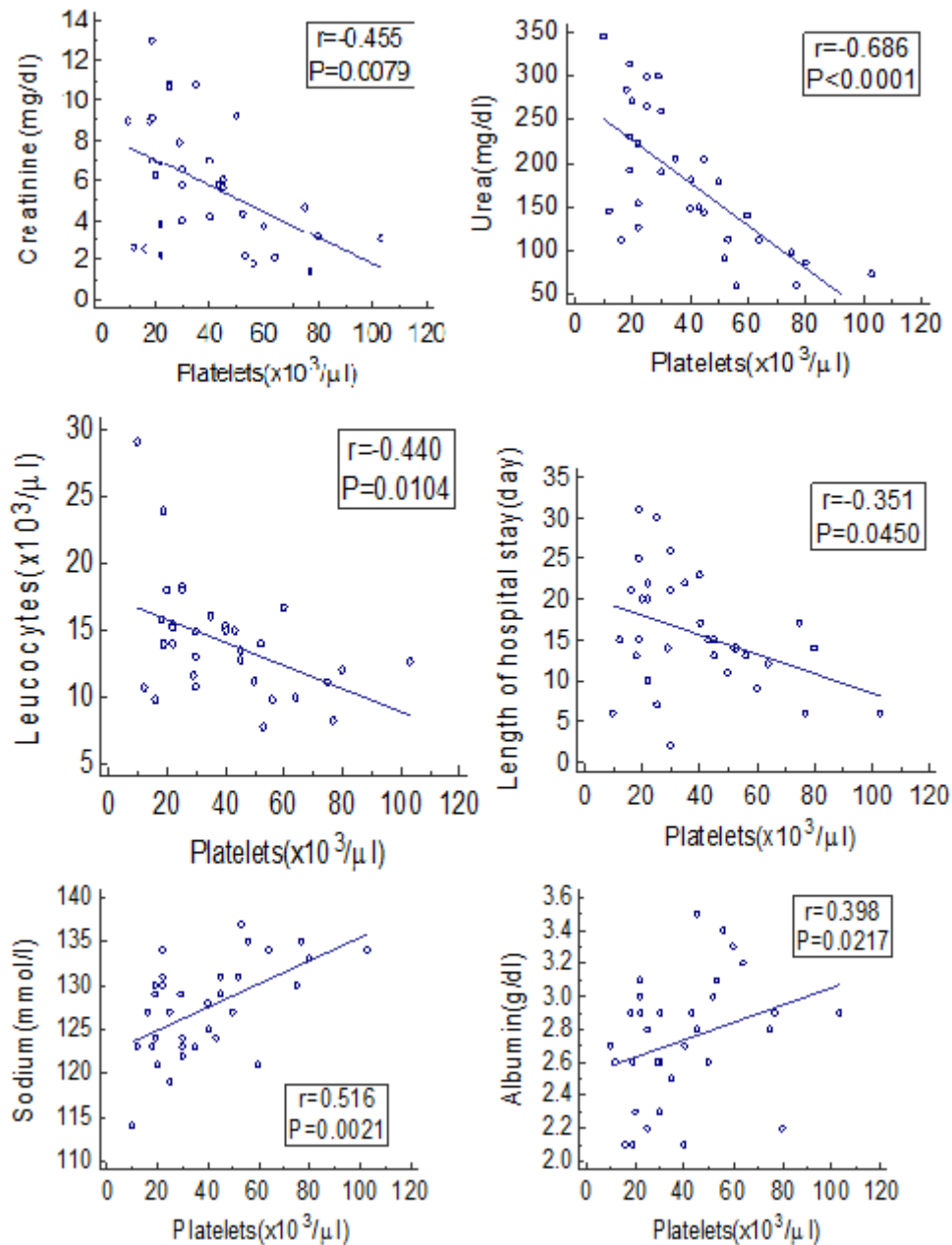


Figura 4-18 Korrelacioni i trombociteve me të dhënat e tjera laboratorike.

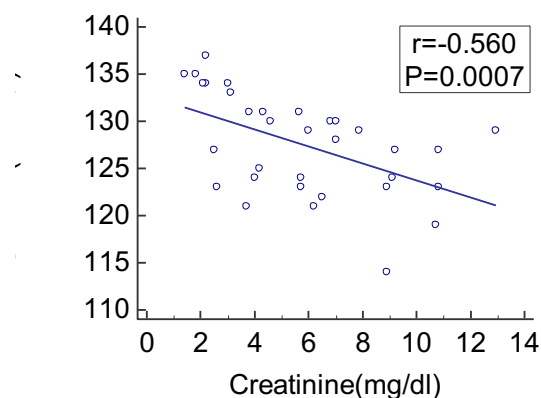


Figura 4-19 Korrelacioni i kreatininës me natriumin

U konstatua korrelacion shumë i fortë në lidhjen inverse midis kreatinemisë dhe hiponatremisë ($P=0.0007$, $r=-0.560$), e cila paraqitet në mënyrë grafike në fig.4-9.

Parashikuesit e Dëmtimit Renal Akut

Kurba Receiver-Operating-Characteristics (ROC) për të dhënat laboratorike në parashikimin e zhvillimit të dëmtimit renal akut.

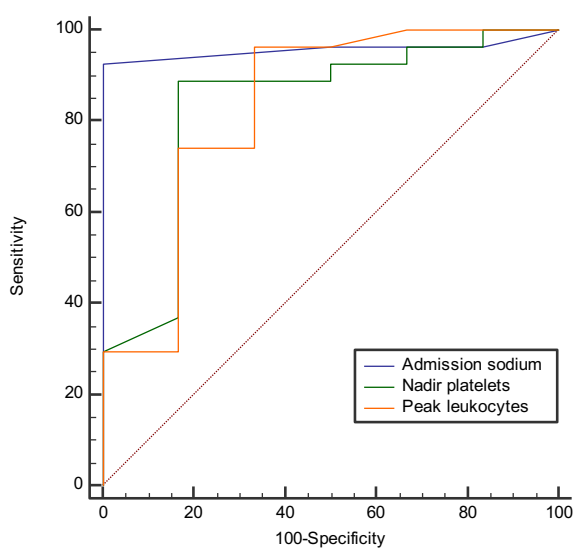


Figura 4-20 Kurba (ROC) parashikimi i zhvillimit të DRA

Sensitiviteti, specificiteti dhe vlera prediktive për zhvillimin e DRA-së duke përdorur vlerat cut-off të natriumit, nadirin e trombociteve dhe zenitin e leukociteve.

Tabela 4-10 Prediktorët për zhvillimin e DRA

	AUC	Vlera cut-off value	Sensitiviteti	Specificiteti
Na⁺ në shtrim(mmol/l)	0.957	≤133	92.6%	100%
Nadiri i trombociteve(x10³/μl)	0.833	≤52	88.9%	83.3%
Piku i leukociteve(x10³/μl)	0.830	>10	96.3%	66.7%

Kurbat ROC u përdorën për të vlerësuar saktësinë parashikuese për zhvillimin e DRA-së të tre markerave: niveli i natriumit, nadiri i trombociteve dhe zeniti të leukociteve. Zona nën kurbë (Area Under the Curve -AUC) kuantifikoi saktësinë. AUC për nadirin e trombociteve ishte 0.957. Analiza e nadirit të trombociteve demonstroi një specificitet prej 83.3% dhe sensitivitet prej 88.9% për të parashikuar zhvillimin e DRA-së në vlerën cut-off 52 x10³/μl. AUC për nivelin e natriumit në shtrim ishte 0.957. Niveli i natriumit në shtrim pati një specificitet 100% dhe sensitivitet 92.6% në një vlerë cut-off prej 133 mmol/L. AUC për zenitin e leukociteve ishte 0.830. Në një vlerë cut-off prej 10 x10³/μl, sensitiviteti dhe specificiteti ishin respektivisht 96.3% and 66.7%.

Tabela 4-11 Regresioni logjistik multivariabël për DRA-së severe

	Odds ratio	95% CI	Vlera e P
Minimum i Hb	0.8583	0.6052-1.2171	0.3911
Minimumi Hct	0.988	0.6965-1.4015	0.9461
Minimumi PLT	0.9435	0.8965-0.9929	0.0255

Analiza statistikore e realizuar përmes regresionit logjistik multivariabël tregoi se nadiri i trombociteve ishte prediktor i pavarur për zhvillimin e DRA-së severe në pacientët e përfshirë në studimin tonë. Vlera minimale e hematokritit dhe e hemoglobinës u vecuan si faktorë por nuk arritën fuqi statistikore në kohortin tonë.

ELISA dedektoi IgM dhe IgG anti Hantavirus pozitivë. Serotipi i virusit, i dedektuar me real time one step reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ishte DOBRAVA.

5.DISKUTIM

5.1 Leptospiroza

Leptospiroza është një zoonozë mjaft e pranishme në Shqipëri. Aktualisht, rastet më të rënda trajtohen në Qendrën Spitalore Universitare. Shumica e pacientëve manifestoi shenjat klasike të infeksionit dhe kishte një histori pozitive shumë sugjeruese për leptospirozë. Pjesa më e madhe e tyre (92%) ishin meshkuj, gjë e cila shpjegohet me aktivitetet profesionale, të cilat i ekspozonin ata ndaj burimeve të ndryshme të infeksionit. Piku i numrit të rasteve ishte qershori në mënyrë persistente gjatë të pesë viteve të studimit. Në vitin 2014 u regjistrua numri më i madh i rasteve (33 raste). Kjo mund të shpjegohet me rritjen e aftësisë diagnostikuese e akumulimin e eksperiencës klinike ndër vite.

Rastet ishin përqendruar në Ulëtisrën Perëndimore, me shumë mundësi për shkak të kushteve të përshtatshme të habitatit të vektorëve të zoonozës.

Grupi më i madh i pacientëve i takonte grup moshës mbi 45 vjec deri në 55 vjec.

Është e njohur sot, si në vendet e zhvilluara ashtu dhe në ato në zhvillim se Dëmtimi Renal Akut është një sindrom i rëndësishëm që shoqërohet në mënyrë sinjifikante me rritjen e morbiditetit, mortalitetit, ditëqëndrimit të pacientëve në spital dhe koston së trajtimit tyre¹⁷⁹. Për më tepër, mungesa e një trajtimi specifik për DRA për të limituar progresionin apo rikthimin në normë të parametrave renalë ka vënë gjithnjë e më shumë në vëmendjen e nefrologëve dhe të intensivistëve kërkimin e markerave dhe të prediktorëve të hershëm të DRA. Sfida e nefrologëve sot është “të veprojmë herët”. Në efort për të parashikuar pacientët që do të komplikohen me DRA në leptospirozë dhe optimizimin e duhur e terapisë në ta, në kohortin tonë u krye analiza statistikore sipas kurbave të ROC për të vlerësuar fuqinë diagnostikuese të parametrave laboratorikë, regresioni logjistik për identifikimin e prediktorëve të pavarur për zhvillimin e DRA-së severe.

Analiza statistikore arriti të identifikonte natreminë në shtrim, nivelin e bikarbonateve dhe pikun e bilirubinës si prediktorë të dëmtimit renal sever. Kjo lidhet drejtpërdrejt me agresivitetin e sëmundjes. Njohja në kohë e këtyre prediktorëve do të ndihmojë në marrjen e masave në kohën e duhur për parandalimin dhe trajtimin e këtij ndërlikimi madhor të leptospirozës.

Të gjithë pacientët e kohortit tonë të cilët humbën jetën, shfaqën stadin më të avancuar të DRA-së me oligoanuri. Kjo do të thotë se shfaqja e formës së rëndë të dëmtimit renal akut e kombinuar me formën oligoanurike gjatë dekursit të leptospirozës shumëfishon në mënyrë të rëndësishme mortalitetin e këtij infeksioni. Përpos kësaj, u identifikuan me metoda statistikore edhe prediktorët e formës oligoanurike të DRA-së: albuminemia, kreatinemia, niveli i bikarbonateve dhe kalemia në shtrim. Albuminemia u dallua si prediktori më i saktë i formës oligoanurike në kohortin tonë. Shkalla e dëmtimit renal korrelohet mirë në mënyrë inverse me vlerat e albuminemisë. Kjo duhet të alertojë mjekët kurues në kohë për marrjen e masave përkatëse për menaxhimin e këtij ndërlikimi, qartësisht të shoqëruar me mortalitet të rritur.¹⁸⁰

Studimi arriti të identifikonte prediktorët e mortalitetit në leptospirozë. Volumi urinar në 24 orë, natremia në shtrim, nadiri i trombociteve gjatë dekursit klinik dhe piku i bilirubinës ishin katër prediktorët e vdekshmërisë. Faktori më i rëndësishëm i riskut për mortalitet në studimin tonë rezultoi oliguria. Volumi urinar ≤ 400 ml/24 orë konsiderohet i rëndësishëm meqenëse AUC ishte 0.971, me sensitivitet 100% dhe specificitet 92.7%. Ky prediktor mortaliteti është parë dhe është i mirëkonfirmuar në mjaft studime të tjera botërore të lidhura me leptospirozën^{181 182 183}.

Kombinimi i prediktorëve të pavarur për DRA severe, për formë oligurike të DRA-së e për mortalitet do të shërbejë për krijimin e algoritmeve të menaxhimit e triazhimit të këtyre pacientëve kritikë.

18.9% të pacientëve tanë u komplikuan me oliguri. Kjo do të luajë rol në ndërgjegjësimin në kohë të mjekëve për këtë zoonozë të shoqëruar me mortalitet të lartë.

Pacientët shfaqën DRA gjatë dekursit klinik në 70-80% të rasteve, varësisht klasifikimit RIFLE/AKIN. 10 pacientë iu nënshtruan terapisë renale zëvendësuese (hemodializë). Ne besojmë se ky numër është i nënvlerësuar për shkaqe të ndryshme infrastrukturore. Është demonstruar nga studime të ndryshme ndërkombëtare se aplikimi i shpejtë në kohë dhe i përditshëm i hemodializës redukton mortalitetin e pacientëve me sëmundjen Weil.

Në dy studime të CJASN (*Clinical Journal American Society of Nephrology*)¹⁸⁴, Andreade et al dhe të NEJM (*The New England Journal of Medicine*)¹⁸⁵, Schiffel et al, është bërë krahasimi ndërmjet dy grupeve të pacientëve që kanë kryer dializa standarte (një seancë çdo dy ditë) dhe grupit tjetër që kanë kryer dializa të përditshme. Nga këto studime rezultoi se kontrolli strikt i uresë dhe i likideve që

arrihet nëpërmjet kryerjes së përditshme të seancave të dializës ul ndjeshëm mortalitetin në këtë grup pacientësh.

Mbijetesë ishte e lidhur në mënyrë direkte e lineare me stadin e DRA-së. Për t'u theksuar është fakti se mortaliteti i pacientëve të kohortit tone ishte i koncentruar dy javët e para të qëndrimit në spital. Kjo tregon se ndërhyrjet e terapia agresive duhet të jenë sa më të hershme. Nëse pacienti i mbijeton kësaj periudhe fillestare, është e qartë se shanset e mbijetesës rriten ndjeshëm.

Mortaliteti në botë i leptospirozës është rreth 10%¹⁸⁶, ndërsa në kohortin tonë është 9%. Duhet theksuar se mortaliteti në kohortin tonë me shumë mundësi është i mbivlerësuar pasi ekziston tendenca e referimit në qendrën terciare të rasteve më të rënda. Rastet më pak agresive dhe të vetëlimituara praktikisht nuk referohen ose nuk arrijnë të diagnostikohen. Kjo mund të shpjegojë edhe incidencën më të lartë të DRA-së në kohortin tonë në krahasim me atë në popullata të tjera.

5.2 Ethja hemoragjike me sindromë renale

EHSR është një sindrome klinike e rëndë e cila kërkon trajtim suportiv mjaft të specializuar. Ky është studimi i parë i cili përshkruan gjetjet e përgjithshme klinike e laboratorike të kësaj sëmundjeje në Shqipëri. Këta pacientë me rrezik të lartë për jetën, trajtohen në Shërbimin e Sëmundjeve Infektive, Qendra Spitalore Universitare. Shumica e rasteve ishin përqendruar në verilindje të vendit, mjaft tipike për shpërndarjen e sëmundjes. Interesant ishte fakti i disa rasteve sporadikë, të diagnostikuar për herë të parë nga zona të tjera të vendit, çfarë mund të sugjerojë ndryshime të habitatit të virusit. Kjo duhet të bëjë mjekët vigjilentë në konsiderimin e HFRS në diagnozën diferenciale të pacientëve nga zonat jotipike, por me simptoma specifike të kësaj gjendjeje. Shumica e pacientëve ishin në moshë relativisht të re dhe historia e tyre profesionale sugjeronte kontakte të ngushta me kafshët përgjegjëse për përhapjen e kësaj zoonoze. Piku i rasteve të sëmundjes u vu re në korrik dhe gusht, me një shtrirje kohore nga maji e përgjatë gjysmës së dytë të vitit.

Të gjithë pacientët, me përjashtim të atyre që vdiqën, shfaqën të pesë fazat tipike të EHSR. Diagnoza u konfirmua me ELISA dhe test serologjik rt-PCR. Të dhënat e rëndësishme klinike, investigimet laboratorike në shtrim u regjistruan dhe u analizuan statistikisht në përpjekje për të identifikuar prediktorët e severitetit të dëmtimit renal akut si dhe nevojën për terapi renale zëvendësuese. DRA-ja ishte ndërlikimi jetëkërcënues më i shpeshtë i hasur te pacientët me EHSR në këtë studim.

DRA-ja u vu re ne 100% të pacientëve me EHSR. Shumica e tyre ishin në stadi të avancuar të sëmundjes renale. Ne përdorëm testin U Mann-Whitney për të identifikuar diferencat statistikisht sinjifikante midis grupeve të cilët patën nevojë ose jo për dializë. Pacientët të cilët patën nevojë për dializë kishin statistikisht sinjifikante këto të dhëna: trombocitopeninë ($p=0.009$), hemoglobinë më të lartë në shtrim ($p=0.39$), hipoalbumeminë ($p=0.003$) dhe volumin urinar ml/day ($p=0.004$).

Kjo duket e logjikshme pasi është e ditur, nga studime të mëparshme, se trombocitopenia reflekton agresivitetin e infeksionit viral; vlerat paradoksisht të rritura të hemoglobinës në shtrim janë rrjedhojë e dehidrimit, i cili në vetvete është pasojë e disfunksionit endothelial që shkakton ekstravazim për shkak të përshkueshmërisë së rritur të murit vaskular. Vlerat e rritura të hemoglobinës dhe hematokritit në shtrim korrelojnë mirë me severitetin e sëmundjes. Kjo gjetje mbështetet edhe nga studime të tjera; hipoalbuminemia reflekton albuminuri sinjifikante për shkak të shkatërrimit të membranës bazale; dhe sigurisht volumi urinar është një indikator i drejtpërdrejtë i funksionit renal.

Hiponatremia është një prediktor i rëndësishëm për zhvillimin e dëmtimit renal akut. Ajo mund të tregojë një fazë të hershme të dëmtimit renal nga infeksioni viral. Fatmirësisht, ajo është një gjetje e hershme në dekursin e sëmundjes dhe mund të shërbejë si ndihmesë në vendimin për planin e trajtimit.

Pati tri vdekje në kohortin tonë (9%), një femër dhe dy meshkuj. Këta pacientë u referuan nga qendra mjekësore të lokalizuara në zonën verilindore të vendit. Të tre pacientët kishin temperaturë të lartë, nivele shumë të larta hemoglobine (deri në 20 mg/dL), oligoanuri, trombocitopeni të theksuar, acidozë metabolike të thellë, hiperkalemi, hiponatremi dhe hemoragji. Dy pacientët meshkuj ishin respektivisht 29 dhe 39 vjeç. Pacientja tjetër ishte 58 vjeç. Dializa u realizua në dy prej tyre.

Analiza jonë statistikore demonstroi korrelacion të fortë midis kreatinemisë e hiponatremisë ($r=0.560$, $p=0.0007$), nadirit të trombociteve dhe niveleve maksimale të uresë ($r=0.686$, $p<0.0001$); numrit të trombociteve dhe nivelit të hematokritit ($r=0.411$, $p=0.0176$); trombociteve dhe nivelit të Na^+ në shtrim ($r=0.516$, $p=0.0021$); trombociteve dhe numrit maksimal të leukociteve ($r=0.440$, $p=0.0104$). Siç tregojnë edhe rezultatet, numri i trombociteve korrelojnë mirë me një serë testesh të tjerë biologjikë. Për këtë arsye, trombocitet shërbejnë si marker i severitetit të sëmundjes dhe mund të parashikojë prognozën e saj.

Trombocitopenia ishte një gjetje konsistente së bashku me dëmtimin e funksionit renal në tërë kohortin e pacientëve. Numri i trombociteve ishte një prediktor dhe marker si i severitetit të sëmundjes, ashtu edhe i ecurisë së saj. Kjo mund të shërbejë

si udhërrëfytes i stafit mjekësor për të trajtuar këta pacientë në mënyrë sa më adekuate. Një rritje në numrin e trombociteve e shoqëruar me gjetje të tjera klinike gjatë dekursit të sëmundjes mund të identifikojë një pikë kthese në evolucionin e sëmundjes. Analiza e të dhënave klinike demostroi se implementimi i hershëm i dializës në rastet me DRA të theksuar kontribuoi në uljen e përqindjes së komplikimeve e mortalitetit. Gjithsesi, këta variabla duhen marrë në konsideratë në kontekstin e përgjithshëm të situatës, duke përfshirë manifestime të tjera klinike si psh: hemoragjinë, temperaturën, shokun kardiovaskular, etj.

Interesant ishte fakti i diagnostikimit të dy pacienteve shtatzëna, të cilat e humbën fetusin tyre në javën e 16-të gestacionale, e përcaktuar me matje ekografike. Ato ishin respektivisht 38 dhe 25 vjec. Pacientet u shtruan në të njëjtën ditë dhe ishin banore të të njëjtit fshat të zonës verilindore të vendit, e njohur si rajon endemik. Të dy pacientet u paraqitën me temperaturë, dobësi të përgjithshme, të vjella, hypotension, oliguri dhe hemoragji. Të dyja kishin një histori 5-7 ditore me këto simptoma. Eko fetale u krye në ditën e shtrimit. Fetuset ishin të gjallë në ekon e parë. Vdekja fetale u diagnostikua me eko ditën e dytë në pacienten e pare dhe u induktua aborti. Pacientja e dytë pati abort spontan ditën e dytë të shtrimit. Vdekja fetale koincidoi me pikun e sëmundjes dhe minimumin e numrit të trombociteve. Ia vlen të theksohet se pikun i kreatininës ishte respektivisht 2.3 dhe 1.9. Asnjëra nga pacientet nuk pati nevojë për dializë. Në dijeninë tonë, ka të dhëna të pakta në literaturë për mënyrën më të mirë të trajtimit si për nënën edhe për fetusin në kontekstin e EHSR-së. Studime të mëtejshme nevojiten për të përcaktuar më mire përjasjen e duhur terapeutike në këto raste të rralla.

5.3 Diskutim Përmbledhës

Leptospiroza dhe EHSR-ja janë dy zoonoza endemike për vendin dhe rajonin tonë me implikime të rëndësishme në praktikën e përditshme klinike. Studimi karakterizoi, për herë të parë, në dijeninë tonë, në Shqipëri, tiparet klinike dhe biokimike të këtyre dy entiteve. Analiza statistikore bëri të mundur identifikimin e markerave të severitetit, prediktorët e zhvillimit të DRA-së si dhe të mortalitetit, përkatësisht në leptospirozë dhe EHSR. Përmes evidentimit të tipareve individuale, varësisht infeksionit specifik, u bë e mundur gjetja e ngjashmërive dhe diferencave klinike biokimike, që mund të shfaqin pacientët e prekur nga këto infeksione.

EHSR-ja dhe leptospiroza janë dy gjëndje klinike të rënda të cilat kërkojnë trajtim suportiv mjaft të specializuar. Ky studim përshkruan gjetjet e përgjithshme klinike e

laboratorike të këtyre sëmundjeve në Shqipëri. Pjesa më e madhe e këtyre pacientëve me rrezik të lartë trajtohen vetëm në një qendër.

Shpërndarja gjeografike ishte e ndryshme, por mjaft orientuese në procesin e diagnozës diferenciale të leptospirozës e EHSR-së. Të dhënat tregojnë se shumica e pacientëve me leptospirozë vijnë nga Ulëtësira Perëndimore, ndërkohë që pjesa më e madhe e të prekurve me EHSR origjinojnë nga verilindja e vendit. Kjo mund të shpjegohet me habitatin e vektorëve të transmetimit të zoonozës përkatëse.

Interesant ishte fakti i disa rasteve sporadikë me EHSR, të diagnostikuar për herë të parë nga zona të tjera të vendit, çfarë mund të sugjerojë ndryshime të habitatit të virusit. Kjo duhet të bëjë mjekët vigjilentë në konsiderimin e EHSR-së në diagnozën diferenciale të pacientëve nga zonat jotipike, por me simptoma specifike të kësaj gjendjeje. Shumica e pacientëve ishin në moshë relativisht të re dhe historia e tyre profesionale sugjeronte kontakte të ngushta me kafshët përgjegjëse për përhapjen e kësaj zoonoze. Piku i rasteve të sëmundjes u vu re në korrik dhe gusht, me një shtrirje kohore nga maji e përgjatë gjysmës së dytë të vitit.

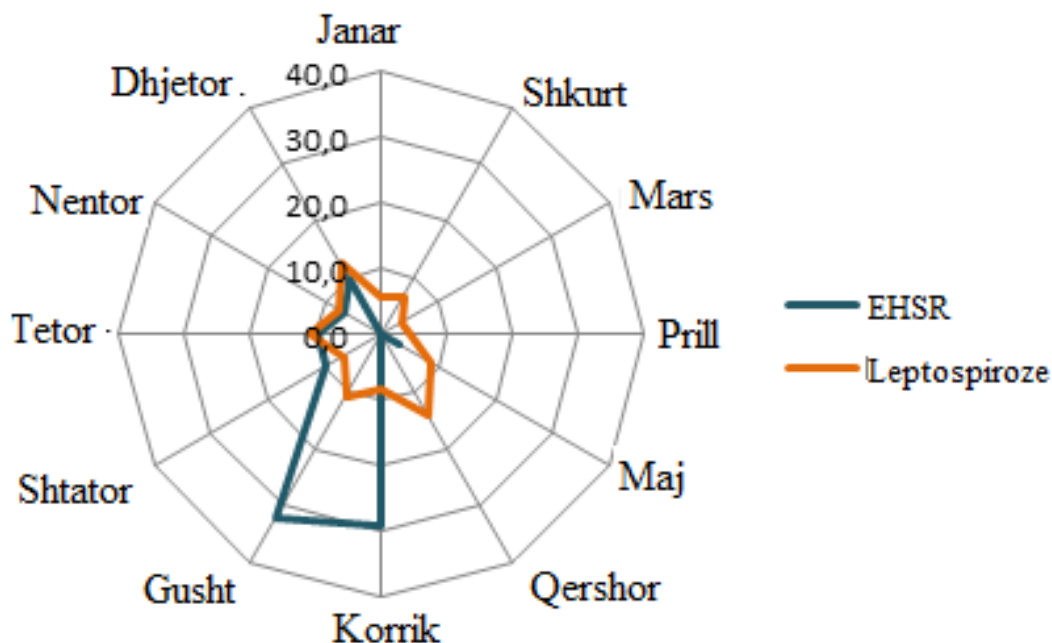


Figura 5-1 Numri i rasteve përgjatë muajve Leptospirozë/EHSR

Pacientët me EHSR ishin më të rinj në moshë se ata të prekur nga leptospiroza 39.8 ± 14.1 vs 48.2 ± 15.4 ($p=0.005$), respektivisht.

Vihet re qartë se të dy këto infeksione interesojnë grupmosha relativisht të reja, për shkak të stilit të jetës, profesioneve, etj. Megjithatë, asnjë grupmoshë nuk është e përjashtuar, prandaj të dy këto gjendje duhen përfshirë në diagnozën diferenciale në rastet me klinikë dhe histori sugjeruese.

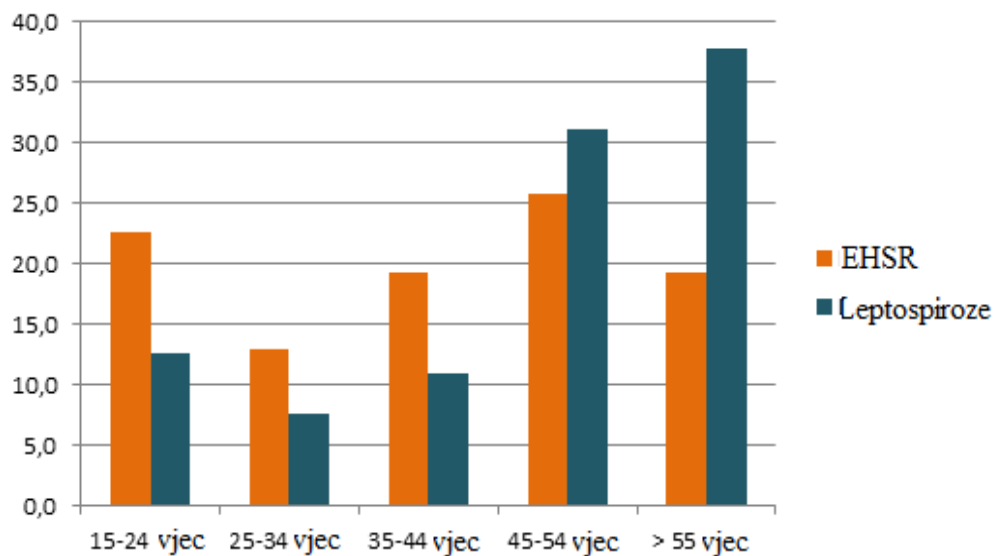


Figura 5-2 Grupmoshat e prekura Leptosirozë/EHSR

Tabela 5-1 Karakteristikat klinike Leptospirozë/EHSR

Leptospirozë vs HFRS			
	Leptospiroze	HFRS	P
Mosha	48.2±15.4	39.8±14.1	.005
Volume urinar minimal	1361.5±707.9	697±533	.000
Presioni sitolik në minimum	92±18.4	86.6±16.6	.023
Presioni diastolik në minimum	57.7±13.6	50.5±14.9	.002
K në shtrim	3.5±0.5	3.6±0.4	.028
Hb në shtrim	11.9±2	14.7±2.7	.02
Bilirubina në shtrim	9.8±10.4	2.9±0.9	
Min. Trombocyte (x10³/µl)	76.4±42.0	46.5±29.0	.000
Leukocyte(x10³/µl)	12.1±10.4	9.6±5.1	.023
HCO₃⁻	20.5±3.7	19.5±3.1	.07
PCR	114.2±99.4	45.4±68.8	.013
Mialgji	90%(108)	67.7%(21)	.002
Dhimbje abdominale	36.9%(44)	70%(22)	.001
Dhimbje lumbare	17.6%(21)	61.2%(19)	.000
Prurit		23.5%(28)	.000
Ikter	75.6%(90)		.000
Injektimi i konjuktivave	18.4%(22)	74.1%(23)	.000
Petekie	10.9%(13)	38.7%(12)	.001

Diagnoza u konfirmua me ELISA dhe test serologjik rt-PCR për EHSR dhe me metodën ELISA leptospirozën. Të dhënat e rëndësishme klinike, investigimet laboratorike në shtrim u regjistruan dhe u analizuan statistikisht në përpjekje për të

Toksikoinfeksionet Leptospiroza dhe Ethja Hemorragjike si shkaqe të Dëmtimit Renal Akut (DRA) E. RISTA

identifikuar prediktorët e severitetit të dëmtimit renal akut si dhe nevojën për terapi renale zëvendësuese. DRA-ja ishte ndërlikim jetëkërcënues më i shpeshtë i hasur te pacientët me EHSR në këtë studim.

DRA-ja u vu re në 100% të pacientëve me EHSR dhe në 81% ose 73% të pacientëve, varësisht klasifikimit RIFLE apo AKIN respektivisht, me leptospirozë. Shumica e tyre ishin në stadi të avancuar të sëmundjes renale. Të dhënat tregojnë qartë se të dy këto zoonozat shfaqin interesim renal në shumicën e rasteve. Prekja renale është me theksuar në EHSR se sa në leptospirozë, por është një ndërlikim i shpeshtë në të dy rastet i bashkëqëshoqëruar me rritje të mortalitetit.

Analiza statistikore e pacientëve me leptospirozë identifikoi nivelin e hiponatremisë dhe të bikarbonateve si prediktorë dhe faktorë rrisht të pavarur për DRA. Kjo sugjeron se crregullimet elektrolitike e acido-bazike në pacientët me leptospirozë precedojnë shfaqjen e dëmtimit renal dhe mund të shërbejnë si paraashikues të këtij ndërlikimi. Në këtë mënyrë, stafiti mjekësor i shtohet një armë tjetër në arsenalin e trajtimit të këtij infeksioni.

Pacientët e prekur nga EHSR-ja, të cilët patën nevojë për dializë kishin statistikisht sinjifikante këto të dhëna: trombocitopeninë ($p=0.009$), hemoglobinë më të lartë në shtrim ($p=0.39$), hipoalbuminë ($p=0.003$) dhe volumin urinar ml/day ($p=0.004$).

Ndërkohë pacientët e prekur nga leptospiroza (DRA severe ose jo) shfaqën diferencë statistikisht sinjifikante në këto parametra: hyponatremi ($p=0.0001$), nivelin e bilirubinës ($p=0.0001$), hiperkalemi ($p=0.0007$), ditëqëndrimin në spital ($p=0.0036$), volumin urinar ($p=0.0081$) si dhe në mortalitet.

Mortaliteti i të dy zoonozave ishte i ngjashëm në kohortin tonë. Gjithsesi në vlerë absolute numri i vdekjeve në leptospirozë ishte më i lartë se në EHSR. Kjo ndikohet nga incidenca më e lartë e leptospirozës. Analiza jonë statistikore identifikoi volumin urinar dhe pikun e bilirubinës si prediktorët më të besueshëm për mortalitetin në leptospirozë. Duhet të theksojmë se nuk u krye ky investigim në pacientët me EHSR për shkak se numri ishte i vogël dhe nuk arrinte në fuqi statistikore të qëndrueshme.

Kufizim i studimit është numri i vogël i pacientëve dhe për këtë arsye të dhënat duhen interpretuar me kujdes. Gjithsesi, përfundimet e studimit janë në përputhje me rezultatet e studimeve me numër më të madh pacientësh e fuqi statistikore më të lartë. Për shkak të specifikave të sistemit shëndetësor shqiptar, nuk mund të përjashtohet se një pjesë e rasteve me klinikë jo të rëndë mund të anashkalohen pa u diagnostikuar në zonat e thella të vendit. Për këtë arsye besojmë se ekziston një bias seleksionimi drejt rasteve më të rëndë. Gjithashtu u vu re një nënvlerësim i dukshëm i vlerave të kreatininës në pacientët të cilët u trajtuan me dializë.

6. PËRFUNDIME

6.1 Leptospiroza

Tre simptomat kryesore të leptospirozës në vendin tonë janë temperatura, dobësia e përgjithshme dhe mialgja. Shumica e pacientëve ishin meshkuj me profesione në risk për ekspozim ndaj vektorëve të leptospirës. Leptospiroza mbetet një sëmundje e rëndë infektive në Shqipëri me incidencë të lartë të dëmtimit renal akut në kohortin tonë. Afro gjysma e rasteve të përfshira në studimin tonë manifestoi stadin III të DRA-së ose F sipas kritereve të AKIN e RIFLE respektivisht. 11 pacientë iu nënshtuan dializës.

Hyponatremia në shtrim, niveli i ulët i bikarbonateve dhe piku i bilirubinës, shoqëruar me hypoalbumineminë u vecuan si kombinim me vlerë më të lartë prediktive në zhvillimin e formës oligoanurike të dëmtimit renal akut në kohortin tonë. Këto shërbejnë, në mënyrë të vetkuptueshme, si surrogate të mortalitetit, i cili është i lidhur ngushtë midis të tjerave edhe me shkallën e dëmtimit renal akut.

Përpos kësaj, studimi arriti të identifikonte prediktorët e mortalitetit në leptospirozë. Volumi urinar në 24 orë, natremia në shtrim, nadiri i trombociteve gjate dekursit klinik dhe piku i bilirubinës ishin katër prediktorët e vdekshmërisë. Faktori më i rëndësishëm i riskut për mortalitet në studimin tonë rezultoi oliguria

Kombinimi i prediktorëve të pavarur për DRA severe, për formë oligurike të DRA-së e për mortalitet do të shërbejë për krijimin e algoritmeve të menaxhimit e triazhimit të këtyre pacientëve kritikë.

Masat parandaluese dhe eventualisht një vaksinë në të ardhmen do të ndihmojnë në reduktimin e përhapjes së zoonozës nga kafshët te njerëzit. Pavarësisht njohjes më të mirë të sëmundjes, antibiotikëve dhe përjasjes multidisciplinore, leptospiroza vazhdon të shoqërohet me mortalitet relativisht të lartë të rasteve të rënda.

6.2 EHSR

EHSR është një sëmundje virale e rëndë në Shqipëri. Dëmtimi renal akut (DRA) është ndërlikimi më i rëndësishëm i kësaj patologjie. Shumica e rasteve ishin përqendruar, por jo kufizuar, në rajonin verilindor të vendit. Diagnoza e hershme

është thelbësore në trajtimin e EHSR-së. Shpërthimet e sëmundjes u konstatuan në mënyrë konsistente në qershor e korrik gjatë tërë viteve të studimit. Klinikistët në zonat endemike duhen stimuluar të referojnë këta pacientë në qendra terciare për shka se trajtimi i tyre është mjaft kompleks. Në studimin tonë, trombocitopenia, volumi urinar vlera e hemoglobinës në shtrim dhe hypoalbuminemia ishin indikatorë të severitetit të sëmundjes.

Trombocitopenia kontribuon në stratifikimin e pacientëve të predispozuar për të zhvilluar ndërlikime serioze të këtij infeksioni viral. Ajo ndihmon në parashikimin e nevojës për dializë në kohën e duhur. Kjo lehtësohet edhe më shumë nga përdorimi i gjerë i këtij testi të thjeshtë e jo të kushtueshëm.

6.3 Konkluzioni Final

DRA është një sindromë mjaft e shpeshtë në praktikën klinike qoftë si problem i pavarur, qoftë si ndërlikim i gjendjeve të ndryshme shëndetësore. Ajo shoqërohet me vdekshmëri të lartë kur nuk parandalohet apo trajtohet në kohë.

Nga shkaqet më të shpeshtë të DRA-së janë edhe sëmundjet infektive. Dy zoonozat e marra në studim shoqërohen më shpesh me DRA.

Studimi identifikoi hyponatreminë në shtrim, nivelin e ulët të bikarbonateve dhe pikun e bilirubinës, shoqëruar me hypoalbumineminë si kombinim me vlerë më të lartë prediktive në zhvillimin e formës oligoanurike të dëmtimit renal akut në kohortin tonë të pacientëve të prekur nga leptospiroza.

Katër prediktorët e mortalitetit në leptospirozë ishin në rend zbritës për nga rëndësia: a) Volumi urinar në 24 orë, b) natremia në shtrim, c) nadiri i trombociteve gjatë dekursit klinik dhe d) piku i bilirubinës.

Në EHSR: a) trombocitopenia, b) volumi urinar, c) vlera e hemoglobinës në shtrim dhe d) hypoalbuminemia ishin indikatorë të severitetit të sëmundjes.

Prediktorë të ndjeshëm për zhvillimin e DRA-së në EHSR u identifikuan: a) niveli i trombociteve në vlerën cut-off $52 \times 10^3/\mu\text{l}$, b) niveli i natriumit në shtrim në një vlerë cut-off 133 mmol/L, c) zeniti i leukociteve në cut-off $10 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Të dyja këto nozologji ndajnë karakteristika kliniko-biokimike të ngjashme por edhe të ndryshme, me hallkën finale më të rëndësishme, bashkëlidhëse: Dëmtimin Renal Akut.

DRA-ja e lidhur me leptospirozën dhe EHSR shoqërohet ende me mortalitet të lartë. Njohja e identifikimi në kohë i prediktorëve dhe markerave të severitetit të DRA-së do të bëjë të mundur trajtimin modern e uljen e mortalitetit të këtij ndërlikimi.

7. REKOMANDIME KLINIKE

Studimi tregoi se format e avancuara sipas stadifikimit të DRA kanë ditëqëndrim në spital më të zgjatur dhe mortalitet më të lartë si në rastet me leptospirozë ashtu dhe në ato me EHSR.

Prediktorët për DRA të avancuar në leptospirozë ishin: hiponatremia, niveli i ulët i bikarbonateve, piku i bilirubinës dhe hiperkaliemia.

Prediktorët për DRA të avancuar në EHSR ishin: hyponatremia, trombocitopenia, piku i leukociteve, minimumi i hemoglobinës dhe hematokritit.

Indikacionet për fillimin e terapisë renale zëvendësuese:

1. Edemë pulmonare
2. Acidoza metabolike refraktare ndaj mjekimit
3. Hiperkaliemia refraktare ndaj mjekimit
4. ARDS, hemoragji pulmonare
5. Oliguria e cila vazhdon, pavarësisht ndjekies së algoritmit.
6. Shenjat e uremisë: nauze, të vjella, alterim i statusit mendor, koma
7. Komplikacione të uremisë si perikarditi uremik, hemoragji etj.

Lloji i terapisërenale zëvendësuese.

Hemodializa dhe Hemofiltrimi janë parë të jenë superiore kundrejt Dializës Peritoneale. Hemodializa rekomandohet në rastet të cilët janë stabël nga ana hemodinamike dhe hemofiltrimi (terapia renale zëvendësuese e vazhduar) për pacientët jo-stabël.

Shpeshësia e seancave të dializës.

Rekomandohet kryerja e përditshme të seancave tëdializës dhe të shkurtra në pacientet me leptospirozë.

Oliguria dhe prediktorët për DRA-oligurike në leptospirozë

DRA që komplikon leptospirozën karakterizohet zakonisht nga diureza e rujtur dhe hipokaliemia.

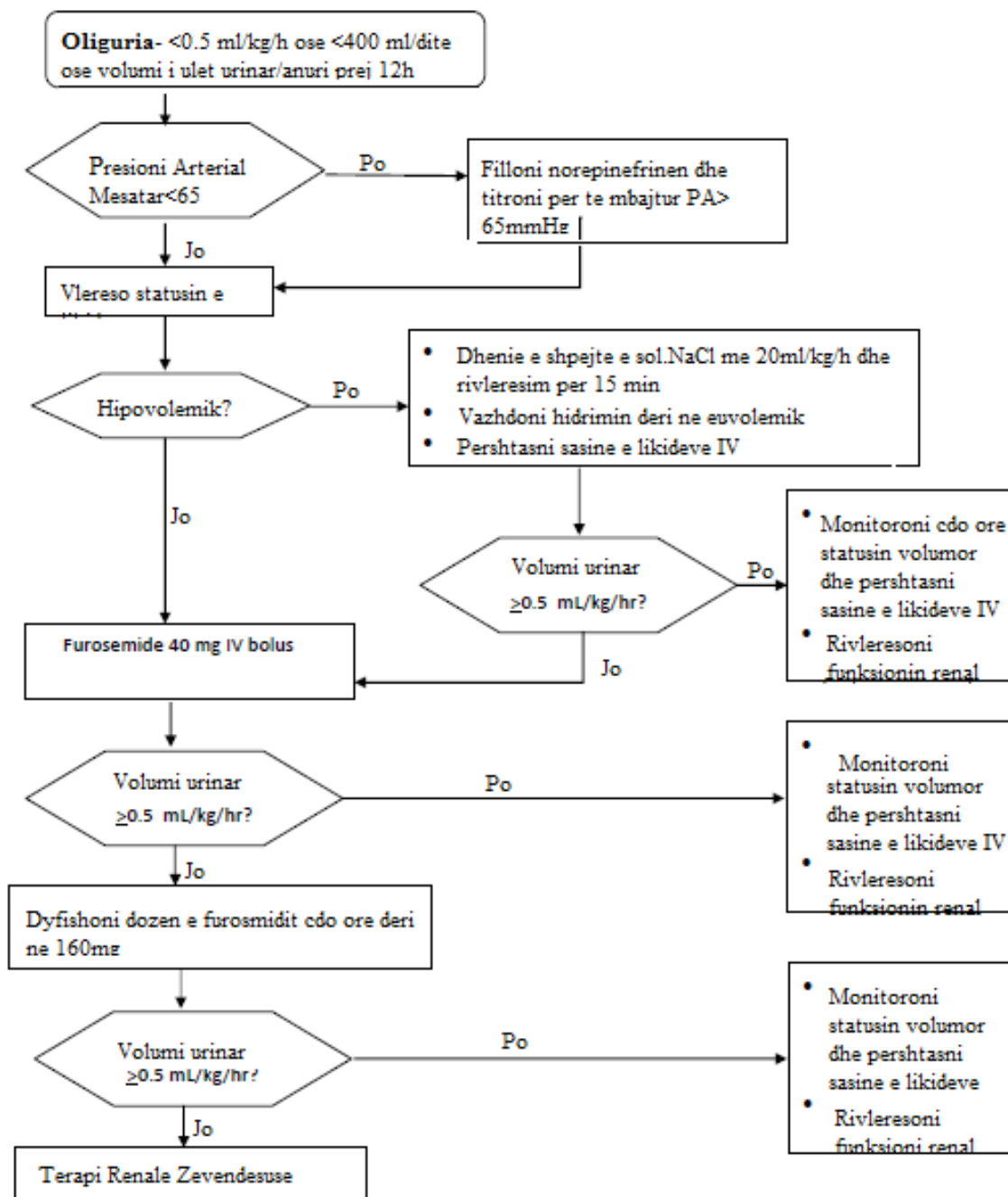
Nga studimi është parë që format të cilat karakterizohen me oliguri dhe hiperkaliemi kanë mortalitet më të lartë.

Prediktorët për DRA-oligurike në leptospirozë në studimin tonë ishin: hypoalbuminemia (≤ 2.7 g/dl), nivel i rritur i kreatininës (≥ 3.84 mg/dl) dhe nivel i ulët i HCO_3 (≤ 18.4 mmol/L).

Prediktorët e mortalitetit në leptospirozë ishin: volumi urinar nën 400 ml/24 hr, bilirubinemia mbi 19 mg/dl, kreatinina mbi 3 mg/dl, trombocitet nën $70 \times 10^3 / \mu\text{l}$, kaliumi mbi 5.1 mEq/L dhe mosha mbi 49 vjec.

Menaxhimi i oligurisë në pacientët me leptospirozë paraqitet në algoritmin e mëposhtëm.

Algoritmi për menaxhimin e oligurisë në pacientët me leptospirozë



8. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Eknoyan G. The origins of nephrology—Galen, the founding father of experimental renal physiology. *American journal of nephrology*. 1989 Jul 1;9(1):66-82.
- ² Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *The Lancet*. 2013 Jul 19;382(9887):170-9
- ³ Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-430.
- ⁴ Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004 May 24;8(4):1
- ⁵ Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007 Mar 1;11(2):1.
- ⁶ Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;2(suppl):8-12
- ⁷ Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
- ⁸ Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*. 2010 May 1;5(5):943-9
- ⁹ Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. *Jama*. 2012 Jun 6;307(21):2265-6
- ¹⁰ Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1292-1298
- ¹¹ Acute renal failure in critically ill patients: a multinational multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-818
- ¹² Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M et al; Genteic and inflammatory markers of sepsis (GenIMS) investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77(6):527-535

-
- ¹³ Uchino S, Kellum JA, Bellomo R Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST KIDNEY) investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational multicenter study. *JAMA*.2005;294(7)813-818.
 - ¹⁴ Singbartl K, Bishop JV, et al. Differential effects of kidney-lung crosstalk during acute kidney injury and bacterial pneumonia. *Kidney Int*.2011;80(6):633-644.
 - ¹⁵ Legrand M, Darmon M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: yes. *Intensive care medicine*. 2015 Apr 1;41(4):615.
 - ¹⁶ Fuhrman DY, Kellum JA. Biomarkers for diagnosis, prognosis and intervention in acute kidney injury. In *Acute Kidney Injury-From Diagnosis to Care* 2016 Feb 8 (Vol. 187, pp. 47-54).
 - ¹⁷ Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *The Journal of pediatrics*. 2011 Jun 30;158(6):1009-15.
 - ¹⁸ Solomon AW, Kirwan CJ, Alexander ND, Nimako K, Jurukov A, Forth RJ, Rahman TM. Urine output on an intensive care unit: case-control study. *BMJ*. 2010 Dec 14;341:c6761.
 - ¹⁹ Panagiotou A, Garzotto F, Gramaticopolo S, Piccinni P, Trentin C, Cruz DN, Ronco C. Continuous real-time urine output monitoring for early detection of acute kidney injury. In *Hemodialysis* 2011 May 23 (Vol. 171, pp. 194-200)
 - ²⁰ Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Sep 6;8(9):1482-93.
 - ²¹ Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 May 1;23(5):1569-74.
 - ²² Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care*. 2006 May 12;10(3):
 - ²³ Hoste EA, Bagshaë SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM. Epidemiology of

-
- acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*. 2015 Aug 1;41(8):1411-23.
- ²⁴Siew, Edward D, and Andrew Davenport. “The Growth of Acute Kidney Injury: A Rising Tide or Just Closer Attention to Detail?” *Kidney International* 87.1 (2015): 46–61. PMC. Web. 15 Jan. 2017.
 - ²⁵ Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007 Mar 1;11(2):1
 - ²⁶ Cerdá J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2008 Mar 1;4(3):138-53.
 - ²⁷Ravi Thadhani, M.D., Manuel Pascual, M.D., and Joseph V. Bonventre, M.D., Ph.D. Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1448-1460 May 30, 1996.
 - ²⁸Per tu vendosur oliguria
 - ²⁹Rose BD. *Pathophysiology of renal disease*. McGraw-Hill Professional Publishing;
 - ³⁰Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *The Journal of clinical investigation*. 2011 Nov 1;121(11):4210-21.
 - ³¹ 26. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *The Journal of clinical investigation*. 2011 Nov 1;121(11):4210-21.
 - ³² Coleman AJ, Arias M, Carter NW, Rector Jr FC, Seldin DW. The mechanism of salt wastage in chronic renal disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1966 Jul;45(7):1116
 - ³³ Better OS. Impaired fluid and electrolyte balance in hot climates. *Kidney international. Supplement*. 1987 Aug;21
 - ³⁴ Myers BD, Moran SM. Hemodynamically mediated acute renal failure. *New England Journal of Medicine*. 1986 Jan 9;314(2):97-105.
 - ³⁵ Andreucci M, Federico S, Andreucci VE. Edema and acute renal failure. *In Seminars in nephrology* 2001 May 1 (Vol. 21, No. 3, pp. 251-256).

-
- ³⁶Hricik DE, Dunn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced renal failure: causes, consequences, and diagnostic uses. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1990 Dec 1;1(6):845-58.
 - ³⁷Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *Journal of Clinical Investigation*. 1993 May;91(5):2144.
 - ³⁸ Ref:36
 - ³⁹ Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *The Journal of clinical investigation*. 2011 Nov 1;121(11):4210-2
 - ⁴⁰ Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med* 2011; 17:1391.
 - ⁴¹ Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 66:496.
 - ⁴²Chawla LS, Abell L, Mazhari R, Egan M, Kadambi N, Burke HB, Junker C, Seneff MG, Kimmel PL. Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: a pilot study. *Kidney international*. 2005 Nov 30;68(5):2274-80.
 - ⁴³ Sesso R, Roque A, Vicioso B, Stella S. Prognosis of ARF in hospitalized elderly patients. *American journal of kidney diseases*. 2004 Sep 30;44(3):410-9
 - ⁴⁴ 37. Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Oct 1;5(10):1734-44.
 - ⁴⁵ Wardle EN. Acute renal failure and multiorgan failure. *Nephron*. 1994 Jul 1;66(4):380-5.
 - ⁴⁶ Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, Dhondt A, Colardyn F, Lameire N. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *American journal of kidney diseases*. 2004 May 31;43(5):817-24.
 - ⁴⁷Tran DD, Oe PL, de Fijter CW, et al. Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors, and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1079

-
- ⁴⁸Schnermann J, Persson AE, Ågerup B. Tubuloglomerular Feedback NONLINEAR RELATION BETWEEN GLOMERULAR HYDROSTATIC PRESSURE AND LOOP OF HENLE PERFUSION RATE. *Journal of Clinical Investigation*. 1973 Apr;52(4):862.
 - ⁴⁹Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Current pharmaceutical design*. 2005 May 1;11(14):1795-804.
 - ⁵⁰Hricik DE, Dunn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced renal failure: causes, consequences, and diagnostic uses. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1990 Dec 1;1(6):845-58.
 - ⁵¹Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T, et al. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282:F1140.
 - ⁵²Anders HJ, Banas B, Schlöndorff D. Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:854
 - ⁵³ Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118:1657.
 - ⁵⁴ Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Edelstein CL, Schrier RW. Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions. *Kidney international*. 2001 Mar 31;59(3):932-40.
 - ⁵⁵ Molina A, Ubeda M, Escribese MM, García-Bermejo L, Sancho D, de Lema GP, Liaño F, Cabañas C, Sánchez-Madrid F, Mampaso F. Renal ischemia/reperfusion injury: functional tissue preservation by anti-activated $\beta 1$ integrin therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Feb 1;16(2):374-82.
 - ⁵⁶Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease?. *Kidney international*. 2004 Aug 31;66(2):480-5.
 - ⁵⁷ Li L, Huang L, Vergis AL, et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-gamma-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2010; 120:331.
 - ⁵⁸Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney international*. 2004 Aug 31;66(2):486-91.

-
- ⁵⁹Dehnadi A, Cosimi AB, Smith RN, Li X, Alonso JL, Means TK, Arnaut MA. Prophylactic orthosteric inhibition of leukocyte integrin CD11b/CD18 prevents long-term fibrotic kidney failure in cynomolgus monkeys. *Nature Communications*. 2017 Jan 10;8:13899.
 - ⁶⁰Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988; 33:900.
 - ⁶¹Portilla D, Li S, Nagothu KK, et al. Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2006; 69:2194.
 - ⁶²Pérez-Pérez AJ, Pazos B, Sobrado J, et al. Acute renal failure following massive mannitol infusion. *Am J Nephrol* 2002; 22:573.
 - ⁶³Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Jan 1;5(1):4-9.
 - ⁶⁴Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 May 1;2(3):431-9.
 - ⁶⁵Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):104-7.
 - ⁶⁶Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. In *Seminars in nephrology* 2015 Jan 31 (Vol. 35, No. 1, pp. 96-107). WB Saunders.
 - ⁶⁷Tanaka T, Nangaku M. Angiogenesis and hypoxia in the kidney. *Nature Reviews Nephrology*. 2013 Apr 1;9(4):211-22.
 - ⁶⁸Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Critical care*. 2015 Jan 28;19(1):26.
 - ⁶⁹Mårtensson J, Glassford NJ, Jones S, Eastwood GM, Young H, Peck L, Ostland V, Westerman M, Venge P, Bellomo R. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin to hepcidin ratio as a biomarker of acute kidney injury in intensive care unit patients. *Minerva anestesiologica*. 2015 Nov;81(11):1192-200.

-
- ⁷⁰Mårtensson J, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury. In *Acute Kidney Injury-From Diagnosis to Care* 2016 Feb 8 (Vol. 187, pp. 36-46). Karger Publishers.
 - ⁷¹Mårtensson J, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury. In *Acute Kidney Injury-From Diagnosis to Care* 2016 Feb 8 (Vol. 187, pp. 36-46). Karger Publishers.
 - ⁷²Sorokin A. Endothelin signaling and actions in the renal mesangium. In *Endothelin in Renal Physiology and Disease* 2011 Aug 30 (Vol. 172, pp. 50-62). Karger Publishers.
 - ⁷³Mårtensson J, Bellomo R. Are all fluids bad for the kidney?. Current opinion in critical care. 2015 Aug 1;21(4):292-301.
 - ⁷⁴Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of Renal Blood Flow Abnormalities in Septic and Critically Ill Patients Using a Newly Designed Indwelling Thermodilution Renal Vein Catheter. *Chest*. 1990 Jul 31;98(1):170-9.
 - ⁷⁵Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Critical care medicine*. 2012 Jun 1;40(6):1768-76.
 - ⁷⁶Ince C. The central role of renal microcirculatory dysfunction in the pathogenesis of acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2014 Sep 24;127(1-4):124-8. leptosirosis
 - ⁷⁷Zafrani L, Payen D, Azoulay E, Ince C. The microcirculation of the septic kidney. In *Seminars in nephrology* 2015 Jan 31 (Vol. 35, No. 1, pp. 75-84). WB Saunders.
 - ⁷⁸Mårtensson J, Bellomo R. Are all fluids bad for the kidney?. Current opinion in critical care. 2015 Aug 1;21(4):292-301.
 - ⁷⁹Bihari S, Prakash S, Bersten AD. Post resuscitation fluid boluses in severe sepsis or septic shock: prevalence and efficacy (price study). *Shock*. 2013 Jul 1;40(1):28-34.
 - ⁸⁰Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R. Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data. *Critical care*. 2014 Dec 27;18(6):696.

-
- ⁸¹Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery*. 2012 Jul 1;256(1):18-24.
 - ⁸²Ince C. The central role of renal microcirculatory dysfunction in the pathogenesis of acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2014 Sep 24;127(1-4):124-8.
 - ⁸³Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC, Woods CW, Lingappa J, Langkop C, Davis B, Graham DR. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 Jun 15;34(12):1593-9.
 - ⁸⁴Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Sep 17;9(9):e0003898.
 - ⁸⁵Desai S, van Treeck U, Lierz M, Espelage W, Zota L, Czerwinski M, Sadkowska-Todys M, Avdicová M, Reetz J, Luge E, Guerra B. Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Mar 15;48(6):691-7.
 - ⁸⁶Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011 Apr 1;17(4):494-501.
 - ⁸⁷Abela-Ridder B, Bertherat E, Durski K. Global burden of Human Leptospirosis and cross-sectoral interventions for its prevention and control. In: Conference PMA, editor. Prince Mahidol Award Conference 2013.
 - ⁸⁸Goldstein SF, Charon NW. Motility of the spirochete *Leptospira*. *Cytoskeleton*. 1988 Jan 1;9(2):101-10.
 - ⁸⁹ Po aty
 - ⁹⁰Smythe L, Adler B, Hartskeerl RA, Galloway RL, Turenne CY, Levett PN. Classification of *Leptospira* genomospecies 1, 3, 4 and 5 as *Leptospira alstonii* sp. nov., *Leptospira vanthielii* sp. nov., *Leptospira terpstrae* sp. nov. and *Leptospira yanagawae* sp. nov., respectively. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2013 May 1;63(5):1859-62.

-
- ⁹¹ Desai S, van Treeck U, Lierz M, Espelage W, Zota L, Czerwinski M, Sadkowska-Todys M, Avdicová M, Reetz J, Luge E, Guerra B. Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Mar 15;48(6):691-7.
 - ⁹²Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011 Apr 1;17(4):494-501.
 - ⁹³Wardle EN. Acute renal failure and multiorgan failure. *Nephron*. 1994 Jul 1;66(4):380-5.
 - ⁹⁴ Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, Dhondt A, Colardyn F, Lameire N. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *American journal of kidney diseases*. 2004 May 31;43(5):817-24.
 - ⁹⁵ Schnermann J, Persson AE, Ågerup B. Tubuloglomerular Feedback NONLINEAR RELATION BETWEEN GLOMERULAR HYDROSTATIC PRESSURE AND LOOP OF HENLE PERFUSION RATE. *Journal of Clinical Investigation*. 1973 Apr;52(4):86
 - ⁹⁶Andrade L, Rodrigues AC, Sanches TR, Souza RB, Seguro AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007 Feb 1;292(2):F586-92.
 - ⁹⁷Yang CW, Hung CC, Wu MS, Tian YC, Chang CT, Pan MJ, Vandewalle A. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney international*. 2006 Mar 1;69(5):815-22.
 - ⁹⁸Durmaz Cetin B, Harmankaya O, Hasman H, Gunduz A, Oktar M, Seber E. Acute renal failure: a common manifestation of leptospirosis. *Renal failure*. 2004 Jan 1;26(6):655-61
 - ⁹⁹ 98. Brito TD, Freymüller E, Hoshino S, Penna DO. Pathology of the kidney and liver in the experimental leptospirosis of the guinea-pig. *Virchows Archiv*. 1966 Mar 1;341(1):64-78.

-
- ¹⁰⁰ Arean VM. Studies on the pathogenesis of leptospirosis. II. A clinicopathologic evaluation of hepatic and renal function in experimental leptospiral infections. *Laboratory Investigation*. 1962 Apr 1;11:273-88.
 - ¹⁰¹ Araujo ER, Seguro AC, Spichler A, Magaldi AJ, Volpini RA, De Brito T. Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows Archiv*. 2010 Apr 1;456(4):367-75.
 - ¹⁰² Andrade L, Rodrigues AC, Sanches TR, Souza RB, Seguro AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007 Feb 1;292(2):F586-92.
 - ¹⁰³ Po aty.
 - ¹⁰⁴ Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron*. 1990;55(2):146-51.
 - ¹⁰⁵ Andrade L, Rodrigues AC, Sanches TR, Souza RB, Seguro AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007 Feb 1;292(2):F586-92.
 - ¹⁰⁶ Cesar KR, Romero EC, de Bragança AC, Blanco RM, Abreu PA, Magaldi AJ. Renal involvement in leptospirosis: the effect of glycolipoprotein on renal water absorption. *PLoS One*. 2012 Jun 6;7(6):e37625
 - ¹⁰⁷ Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Veterinary microbiology*. 2010 Jan 27;140(3):287-96.
 - ¹⁰⁸ Daher ED, Abreu KL, Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2010 Dec;32(4):408-15.
 - ¹⁰⁹ Yang CW, Hung CC, Wu MS, Tian YC, Chang CT, Pan MJ, Vandewalle A. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney international*. 2006 Mar 1;69(5):815-22.
 - ¹¹⁰ Yang CW, Hung CC, Wu MS, Tian YC, Chang CT, Pan MJ, Vandewalle A. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney international*. 2006 Mar 1;69(5):815-22.

-
- ¹¹¹Lin CL, Wu MS, Yang CW, Huang CC. Leptospirosis associated with hypokalaemia and thick ascending limb dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999 Jan 1;14(1):193-5.
 - ¹¹²Lin CL, Wu MS, Yang CW, Huang CC. Leptospirosis associated with hypokalaemia and thick ascending limb dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999 Jan 1;14(1):193-5.
 - ¹¹³Coratelli P, Passavanti G. Pathophysiology of renal failure in obstructive jaundice. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 61-5.dhe Sitprija V, Kashemsant U, Sriratanaban A, Arthachinta S, Poshyachinda V. Renal function in obstructive jaundice in man: cholangiocarcinoma model. *Kidney Int* 1990; 38: 948-55)
 - ¹¹⁴Pflueger A, Croatt AJ, Peterson TE, Smith LA, d'Uscio LV, Katusic ZS, Nath KA. The hyperbilirubinemic Gunn rat is resistant to the pressor effects of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F552-8. 21. Cioffi EG, Demueles JE, Kahng KU, Eait RB. Renal vascular reactivity in jaundice. *Surgery* 1986; 100: 356-62.
 - ¹¹⁵Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Moreno JA. Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2015 Oct 20;40(5):520-32.
 - ¹¹⁶Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chennebault JM, Cottin J, Fanello S, Pichard E. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *Journal of Infection*. 2008 Sep 30;57(3):171-8.
 - ¹¹⁷Schreier S, DOUNGHAWEE G, CHADSUTHI S, TRIAMPO D, TRIAMPO W. Leptospirosis: current situation and trends of specific laboratory tests. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:263–280
 - ¹¹⁸Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999–2005). *Acta Tropica*. 2008 Sep 30;107(3):255-8.
 - ¹¹⁹Berman SJ, Tsai CC, Holmes K, Fresh JW, Watten RH. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam: a study in 150 patients. *Annals of Internal Medicine*. 1973 Aug 1;79(2):167-73.
 - ¹²⁰Durmaz Cetin B, Harmankaya O, Hasman H, Gunduz A, Oktar M, Seber E. Acute renal failure: a common manifestation of leptospirosis. *Renal failure*. 2004 Jan 1;26(6):655-61.

-
- ¹²¹ Po aty
 - ¹²²Segura ER, Ganoza CA, Campos K, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis* 2005; 40:343.
 - ¹²³ Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997; 25:720.
 - ¹²⁴ Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:447
 - ¹²⁵Daher ED, Abreu KL, Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2010 Dec;32(4):408-15.
 - ¹²⁶ Durmaz Cetin B, Harmankaya O, Hasman H, Gunduz A, Oktar M, Seber E. Acute renal failure: a common manifestation of leptospirosis. *Renal failure*. 2004 Jan 1;26(6):655-61.
 - ¹²⁷Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron*. 1990;55(2):146-51.
 - ¹²⁸Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, Céspedes MJ, Matthias MA, Swancutt MA, Linán RL, Gotuzzo E. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clinical infectious diseases*. 2005 Feb 1;40(3):343-51
 - ¹²⁹Shah K, Amonkar GP, Kamat RN, Deshpande JR. Cardiac findings in leptospirosis. *Journal of clinical pathology*. 2010 Feb 1;63(2):119-23.
 - ¹³⁰Cosgriff TM, Lewis RM. Mechanism of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S72.
 - ¹³¹ Muranyi w, Bahr U, Zeier M, vander Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3669
 - ¹³² 137. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier Health Sciences; 2014 Sep 2.
 - ¹³³Rista Elvana, et al., *Virology* 5 (Suppl. 1) (2016),
 - ¹³⁴Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens, and practice*. Churchill Livingstone; 2006.

-
- ¹³⁵ Cosgriff TM, Lewis RM. Mechanism of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S72
 - ¹³⁶ Papadimitriou M. Hantavirus nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:887
 - ¹³⁷ Paakkala A, Mustonen J, Viander M, Huhtala H, Pasternack A. Complement activation in nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Clinical nephrology*. 2000 Jun;53(6):424-31.
 - ¹³⁸ Sane J, Laine O, Mäkelä S, Paakkala A, Jarva H, Mustonen J, Vapalahti O, Meri S, Vaheri A. Complement activation in Puumala hantavirus infection correlates with disease severity. *Annals of medicine*. 2012 Aug 1;44(5):468-75
 - ¹³⁹ Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Acker B, Brückner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *The Journal of Immunology*. 2010 Nov 1;185(9):5628-36.
 - ¹⁴⁰ Cosgriff TM, Lewis RM. Mechanism of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S72.
 - ¹⁴¹ Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheri A, Holthöfer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clinical immunology and immunopathology*. 1996 Jan 1;78(1):47-55.
 - ¹⁴² Mäkelä S, Mustonen J, Ala-Houhala I, Hurme M, Koivisto AM, Vaheri A, Pasternack A. Urinary excretion of interleukin-6 correlates with proteinuria in acute Puumala hantavirus-induced nephritis. *American journal of kidney diseases*. 2004 May 31;43(5):809-16.
 - ¹⁴³ Outinen TK, Mäkelä S, Huttunen R, Mäenpää N, Libraty D, Vaheri A, Mustonen J, Aittoniemi J. Urine soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels correlate with proteinuria in Puumala hantavirus infection. *Journal of internal medicine*. 2014 Oct 1;276(4):387-95.
 - ¹⁴⁴ Outinen TK, Tervo L, Mäkelä S, Huttunen R, Mäenpää N, Huhtala H, Vaheri A, Mustonen J, Aittoniemi J. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor associate with the clinical severity of acute Puumala hantavirus infection. *PloS one*. 2013 Aug 21;8(8):e71335.
 - ¹⁴⁵ Libraty DH, Mäkelä S, Vlk J, Hurme M, Vaheri A, Ennis FA, Mustonen J. The degree of leukocytosis and urine GATA-3 mRNA levels are risk factors

for severe acute kidney injury in Puumala virus nephropathia epidemica. *PloS one*. 2012 Apr 16;7(4):e35402.

- ¹⁴⁶Mäkelä S, Mustonen J, Ala-Houhala I, Hurme M, Partanen J, Vapalahti O, Vaheiri A, Pasternack A. Human Leukocyte Antigen–B8-DR3 Is a More Important Risk Factor for Severe Puumala Hantavirus Infection than the Tumor Necrosis Factor– α (– 308) G/A Polymorphism. *Journal of Infectious Diseases*. 2002 Sep 15;186(6):843-6.
- ¹⁴⁷ Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä K, Vapalahti O, Pasternack A, Vaheiri A. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney international*. 1996 Jan 1;49(1):217-21.
- ¹⁴⁸ Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Kanerva M, Pietila K, Vapalahti O, Pasternack A, Vaheiri A. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scandinavian journal of immunology*. 1998 Mar 1;47(3):277-9
- ¹⁴⁹ Settergren B. Nephropathia epidemica (hemorrhagic fever with renal syndrome) in Scandinavia. *Review of Infectious Diseases*. 1991 Jul 1;13(4):736-44.
- ¹⁵⁰ Huttunen NP, Mäkelä S, Pokka T, Mustonen J, Uhari M. Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathia epidemica in paediatric and adult patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011 Jul 1;43(6-7):405-10.
- ¹⁵¹ Laine O, Joutsu-Korhonen L, Mäkelä S, Mikkelsen J, Pessi T, Tuomisto S, Huhtala H, Libraty D, Vaheiri A, Karhunen P, Mustonen J. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection. *Thrombosis research*. 2012 May 31;129(5):611-5.
- ¹⁵² Koskela S, Laine O, Mäkelä S, Pessi T, Tuomisto S, Huhtala H, Karhunen PJ, Pörsti I, Mustonen J. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection. *PloS one*. 2015 Nov 11;10(11): e0142872
- ¹⁵³ Heiske A, Anheier B, Pilaski J, Klenk HD, Gröne HJ, Feldmann H. Polymerase chain reaction detection of Puumala virus RNA in formaldehyde-fixed biopsy material. *Kidney international*. 1999 May 31;55(5):2062-9.

-
- ¹⁵⁴Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, Pasternack A. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clinical nephrology*. 1994 Mar;41(3):121-6.
 - ¹⁵⁵Gnemmi V, Verine J, Vrigneaud L, Glowacki F, Ratsimbazafy A, Copin MC, Dewilde A, Buob D. Microvascular inflammation and acute tubular necrosis are major histologic features of hantavirus nephropathy. *Human pathology*. 2015 Jun 30;46(6):827-35
 - ¹⁵⁶Krautkrämer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney international*. 2013 Jan 1;83(1):23-7.
 - ¹⁵⁷ Krautkrämer E, Grouls S, Stein N, Reiser J, Zeier M. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts. *Journal of virology*. 2011 Oct 1;85(19):9811-23.
 - ¹⁵⁸Boehlke C, Hartleben B, Huber TB, Hopfer H, Walz G, Neumann-Haefelin E. Hantavirus infection with severe proteinuria and podocyte foot-process effacement. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Sep 30;64(3):452-6.
 - ¹⁵⁹Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier Health Sciences; 2014 Sep 2.
 - ¹⁶⁰ Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, Pasternack A. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clinical nephrology*. 1994 Mar;41(3):121-6.
 - ¹⁶¹ Grcevska L, Polenaković M, Oncevski A, Zografski D, Gligić A. Different pathohistological presentations of acute renal involvement in Hantaan virus infection: report of two cases. *Clinical nephrology*. 1990 Nov;34(5):197-201.
 - ¹⁶² Ferluga D, Vizjak A. Hantavirus nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Sep 1;19(9):1653-8.
 - ¹⁶³Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2016;
 - ¹⁶⁴van Ypersele DS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Europe. *Kidney international*. Supplement. 1991 Dec;35:S80-3.

-
- ¹⁶⁵ Takeuchi T, Yamamoto T, Itoh M, Tsukada K, Yasue N, Lee HW. Clinical studies on hemorrhagic fever with renal syndrome found in Nagoya City University Medical School. *Kidney International Supplement*. 1991 Dec 2(35).
 - ¹⁶⁶ Modified from Sheedy JA, Froeb HF, Batson HA, et al: The clinical course epidemic fever. *Am J Med*. 1954; 16:619-628.)
 - ¹⁶⁷ van Ypersele DS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Europe. *Kidney international. Supplement*. 1991 Dec;35: S80-3.
 - ¹⁶⁸ Takeuchi T, Yamamoto T, Itoh M, Tsukada K, Yasue N, Lee HW. Clinical studies on hemorrhagic fever with renal syndrome found in Nagoya City University Medical School. *Kidney International Supplement*. 1991 Dec 2(35).
 - ¹⁶⁹ Puca E, Pilaca A, Pipero P, Bino S, Kote M, Rogozi E, Puca E, Kraja D. Hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by orchitis. *Virologica Sinica*. 2011 Aug 1;26(4):285-8.
 - ¹⁷⁰ Puca E, Pilaca A, Pipero P, Kraja D, Puca EY. Hemorrhagic fever with renal syndrome associated with acute pancreatitis. *Virologica Sinica*. 2012 Jun 1;27(3):214-7.
 - ¹⁷¹ Wang M, Wang J, Wang T, Li J, Hui L, Ha X. Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with Hantaan virus infections. *PLoS One*. 2013 Jan 2;8(1):e53236.
 - ¹⁷² Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaheri A, Holthöfer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clinical immunology and immunopathology*. 1996 Jan 1;78(1):47-55.
 - ¹⁷³ Krautkrämer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney international*. 2013 Jan 1;83(1):23-7.
 - ¹⁷⁴ C.F. Fulhorst, F.T. Koster, D.A. Enria, C.J. Peters, in: R.L. Guerrant, D.H. Walker, P.R. Weller (Eds.), *Tropical Infectious Diseases Principles, Pathogens and Practice*, 3rd edition, Elsevier, Edinburgh, 2011, pp. 470–480.
 - ¹⁷⁵ *Tropical Infectious Diseases – Principles, Pathogenus and Practice*. 3rd edition. Edinburgh: Elsevier; 2011, pp.

-
- ¹⁷⁶Daher ED, Abreu KL, Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2010 Dec;32(4):408-15.
 - ¹⁷⁷Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, 2007. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive care Med* 33:409-413.
 - ¹⁷⁸ Mehta, Ravindra L., et al. "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury." *Critical care* 11.2 (2007): R31
 - ¹⁷⁹Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. *Internal medicine journal*. 2013 Mar 1;43(3):223-6.
 - ¹⁸⁰Daher EF, Silva Jr GB, Karbage NN, Carvalho Jr PC, Kataoka RS, Silva EC, Magalhães MM, Mota RM, Araújo SM, Gutierrez-Adrianzen OA, Libório AB. Predictors of oliguric acute kidney injury in leptospirosis. *Nephron Clinical Practice*. 2009 Apr 3;112(1):c25-30.
 - ¹⁸¹ P Daher EF, Silva Jr GB, Karbage NN, Carvalho Jr PC, Kataoka RS, Silva EC, Magalhães MM, Mota RM, Araújo SM, Gutierrez-Adrianzen OA, Libório AB. Predictors of oliguric acute kidney injury in leptospirosis. *Nephron Clinical Practice*. 2009 Apr 3;112(1):c25-30.
 - ¹⁸² Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clinical infectious Diseases*. 1997 Sep 1;25(3):720-4.
 - ¹⁸³ Ko AI, Reis G, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD, Riley LW and the Salvador Leptospirosis Study Group. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet* 1999;354:820-5.
 - ¹⁸⁴ Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Jul 1;2(4):739-44.
 - ¹⁸⁵Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jan 31;346(5):305-10.
 - ¹⁸⁶Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Sep 17;9(9):e0003898.
