

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOSMKI I DIPLOMSKI STUDIJ
VETERINARSKA MEDICINA

DIPLOMSKI RAD

David Mihaljević

Vrućica nepoznatog uzroka u pasa

Zagreb, 2024.

David Mihaljević

Klinika za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u Zagrebu

Predstojnica: izv. prof. dr. sc. Iva Šmit

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Damjan Gračner
2. dr. sc. Gabrijela Jurkić Krsteska
3. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić
4. dr. sc. Ivan Butković (zamjena)

Rad sadržava 55 stranica, 1 sliku, 10 tablica, 38 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Prvenstveno želim izraziti veliku zahvalnost svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Mirni Brkljačić, na nesebičnom dijeljenju znanja, strpljenju, podršci i savjetima tijekom cijelog procesa izrade ovog diplomskog rada. Vaša stručnost i savjeti bili su od neizmjerne važnosti, a Vaše razumijevanje, podrška i ažurnost pomogli su mi da pisanje ovog rada protekne s lakoćom. Zahvaljujem prof. dr. sc. Damjanu Gračneru na pruženoj prilici i prihvaćanju na Kliniku za unutarnje bolesti kao volontera. Također, hvala svim profesorima, doktorima i volonterima Klinike koji su me uveli u svijet veterine i potaknuli moju ljubav prema ovoj profesiji. Veliku zahvalnost dugujem svojoj obitelji, koja mi je pružila podršku, ljubav i motivaciju tijekom cijelog mog obrazovanja. Hvala vam što ste me uvijek podržavali i vjerovali u mene! Također, želim se zahvaliti svojim prijateljima, koji su me inspirirali, motivirali, zabavljali i pružali mi podršku u trenucima kada je to bilo najpotrebnije. Hvala vam što ste uvijek bili uz mene, dijeleći sa mnom sve dobre i loše trenutke tijekom obrazovanja. Svi naši zajednički trenuci u ovih 6 godina stvorili su uspomene koje ću zauvijek nositi sa sobom.

POPIS PRILOGA

Popis slika

Slika 1. Patogeneza vrućice

Popis tablica

Tablica 1. Organski sustavi i njihove potencijalne abnormalnosti koje se mogu uočiti tijekom kliničkog pregleda pacijenta s vrućicom

Tablica 2. Hematološke promjene u pasa s vrućicom nepoznatog uzroka

Tablica 3. Informacije koje se mogu dobiti iz različitih dijagnostičkih testova pri dijagnostici pasa s FUO-om

Tablica 4. Pregled dosadašnjih istraživanja uzroka vrućice nepoznatog uzroka

Tablica 5. Primjeri bolesti u kojima je vrućica važan klinički znak

Tablica 6. Pregled infektivnih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa

Tablica 7. Prikaz upalnih i imunosno posredovanih bolesti koje mogu uzrokovati vrućicu nepoznatog uzroka

Tablica 8. Pregled imunosno posredovanih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa

Tablica 9. Pregled neoplastičnih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa

Tablica 10. Pregled kongenitalnih i ostalih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa

KRATICE

AVP – Arginin vazopresin

CSF – engl. *Cerebrospinal Fluid*, cerebrospinalna tekućina

CRP - C-reaktivni protein

CT – engl. *Computed Tomography*, kompjuterizirana tomografija

DIK – Diseminirana intravaskularna koagulopatija

FSF – engl. *Familial Shar-Pei Fever*, obiteljska vrućica shar-peia

FNA – engl. *Fine Needle Aspiration*, aspiracija tankom iglom

GME – engl. *Granulomatous Meningoencephalitis*, granulomatozni meningoencefalitis

IMHA – engl. *Immune-Mediated Haemolytic Anaemia*, imunosno posredovana hemolitička anemija

IMPA – engl. *Immune-Mediated Polyarthritis*, imunosno posredovani poliartritis

IMS - Infekcija mokraćnog sustava

IL - Interleukin

KKS - Kompletna krvna slika

LPS - Lipopolisaharid

MIP-1 β – engl. *Macrophage Inflammatory Protein-1 β* ,

MPD – engl. *Myeloproliferative Disorder*, mijeloproliferativna bolest

MRI – engl. *Magnetic Resonance Imaging*, magnetska rezonanca

NK Cell – engl. *Natural Killer Cell*, prirodno ubilačke stanice

NSPUL – Nesteroidni protuupalni lijek

OVLT - *Organum Vasculosum Laminae Terminalis*

PCR – engl. *Polymerase Chain Reaction*, lančana reakcija polimerazom

PGE2 - Prostaglandin E2

POA – engl. *Preoptic Area*, preoptičko područje

PSA – Portosistemska anastomoza

RMSF – engl. *Rocky Mountain Spotted Fever*

SRMA – engl. *Steroid Responsive Meningitis Arteritis*, meningitis-arteritis koji reagira na steroide

SLE – engl. *Systemic Lupus Erythematosus*, sistemski eritemski lupus

SŽS - Središnji živčani sustav

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	3
2.1. Tjelesna temperatura	3
2.2. Termoregulacija	3
2.2.1. Termoreceptori	4
2.2.2. Termoregulacijski centar i njegovi mehanizmi	4
2.2.3. Hipertermija i vrućica.....	5
2.3. Fiziologija vrućice.....	6
2.4. Vrućica nepoznatog uzroka.....	8
2.4.1. Opis životinje	9
2.4.2. Anamneza.....	10
2.4.3. Klinički pregled.....	11
2.4.4. Dijagnostika	16
2.4.5. Etiologija (uzroci)	23
2.4.6. Liječenje	35
2.4.7. Zastupljenost pasmina	40
2.4.8. Ishod bolesti	41
3. ZAKLJUČCI	43
4. LITERATURA	44
5. SAŽETAK	47
6. SUMMARY	48
7. ŽIVOTOPIS	49

1. UVOD

Vrućica predstavlja veliki dijagnostički izazov u humanoj i veterinarskoj medicini. Može biti uzrokovana s više od 200 bolesti kod ljudi, a identifikacija njenog uzroka zahtijeva racionalan dijagnostički plan (CHERVIER i sur., 2012.). Otkrivanje uzroka vrućice predstavlja izazov, a ukoliko se uzrok ne otkrije, takvu vrućicu nazivamo vrućica nepoznatog uzroka (engl. *Fever of Unknown Origin*, FUO). Vrućica nepoznatog uzroka u veterinarskoj medicini još uvijek nema preciznu definiciju pa se često subjektivno koristi. TASKER i RAMSEY (2024.) navode da se FUO u pasa definira kao tjelesna temperatura iznad 39,2 °C koja traje najmanje tri tjedna, bez očitog uzroka nakon najmanje tri posjeta veterinaru ili tri dana hospitalizacije, uz provedenu obradu koja uključuje osnovnu anamnezu, klinički pregled i osnovne dijagnostičke testove (kompletna krvna slika, biokemijska analiza krvnog seruma i analiza urina).

Neki stručnjaci definiraju FUO kao povišenu tjelesnu temperaturu koja se ne spušta ni nakon 5 do 10 dana empirijske terapije antibioticima. Zbog problema u definiranju FUO-a, često se raspravlja treba li taj termin odvojiti od općeg pojma vrućice, jer većina pasa kojima se dijagnosticira FUO na kraju ipak dobije neku drugu dijagnozu, stoga neki smatraju da se dijagnozu FUO-a treba davati isključivo slučajevima kojima se i nakon opsežne dijagnostike ne sazna uzrok vrućice (BRKLJAČIĆ i sur., 2020.; TASKER i RAMSEY, 2024.).

Uzroci FUO-a su raznoliki, a prema NELSON i sur. (2014.) mogu se kategorizirati u pet osnovnih kategorija kako slijedi: 1) infekcije, 2) imunosno posredovane bolesti, 3) neoplazije, 4) upale i 5) drugi uzroci. Kod pasa su najznačajniji imunosno posredovani, infektivni i neoplastični uzroci (TASKER i RAMSEY, 2024.). Kliničarima je od posebnog značaja pravilno dijagnosticiranje FUO-a, no prvenstveno je važno razlikovati je li povišena tjelesna temperatura zapravo vrućica ili hipertermija. Prema NELSON i sur., (2014.), pristup dijagnosticiranju FUO-a podijeljen je u tri koraka: 1) temeljita anamneza i klinički pregled, 2) dodatne neinvazivne i invazivne dijagnostičke pretrage, te 3) empirijski pokušaj liječenja ukoliko se u prva dva koraka ne otkrije uzrok vrućice.

Detaljna dijagnostika FUO-a bitna je jer se prognoza i liječenje, ovisno o uzroku, itekako razlikuju. Obzirom na broj i različitost bolesti koje mogu uzrokovati vrućicu nepoznatog uzroka, važno je napomenuti da je FUO u humanoj medicini češće atipična manifestacija uobičajene bolesti, a ne sama po sebi neuobičajena bolest (TOLIA i SMITH, 2007.). Cilj ovog rada je pregledom prijašnjih znanstvenih radova i stručne literature detaljno proučiti, opisati i kritički razmotriti patofiziologiju nastanka vrućice te etiologiju, dijagnostičke

i terapijske postupke kao i pristup te prognozu FUO-a kod pasa. Važno je staviti naglasak na značajnost ove bolesti jer dugotrajno povišena tjelesna temperatura može uzrokovati stanična, lokalna, organska i sistemska oštećenja koja pacijenta dovode u rizik za kratkotrajne ili dugotrajne disfunkcije, a u nekim slučajevima i smrt (WALTER i sur., 2016.). Veterinarima je bitno dobro poznavanje kompleksnosti ove bolesti kako bi vlasnicima mogli objasniti razloge trajanja dijagnostičkog i terapijskog procesa FUO-a.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. Tjelesna temperatura

Tjelesna temperatura nije ravnomjerno raspoređena po cijelom tijelu. U kontekstu termoregulacije očuvanja i odavanja topline, tijelo se sastoji od dva termalna segmenta: unutarnje "jezgre" i vanjske "ljuske". Jezgra obuhvaća organe u grudnoj i trbušnoj šupljini, središnji živčani sustav i dijelove udova. Temperatura jezgre je gotovo konstantna i održava se unutar uskog raspona. Iako se proizvodnja topline razlikuje između organa, kardiovaskularni sustav osigurava učinkovitu raspodjelu topline, čime se održava ravnomjerna unutarnja temperatura. Kod životinja se vanjska ljuska, odnosno periferija, sastoji prvenstveno od kože i potkožnog masnog tkiva. Dok je temperatura jezgre precizno regulirana radi održavanja homeostaze, temperatura periferije znatno varira (SJAASTAD i sur., 2010.).

U sisavaca, fiziološka središnja temperatura tijela kreće se u rasponu od 36,5-39,5°C. Kod pasa se ona kreće u rasponu od 37,5 do 39,2 °C, a samu sposobnost održavanja temperature dostižu sa 6 tjedana starosti, neovisno o veličini pasmine (PICCIONE i sur., 2009.). Bitno je napomenuti da je navedena temperatura rektalno izmjerena, a iznimno se može mjeriti temperatura ušnog kanala. Međutim prema istraživanju SMITH i sur., (2023.), temperature uške su niže od rektalnih temperatura kod pasa, stoga takvo mjerenje nije prihvatljiva metoda mjerenja temperature, pogotovo u hitnih pacijenata.

2.2. Termoregulacija

Unutarnja temperatura tijela prvenstveno je regulirana putem refleksa. Poput drugih regulacijskih sustava koji djeluju na taj način, termoregulacijski sustav sastoji se od osjetne (senzorne) komponente, integracijskog centra (termoregulacijski centar) i motoričke komponente. Osjetna komponenta sastoji se od neurona koji na slobodnim živčanim završecima imaju receptore osjetljive na temperaturu. Takvi živčani završeci, nazvani termoreceptori, prisutni su u koži i središtu tijela (SJAASTAD i sur., 2010.). Termoregulacija se temelji na višestrukim signalima iz gotovo svih vrsta tkiva, a obrada termoregulacijske informacije odvija u tri faze: aferentni termalni osjet, središnja regulacija i eferentni odgovori (KURZ, 2008.). Osjetni (termoreceptivni) neuroni neprestano nadziru temperaturu tih područja te prosljeđuju informacije do termoregulacijskog centra. Termoregulacijski centar smješten je u hipotalamusu. Taj centar uspoređuje podatke koje prima s unutarnjom referentnom vrijednosti ili točkom podešenosti temperature, te "određuje" je li tijelo previše toplo, prehladno ili ima

odgovarajuću temperaturu. Motorička komponenta sastoji se od neurona koji šalju zapovjedne signale za regulaciju proizvodnje ili gubitka topline (SJAASTAD i sur., 2010.).

2.2.1. Termoreceptori

2.2.1.1. Termoreceptori u koži (periferni termoreceptori)

Koža ima dvije vrste termoreceptora, jedna vrsta reagira na niske temperature (receptori za hladno), a druga vrsta reagira na visoke temperature (receptori za toplo). Osjetna živčana vlakna koja provode informacije s receptora nazivamo hladna vlakna i topla vlakna. Hladna vlakna puno su brojnija od toplih vlakana (SJAASTAD i sur., 2010.). Hladni signali prolaze kroz A - delta vlakna, dok signale receptora za toplinu prenose C vlakna. Termalni podražaji se spajaju na mnogim razinama unutar leđne moždine i središnjeg živčanog sustava, na kraju dolazeći do hipotalamusa koji je glavni centar termoregulacije (KURZ, 2008.). Aktivnost perifernih termoreceptora izaziva svjesni osjet temperature (SJAASTAD i sur., 2010.).

2.2.1.2. Termoreceptori u središtu tijela (centralni termoreceptori)

Termoregulacijski mehanizmi usmjereni su na održavanje stabilne unutarnje temperature. Zbog toga su termoreceptori prisutni i u središtu tijela. Smješteni u hipotalamusu, leđnoj moždini, organima trbušne šupljine, tkivima nosa i usta te velikim venama, ovi termoreceptori imaju živčana vlakna koja se protežu do termoregulacijskog centra. Termoreceptori u hipotalamusu izuzetno su osjetljivi i mijenjaju frekvenciju svojih impulsa kao odgovor na promjene temperature manje od 0,1 °C. Za razliku od perifernih termoreceptora, centralni ne izazivaju svjestan osjet temperature (SJAASTAD i sur., 2010.).

2.2.2. Termoregulacijski centar i njegovi mehanizmi

Termoregulacijski centar sastoji se od grupa neurona smještenih u različitim područjima unutar hipotalamusa. Centar za gubljenje topline nalazi se u prednjem dijelu. Aktivacija tog područja izaziva širenje krvnih žila u koži, dahtanje i znojenje. Stražnji dio hipotalamusa sadrži centar za proizvodnju topline. Aktivacija tog područja pobuđuje perifernu vazokonstrikciju, drhtanje i uspravljanje dlaka. Znojenje i aktivna vazodilatacija kože glavne su autonomne obrane protiv topline (SJAASTAD i sur., 2010.).

Znojenju posreduju postganglijska, kolinergična živčana vlakna koja završavaju na neravnomjerno raspoređenim žlijezdama. Znoj je filtrat plazme čiji sastav ovisi o brzini znojenja, statusu hidratacije i nizu drugih faktora (KURZ, 2008.). Prema LAMON (2023.),

znojenje kao sustav hlađenja psi imaju pretežito na svojim šapama, gdje imaju merokrine znojne žlijezde.

Ukupni protok krvi u koži digitalnog područja podijeljen je na nutritivne (kapilarne) i termoregulacijske (arteriovenske šantove) komponente. Arteriovenski šantovi su anatomski i funkcionalno različiti od kapilara koje opskrbljuju kožu nutritivnom krvlju, stoga vazokonstrikcija šantova ne ugrožava nutritivne potrebe perifernih tkiva. Protok krvi kroz arteriovenske šantove obično je ili "uključen" ili "isključen". Tijekom toplinskog stresa, protok može biti 100 puta veći od onog potrebnog za opskrbu nutritivnih potreba kože (KURZ, 2008.). Kao što je ranije spomenuto, šape su glavno mjesto znojenja zbog merokrinih žlijezda na bezdlačnim područjima. Osim toga, šape sadrže arteriovenske anastomoze i imaju veliki omjer površine i volumena, što ih čini idealnima za brzu izmjenu topline s okolinom (ROMANOVSKY, 2018.).

Dahtanje je treći najučestaliji mehanizam spuštanja tjelesne temperature. Tijekom dahtanja pod teškim toplinskim stresom, ventilacija se odvija kroz usta i nos. Osim toga, termoregulacijski mehanizmi kontroliraju i količinu salivacije i protok krvi u jeziku. SHARP i sur. (1969.) pokazali su da je proizvodnja sline izravno proporcionalna temperaturi hipotalamusa, što ukazuje na salivaciju kao termoregulacijski odgovor. Povećana salivacija povećava vlažnost sluznica, čime se pospješuje evaporacija i hlađenje. Uz to, dokazano je da se protok krvi u jeziku dramatično povećava tijekom umjerenog toplinskog stresa (GOLDBERG i sur., 1981.).

2.2.3. Hipertermija i vrućica

Veterinarima je ključno razlikovati vrućicu od hipertermije, budući da svako stanje zahtijeva različiti kako dijagnostički tako i terapijski pristup.

Vrućica je definirana kao porast tjelesne temperature veći od normalne dnevne varijacije, odnosno gornje granice fiziološkog raspona. Pod utjecajem citokina koji su mali regulatorni proteini koje određene stanice luče tijekom upalnih i imunoloških odgovora na infekciju, hipotalamus povećava tjelesnu temperaturu (BEARD i DAY, 2008.). Suprotno navedenom, hipertermija se javlja kada termoregulacijski mehanizmi budu nadvladani prekomjernom metaboličkom proizvodnjom topline, prekomjernom toplinom iz okoliša ili oslabljenim odavanjem topline. U hipertermičnim stanjima, „zadana temperaturna točka“ od strane hipotalamusa je normalna, ali periferni mehanizmi nisu u stanju održati tjelesnu

temperaturu koja odgovara zadanoj točki (DESFORGES i SIMON, 1993.). Za razliku od vrućice, hipertermija ne reagira na antipiretike (BEARD i DAY, 2008.).

Kod hipertermije se povećava protok krvi kroz kožu kako bi se poboljšao gubitak topline, a znojenje se javlja radi evaporacijskog gubitka topline. Suprotno tome, tijekom faze porasta temperature kod vrućice, smanjen je protok krvi kroz kožu, ne dolazi do znojenja, već do drhtanja kako bi se povećala metabolička proizvodnja topline (ROTH i sur., 2009.).

2.3. Fiziologija vrućice

Vrućica označava porast tjelesne temperature do kojeg dolazi kada se točka podešenosti temperature u hipotalamusu pomakne na višu vrijednost od normalne. Termoregulacijski centar tada protumači normalnu tjelesnu temperaturu kao prenisku, što pokreće mehanizme očuvanja topline. Ovi mehanizmi uključuju vazokonstrikciju krvnih žila kože, nakostriješenost dlake i drhtanje mišića (SJAASTAD i sur., 2010.). Tvari koje izazivaju vrućicu nazivaju se pirogeni i mogu biti egzogenog porijekla, poput patogena, bakterijskih toksina ili antigen/antitijelo kompleksa, ili endogenog porijekla, poput interleukina i interferona (BROOM, 2007.). Pirogeni aktiviraju preoptičku jezgru hipotalamusa, podižući zadanu temperaturnu točku hipotalamusa, stvaranjem topline putem kontrakcije mišića i drhtanje te očuvanjem topline putem vazokonstrikcije, a smisao svega toga je pojačavanje sposobnosti organizma u eliminaciji štetnog agensa (NELSON i COUTO, 2014.).

Najčešći uzrok vrućice je infekcija. Infekcija, ako se ne kontrolira, rezultirat će lokaliziranom nekrozom tkiva ili oštećenjem stanica kako se mikroorganizmi množe. Upalni medijatori poput histamina, kinina, prostaglandina, leukotriena i interleukina oslobađaju se na mjestu zahvaćenog područja iz oštećenih stanica. Ovi upalni medijatori pomažu privući leukocite. Prvi leukociti koji dolaze na mjesto prisutnosti mikroorganizama su makrofagi koji fagocitiraju patogen i potiču oslobađanje raznih citokina kako bi nastavili i pojačali imunološki odgovor (BROOM, 2007.).

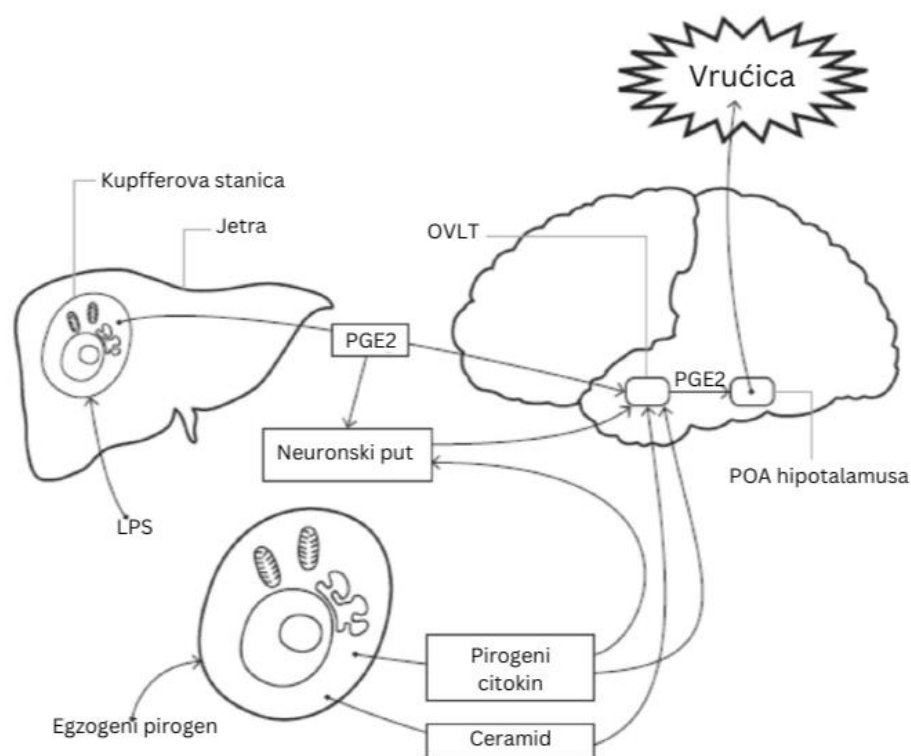
Osim mikrobne infekcije, i drugi uzroci vrućice poput one hormonski ili pak tumorski inducirane ili vrućice nakon traume glave, baziraju se na proizvodnji citokina, odnosno pirogena (WALTER i sur., 2016.).

Postoje dvije vrste citokina odgovorne za nastanak vrućice. Endogeni pirogeni su citokini koji potiču vrućicu i uključuju interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, makrofag-inflamatorni protein-1 β (MIP-1 β) i interferon- γ . Druga vrsta citokina su endogeni antipiretici, koji ograničavaju jačinu i trajanje vrućice i uključuju tvari poput IL-10, arginin vazopresina (AVP), α -melanocit-stimulirajućeg hormona (α -MSH) i glukokortikoida. Iako AVP, α -MSH i

glukokortikoidi nisu pravi citokini, oni ipak posjeduju endogene antipiretičke osobine. Druge tvari, kao što je tumorski faktor nekroze α (TNF- α), pokazuje i pirogene i antipiretičke osobine, ovisno o eksperimentalnim uvjetima. Na kraju, jačina i trajanje odgovora na vrućicu rezultat su ukupnog djelovanja pirogenih i antipiretičkih citokina (LEON, 2002.).

Na staničnoj razini, interakcija egzogenih pirogena ili endogenih pirogena s *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT) hipotalamusa dovodi do pojave vrućice. Egzogeni pirogeni mogu stimulirati proizvodnju citokina ili mogu djelovati izravno na OVLT. OVLT je struktura u prednjem hipotalamusu. Ono što je značajno je da je OVLT izrazito vaskulariziran i nema krvno-moždanu barijeru, što omogućuje da bude izravno stimuliran pirogenim tvarima. Njegova stimulacija dovodi do povećane sinteze prostanoida, uključujući prostaglandin E2 (PGE2) koji djeluje u preoptičkoj jezgri hipotalamusa, usporavajući brzinu odašiljanja signala neurona osjetljivih na toplinu, što rezultira povećanjem tjelesne temperature. Osim PGE2, bioaktivni lipidni derivat, ceramid, može djelovati kao sekundarni glasnik neovisno o PGE2 i od posebne je važnosti u ranim fazama nastanka vrućice. Lipopolisaharidi (LPS) iz gram-negativnih bakterija također mogu stimulirati proizvodnju PGE2 iz Kupfferovih stanica jetre. LPS-stimulirana groznica osim putem jetrenih stanica može biti posredovana i neuronima. Neuronski putevi mogu objasniti brzi nastanak vrućice, pri čemu je proizvodnja citokina odgovorna za održavanje, a ne za početak groznice (WALTER i sur., 2016.). Navedeni proces prikazan je na Slici 1.

Vrućica može pružiti zaštitu organizmu putem nekoliko mehanizama. Povišena temperatura u organizmu inhibira reprodukciju mikroorganizama. Pokazalo se da povećanje temperature *in vitro* s 35 °C na 41,5 °C povećava antimikrobnu aktivnost mnogih klasa antibiotika. Porast temperature može također biti povezan s jačanjem urođene imunosti povezane s uništavanjem mikroba (WALTER i sur., 2016.). Istraživanja pokazuju da pacijenti s vrućicom imaju manju vjerojatnost smrti i kraću simptomatsku fazu bolesti. Vrućica poboljšava mobilnost neutrofila, fagocitne sposobnosti, funkciju makrofaga i proliferaciju limfocita, iako na visokim temperaturama (>41,1°C) funkcije neutrofila i monocita slabe, a prirodne stanice ubojice (NK stanice) tijekom vrućice postaju manje aktivne. Također, proizvode se proteini toplinskog šoka i akutne faze koji uklanjaju slobodne radikale i čuvaju stanične komponente (TASKER i RAMSEY, 2024.).



Slika 1. Patogeneza vrućice. Stimulacija stanica prve linije obrane tijela egzogenim pirogenima potiče proizvodnju endogenih pirogena koji stimuliraju proizvodnju vrućice u preoptičkom području hipotalamusa (POA) putem sekundarnih glasnika prostaglandina E2 (PGE2) i ceramida. PGE2 se također proizvodi u Kupfferovim stanicama u jetri kao odgovor na stimulaciju lipopolisaharidom (LPS), koji dodatno stimulira POA putem vagusa. OVLT (*organum vasculosum laminae terminalis*). Prilagođeno prema WALTER i sur., (2016.).

2.4. Vrućica nepoznatog uzroka

Vrućica predstavlja veliki dijagnostički izazov u humanoj i veterinarskoj medicini s preko 200 različitih etioloških čimbenika, a identifikacija njenog uzroka zahtijeva racionalan dijagnostički plan (CHERVIER i sur., 2012.). Ukoliko se uzrok ne otkrije, takvu vrućicu nazivamo vrućica nepoznatog uzroka (engl. *Fever of Unknown Origin*, FUO). Vrućica nepoznatog uzroka u veterinarskoj medicini još uvijek nema preciznu definiciju pa se ovaj pojam najčešće vrlo subjektivno i liberalno koristi. TASKER i RAMSEY (2024.) navode da se FUO u pasa definira kao tjelesna temperatura $>39,2$ °C koja traje najmanje tri tjedna, bez očitog uzroka, nakon najmanje tri posjeta veterinaru ili tri dana hospitalizacije, uz provedenu primarnu obradu koja uključuje osnovnu anamnezu, klinički pregled i osnovne dijagnostičke testove (kompletna krvna slika, biokemijska analiza krvnog seruma i analiza urina).

Bitno je napomenuti da se u veterini pojam vrućica nepoznatog podrijetla (FUO) često koristi za vrućicu kojoj nije evidentna dijagnoza. Kada bi se termin FUO koristio kod ljubimaca isključivo po definiciji, kako se koristi u humanoj medicini, malo bi pasa i mačaka zapravo imalo ovu dijagnozu. Stoga se FUO smatra i vrućicom koja ne reagira na antibiotike ili za koju dijagnoza nije očita nakon osnovne obrade (npr. kompletna krvna slika, biokemijski profil seruma, analiza urina i rendgenska pretraga). Generalno, kliničar pretpostavlja da pas s vrućicom ima infekciju dok se ne dokaže suprotno, što se često i dokaže, jer veliki dio pasa s vrućicom reagira na nespecifičnu terapiju antibioticima (NELSON i COUTO, 2014.).

Obzirom na samu problematiku oko definiranja FUO-a, smatra se da bi u budućnosti pojam FUO trebao biti rezerviran za one slučajeve vrućice koji unatoč opsežnoj dijagnostici ostaju nepoznati (BRKLJAČIĆ i sur., 2020.; TASKER i RAMSEY, 2024.

Za razliku od prethodnih mišljenja, i rezultata iz humane medicine, zarazne bolesti nisu se pokazale kao najčešći uzrok FUO-a kod pasa nego većina slučajeva prvotno svrstanih u FUO pacijente u konačnici dobije dijagnozu neinfektivne, upalne i/ili imunosno posredovane bolesti (BRKLJAČIĆ i sur., 2020.; NELSON i COUTO, 2014.). U istraživanju provedenom na 50 pasa prvotno svrstanih kao „FUO pacijenti”, imunosno posredovane bolesti bile su najčešće zastupljene (56%), zatim zarazne bolesti (24%), neoplastične bolesti (10%) i kongenitalne bolesti (4%), dok je samo 6% imalo tzv. "pravi FUO" (BRKLJAČIĆ i sur., 2020.). U istraživanju provedenom na 66 pasa s vrućicom, zarazne bolesti dijagnosticirane su kod 26% pacijenata, imunosno posredovane bolesti kod 35%, neoplazije kod 8%, dok dijagnoza nije mogla biti postavljena kod 23% pasa (BATTERSBY i sur., 2006.). Upravo prema ovim saznanjima treba usmjeriti dijagnostiku i pristup pacijentu s FUO.

2.4.1. Opis životinje

Prilikom dolaska vlasnika i pacijenta u veterinarsku ambulantu, treba krenuti s opisom životinje. Opis životinje, odnosno tzv. nacional uključuje pasminu, dob i spol, pomaže kliničaru pri izradi liste diferencijalnih dijagnoza. Nadalje, opis životinje, uz anamnezu može značajno olakšati redosljed provođenja dijagnostičkih postupaka i planiranje odgovarajuće terapije. Poznavanje pasmine pasa je bitno jer određene pasmine imaju određene predispozicije za različite bolesti. Znanje o predispozicijama pasmina može biti vrlo korisno prilikom razmatranja diferencijalnih dijagnoza, posebno kod rijetkih bolesti. Međutim, kliničar treba biti svjestan da pasmine koje nisu predisponirane za određenu bolest, također mogu oboljeti od te bolesti, pa pri uzimanju u obzir predisponiranih bolesti ne treba biti isključiv.

Prema istraživanju uzroka vrućice u mladih pasa, uočeno je da su bigl, graničarski škotski ovčar, koker španijel i mali engleski hrt zastupljeniji od drugih pasmina u kategoriji neinfektivnih upalnih bolesti poput meningitisa – arteritisa koji odgovara na steroide (engl. *Steroid Responsive Meningitis Arteritis*, SRMA) i imunosno posredovanog poliartritisa (engl. *Immune-Mediated Polyarthritis*, IMPA) (BLACK i sur., 2018.). Neke od ostalih pasminski predisponiranih bolesti povezanih s vrućicom su imunodeficijencije poput deficijencija adhezije leukocita kod irskih setera, ciklička neutropenija kod graničarskog škotskog ovčara ili hipokobalaminemija kod mladih graničarskih škotskih ovčara (TASKER i RAMSEY, 2024.). Također treba spomenuti i obiteljsku vrućicu shar-peia (engl. *Familial Shar-Pei Fever*, FSF) koja je nasljedni upalni poremećaj prisutan kod pasmine shar-peia, a nasljeđuje se autosomalno recesivno (OLSSON i sur., 2011.).

Određene kategorije bolesti češće su povezane s određenom dobnom skupinom. Kongenitalni poremećaji se češće susreću kod mladih pacijenata. Imunosno posredovani poremećaji poput SRMA-e, IMPA-e i metafizalne osteopatije češći su kod mladih pasa, dok je neoplazija vjerojatnija kod starijih pasa poput starijih bernskih planinskih pasa kod kojih je učestao histiocitni sarkom (TASKER i RAMSEY, 2024.). Kao i kod drugih parametara „opisa životinje“, ne postoji apsolutna povezanost dobi s različitim poremećajima u kliničkoj praksi. Neki kongenitalni poremećaji mogu uzrokovati kliničku disfunkciju i vrućicu kod odraslih pacijenata dok se neki tumori obično susreću kod mladih pacijenata, poput nefroblastoma.

Osim pasmine i dobi, spol je treći kriterij u opisu životinje, pa se tako jedan od potencijalnih uzroka vrućice, piometra, javlja isključivo kod ženki.

2.4.2. Anamneza

Dobivanje objektivne i točne anamneze koja se odnosi na određeni problem zbog kojega vlasnik dovodi ljubimca, često je ključno za vođenje dijagnostičkog plana. Važno je omogućiti vlasniku da iznese relevantne detalje, ali isto tako je važno odvratiti vlasnika od iznošenja detalja koji nemaju veze s glavnim razlogom dolaska. Vlasnici kućnih ljubimaca često izostavljaju važne detalje, stoga je bitno da kliničar vodi anamnezu kroz pitanja koja mogu biti značajna.

Prvo, važno je razlikovati vrućicu od hipertermije, jer hipertermija može zahtijevati hitnu terapiju za smanjenje tjelesne temperature. Anamneza je najvažnija metoda za prepoznavanje hipertermije, jer će izloženost toplini biti nedavna, a prije izloženosti toplini životinja će biti zdrava ili pokazivati druge kliničke znakove povezane s drugim problemom. Vrućica je česta klinička pojava u praksi malih životinja, ali vlasnici obično prijavljuju

nespecifične znakove poput letargije, anoreksije, depresije, tahipneje i ukočenosti (NELSON i COUTO, 2014.).

Neka od pitanja koja kliničari mogu ispitati u anamnezi su je li životinja pretrpjela ozljede, što može uključivati inficirane rane. Također je korisno saznati je li životinja nedavno bila u estrusu, što može ukazivati na piometru. Potrebno je pitati je li ljubimac putovao ili živi u područjima povezanim s određenim bolestima, kao što su gljivične infekcije ili vektorski prenosive bolesti. Važno je saznati je li ljubimac nedavno primio neke lijekove, uključujući antibiotike poput sulfonamida, cjepiva ili imunološke proizvode poput hiposenzibilizirajućih cjepiva. Bitno je također znati je li pacijent bio u kontaktu s drugim psima, što može ukazivati na kompleks zaraznih respiratornih bolesti pasa, zarazni traheobronhitis ili druge zarazne uzroke. Potrebno je pitati je li ljubimac liječen ektoparazitima, jer krpelji mogu prenijeti bolesti uzrokovane parazitima poput *Borrelia spp.*, *Anaplasma sp.*, *Ehrlichia spp.*, *Babesia spp.* i *Rickettsia rickettsii*. Osim toga, važno je saznati je li životinja bila u kontaktu s ljudima koji pokazuju kliničke znakove zoonotskih uzročnika, poput *Salmonella spp.* (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Kod svake životinje s vrućicom, anamneza treba biti što je moguće sveobuhvatnija jer je cilj kliničara pokušati pronaći svaki trag koji pomaže pri lokaliziranju procesa bolesti. Kad god se proces bolesti može lokalizirati kod pacijenta s povišenom tjelesnom temperaturom, etiologiju procesa bolesti obično je moguće odrediti. S druge strane, ako se proces bolesti ne može lokalizirati, pronalaženje uzroka vrućice kod pacijenta može biti dugotrajno, teško i skupo. Stoga detaljna anamneza i temeljit klinički pregled predstavljaju prvu, najbolju i najjeftiniju priliku za lokaliziranje procesa bolesti koji, uzrokuje vrućicu (MACKIN, 2015.).

Nespecifične abnormalnosti koje vlasnici najčešće prijavljuju, povezane s vrućicom uključuju anoreksiju, letargiju, nevoljko kretanje, drhtanje i ukočenost. Ostali anamnestički podaci, ovisno o etiologiji, znatno variraju (TASKER i RAMSEY, 2024.).

2.4.3. Klinički pregled

Kvalitetan klinički pregled je jedna od najvažnijih vještina koju kliničar treba razviti. Kvalitetan klinički pregled može otkriti manje abnormalnosti prije nego što se razviju u ozbiljnije probleme, ali isto tako i prepoznati disfunkcije pojedinih organa ili organskih sustava bez opsežnih i skupih dijagnostičkih testova.

Kod sumnje na vrućicu, mjerenje tjelesne temperature ključni je dio kliničkog pregleda. Tjelesna temperatura najčešće se mjeri u rektumu psa što je jednostavan i brz postupak, osim

iznimno, kod agresivnih pacijenata ili kod onih s rektalnim ili perianalnim bolestima. Termometri kod rektalnog mjerenja temperature također mogu biti potencijalni izvor unakrsne kontaminacije i ozljeda rektuma. Osim toga, na pouzdanost izmjerene tjelesne temperature mogu utjecati dubina mjerenja, prisutnost fekalija i stanja koja utječu na lokalni protok krvi (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Postoji nekoliko istraživanja koja ispituju pouzdanost mjerenja aurikularne ili aksilarne temperature kao alternativu rektalnoj. Aurikularna temperatura može se mjeriti pomoću termometara koji koriste piroelektrične senzore za mjerenje infracrvenog zračenja koje dolazi iz bubnjića. Aurikularni termometri su brži i psi ih bolje podnose od rektalnih termometara. Međutim, aurikularna temperatura pokazuje veću varijabilnost između mjerenja nego rektalna temperatura (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Drugo istraživanje je pokazalo povezanost između rektalne i aurikularne temperature, a posebno sličnost u ritmičnosti ovih parametara tijekom dana što ukazuje na to da se aurikularna temperatura ipak može koristiti u veterinarskoj medicini za procjenjivanje tjelesne temperature kod pasa, uz uzimanje u obzir da mjeri nešto nižu tjelesnu temperaturu (oko $1,3^{\circ}\text{C}$) u odnosu na rektalnu temperaturu (PICCIONE i sur., 2011.).

Mjerenje aksilarne temperature standardnim digitalnim termometrom psi dobro toleriraju, ali su izmjerene vrijednosti manje pouzdane od vrijednosti rektalnih temperatura, posebno kod prekomjerno teških životinja i životinja s gustom ili dugom dlakom. Iako su različita istraživanja dala različite rezultate, većina autora se slaže da mjerenje aurikularne i aksilarne temperature ne bi trebalo koristiti kao zamjenu za mjerenje rektalne temperature, pa se mjerenje rektalne temperature smatra najpreciznijim. Kada mjerenje rektalne temperature nije moguće kod pasa, tada se preporučuje mjerenje aurikularne, a ne aksilarne temperature (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Bitno je znati da normotermični psi mogu doseći čak $39,7^{\circ}\text{C}$ u ambulanti. Istraživanja o mjerenju temperature pokazale su da rektalne temperature mjerene ujutro kod hospitaliziranih pasa mogu varirati za oko $0,7^{\circ}\text{C}$ iz dana u dan, a npr. tjelesna aktivnost može povećati rektalnu temperaturu normotermičnog labradora čak do $42,2^{\circ}\text{C}$ (HARKIN, 2016.).

Veterinar bi trebao znati razlikovati vrućicu od hipertermije. Naime, nije neobično vidjeti pse s povišenom rektalnom temperaturom uzrokovanom nervozom, uvjetima okoline, vježbanjem, lijekovima i kateterima/zavojima. Upravo zato, veterinari mogu krenuti pogrešnim dijagnostičkim ili terapijskim putem, pretpostavljajući da je povišena rektalna temperatura pacijenta povezana s bolešću. Prisutnost vrućice može se potvrditi hospitalizacijom psa na nekoliko sati ili mjerenjem temperature kod kuće kada je pas opušten (HARKIN, 2016.).

Kao opće pravilo, ako početna anamneza i klinički pregled ne identificiraju očiti uzrok hipertermije, tada pacijent s povišenom tjelesnom temperaturom mnogo vjerojatnije ima vrućicu, a ne hipertermiju. Psi s hipertermijom imaju drugačije kliničke znakove u odnosu na pse s vrućicom. Budući da hipertermični psi imaju normalnu termoregulacijsku točku i percipiraju da su topliji nego što bi trebali biti, pokazivat će znakove svojstvene za hlađenje kao što su dahtanje, vazodilatacija u koži i sluznicama (sluznice će biti žarko ružičaste, s brzim kapilarnim punjenjem) i traženje hladnih mjesta (MACKIN, 2022.).

Životinje s vrućicom, s druge strane, unatoč visokoj tjelesnoj temperaturi, percipiraju da su hladnije nego što bi trebale biti i stoga pokazuju znakove karakteristične za povećanje tjelesne temperature, poput drhtanja, vazokonstrikcije u koži, piloerekcije, traženja toplijih mjesta i otpuštanja hormona poput epinefrina, koji uzrokuje tahikardiju. Sluznice kod životinja s vrućicom mogu biti blijede i hladne s usporenim kapilarnim punjenjem (zbog vazokonstrikcije) ili ružičaste i zažarene s brzim kapilarnim punjenjem ako je vrućica uzrokovana procesom koji uzrokuje vazodilataciju, kao što je sepsa. Psi s vrućicom također su skloni letargiji, depresiji i narušenom općem stanju. Kod pasa s vrućicom tjelesna temperatura vrlo rijetko prelazi 41,5°C, dok je kod hipertermičnih često i viša (MACKIN, 2022.).

Prema kliničarima, postoji slaba korelacija između visine tjelesne temperature i kliničkih znakova vrućice. Postoje slučajevi gdje visina tjelesne temperature nije ta koja određuje težinu kliničkih znakova, već stopa promjene tjelesne temperature. Stoga bi se izrazi "blaga" i "teška" vrućica trebali koristiti samo za opisivanje kliničkih znakova, a ne za visinu tjelesne temperature (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Klinički pregled je, bez sumnje, najvažniji dijagnostički korak koji može dovesti do definitivne dijagnoze kod pacijenta s FUO. Osim standardnog temeljitog kliničkog pregleda koji uključuje auskultaciju toraksa i palpaciju abdomena, također bi trebalo provesti neurološki, ortopedski i oftalmološki pregled (uključujući pregled fundusa oka). Određene anatomske lokacije su poznate po tome što kriju pirogene bolesti (posebno infektivne i imunosno posredovane bolesti) (MACKIN, 2022.).

Većina pasa s vrućicom ima neku abnormalnost tijekom kliničkog pregleda koja pomaže u usmjeravanju daljnje dijagnostike. Abnormalni nalazi koji se pojavljuju s vrućicom mogu uključivati, između ostalog, limfadenomegaliju, bol ili nelagodu pri palpaciji kralježnice ili paraspinalnih mišića, kašalj, abnormalne nalaze pri auskultaciji toraksa, povećanu i bolnu prostatu ili natečene testise kod nekastriranih pasa, otpor pri manipulaciji vratom i glavom, zažarene i natečene desni ili abdominalnu nelagodu pri palpaciji (HARKIN, 2016.).

Kliničar treba temeljito pregledati i palpacijom provjeriti orofarinks, tražeći znakove faringitisa, stomatitisa ili apscesa korijena zuba. Kostri također treba temeljito palpirati, posebno kod mladih pasa, jer metabolički poremećaji kostiju poput hipertrofične osteodistrofije i panostitisa mogu uzrokovati vrućicu povezanu s bolovima u kostima. Palpacija i pasivni pokreti svih zglobova također su indikativni u potrazi za artritismom. Treba provesti neurološki pregled kako bi se otkrili znakovi meningitisa ili drugih lezija središnjeg živčanog sustava (NELSON i COUTO, 2014.). Mogući nalazi kliničkog pregleda i uzroci FUO-a prikazani su u Tablici 1. Iako će se u pasa s infekcijom kliničkim pregledom često uočiti neke abnormalnosti, treba imati na umu da se čak i bolesti poput diskospondilitisa, pijelonefritisa, leptospiroze, bruceloze i duboke mikoze mogu prezentirati bez specifičnih kliničkih znakova (HARKIN, 2016.).

Također, provođenje samo jednog temeljitog kliničkog pregleda možda neće biti dovoljno kod pacijenta s FUO koji se teško dijagnosticira. Obzirom da se patološki procesi često se mijenjaju ili napreduju s vremenom te čak i ako proces ostaje statičan, drugi ili dodatni pažljivi klinički pregled može otkriti dodatne pojedinosti koje su prvi put bile propuštene ili pak nisu bile dovoljno izražene. Stoga su redoviti, ponavljani klinički pregledi vjerojatno najučinkovitiji i najisplativiji dijagnostički alat koji se može koristiti kod pacijenta s dugotrajnim FUO (MACKIN, 2022.).

Pas koji se vlasniku čini letargičnim, bez drugih specifičnih kliničkih znakova, može predstavljati posebno težak dijagnostički izazov kada je letargija jedini značajni nalaz tijekom kliničkog pregleda. Veterinar tada mora odlučiti koje dodatne dijagnostičke testove provesti, a pritom je nerijetko ograničen financijskim mogućnostima vlasnika. Visoki troškovi i ponekad niski uspjeh testova, kao i vlasnikovo odobrenje ili negodovanje prema dijagnostici, mogu dodatno otežati provođenje naprednijih dijagnostičkih postupaka (HARKIN, 2016.).

Tablica 1. Organski sustavi i njihove potencijalne abnormalnosti koje se mogu uočiti tijekom kliničkog pregleda pacijenta s vrućicom. Prilagođeno prema TASKER i RAMSEY, (2024.)

Potencijalne abnormalnosti pri kliničkom pregledu pacijenta s FUO	
Usna šupljina	Gingivitis, parodontna bolest, mase (karcinom skvamoznih stanica), bljedilo (anemija), žutica (kolangitis, pankreatitis)
Nosna šupljina	Iscjedak (aspergiloza), epistaksa (<i>Ehrlichia sp.</i> , lišmanioza, imunosno posredovana trombocitopenija)
Oči	Konjunktivitis, edemi (štenećak, toksoplazmoza, gljivice)
Periferni limfni čvorovi	Povećanje (imunosna stimulacija zbog infekcije ili neoplazije)
(Sub)kutane mase (lokalizirane/difuzne), (bolnost/bez bolnosti)	Apsces, celulitis
Grudna šupljina	Srčani šumovi (anemija, bakterijski endokarditis poput <i>Bartonella spp.</i>), abnormalni dišni šumovi (upala pluća), prigušeni srčani tonovi i/ili plućni šumovi zbog pleuralnih izljeva (piotoraks, neoplazija)
Abdomen	Bol (pankreatitis, peritonitis, pijelonefritis, cistitis), organomegalija (neoplazija, infekcija/apsces, splenomegalija zbog imunološke stimulacije), abdominalni izljev (septični peritonitis, bolest jetre, neoplazija)
Mišićno – koštani sustav	Oticanje ili bol pri manipulaciji zglobovima (imunosno posredovani ili infektivni (mikoplazma, <i>Anaplasma sp.</i> , <i>Ehrlichia sp.</i> , <i>Borrelia sp.</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i>) poliartritis, bolovi u kralježnici (diskospondilitis), kostima (osteomijelitis uključujući mikobakterije), vratu (SRMA, RMSF) ili mišićima (imunosno posredovani ili infektivni (hepatozoonoza, toksoplazmoza) miozitis)

IMPA (engl. *Immune-Mediated Polyarthritits*), RMSF (engl. *Rocky Mountain Spotted Fever*), SRMA (engl. *Steroid Responsive Meningitis Arteritis*).

2.4.4. Dijagnostika

Dijagnostički pristup treba osnivati na prijašnjim podacima i saznanjima koje kliničar prikupi tijekom opisa životinje (dob, spol i pasmina), detaljne anamneze te kliničkog pregleda koji je opisan u prijašnjem poglavlju.

Prema TASKER i RAMSEY (2024.) ukoliko znakovi lokalizacije vrućice nisu uočljivi, a klinički znakovi vrućice su relativno blagi uz tjelesnu temperaturu do 41,1°C, tada detaljni dijagnostički testovi možda neće biti potrebni jer se osnovni uzrok može u većini slučajeva lako otkriti. U tom slučaju vrućicu treba pratiti, a pacijentu pružiti odgovarajuću potpurnu terapiju. U ovoj fazi treba razmotriti primjenu antipiretičke i/ili antibiotske terapije bez konačne dijagnoze. Međutim, ako vrućica uzrokuje ozbiljne nuspojave, rana dijagnostika može biti opravdana.

Ako uzrok vrućice nije očit tijekom kliničkog pregleda, treba napraviti dijagnostički plan. To obično uključuje kompletnu krvnu sliku (KKS), panel serumskih biokemijskih pretraga i analizu urina. Prema TASKER i RAMSEY (2024.) u prvoj fazi dijagnostike trebao bi se napraviti i rendgen grudne i trbušne šupljine te po potrebi aspiracija tankom iglom (engl. *Fine Needle Aspiration*, FNA) pronađene mase, povećanog organa i/ili limfnih čvorova. Prema HARKIN (2016.) i NELSON i COUTO (2014.) bi uz prvotno navedene 3 pretrage (KKS, serumsku biokemijsku pretragu i analizu urina) bilo poželjno napraviti i bakteriološku pretragu urina. HARKIN (2016.) preporučuje i uporabu 4DX brzog (engl. *snap*) testa (test za 4 različite vektorske prenosive bolesti: srčanog crva, lajmsku boreliozu, anaplazmozu i erlihiozu) ili sličan, ovisno o prevalenciji bolesti u području odakle dolazi pas, dobu godine i hematološkim abnormalnostima.

Što se tiče nalaza osnovnih pretraga, KKS može pružiti važne naznake o uzroku groznice koji su navedeni u Tablici 2. (NELSON i COUTO, 2014.). Serumski biokemijski profil također može dati dijagnostičke informacije kod pasa s FUO i može pružiti indirektne informacije o funkciji parenhimskih organa. Neki laboratoriji uključuju C-reaktivni protein (CRP) u svoj profil. Koncentracija CRP-a često je povišena kod pacijenata s infektivnim i drugim upalnim bolestima, ali nije specifična. Hiperglobulinemija i hipoalbuminemija mogu ukazivati na infektivni, imunosno posredovani ili neoplastični poremećaj. Nalaz piurije ili bijelih krvnih stanica u analizi urina može ukazivati na infekciju mokraćnog sustava, što može biti uzrok FUO-a (npr. pijelonefritis). Proteinurija povezana s urednim sedimentom urina trebala bi potaknuti kliničara da procijeni omjer koncentracije proteina i kreatinina u urinu kako

bi se isključio glomerulonefritis ili amiloidoza kao uzrok vrućice nepoznatog uzroka (NELSON i COUTO, 2014.).

Ukoliko nakon osnovne dijagnostike dijagnoza nije očita, veterinar je suočen s opcijom terapijskog pristupa ili nastavka dijagnostike.

Terapijski pristup trebao bi imati dijagnostički cilj ili barem eliminirati neku od kategorija bolesti. Stoga se antibiotici ne bi trebali kombinirati s antipireticima, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) ili kortikosteroida. Odabir antibiotika je empirijski i često se temelji na prethodnom iskustvu ili sumnjom na određenu bolest. Većina terapijskih pokušaja liječenja antibioticima traje 48-72 sata, ovisno o stanju pacijenta, prije nego što se proglašeni neuspješnim i razmotri drugi antibiotik ili sljedeći korak u dijagnostici (HARKIN, 2016.). Međutim, smjernice za primjenu antibiotika kako bi se ograničila antimikrobna rezistencija sugeriraju da se ozbiljno razmotri prelazak na raniju dijagnostičku intervenciju umjesto empirijske uporabe antibiotika. Antipiretička terapija također se može upotrijebiti, ali uporaba antipiretika prvenstveno treba biti temeljena na težini kliničkih znakova, a ne na jačini vrućice (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Sljedeća razina dijagnostike može uključivati slikovne pretrage, gdje su torakalni i abdominalni rendgen prvi izbor, ali i ultrazvučna pretraga abdomena, ehokardiografija, računalna tomografija (engl. *Computed Tomography*, CT) ili magnetska rezonanca (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), te dentalni rendgen. Također, mogu se obaviti serološke pretrage za potvrdu ili isključivanje pojedinih zaraznih bolesti te citološka pretraga aspirata limfnih čvorova, punktata zglobova i cerebrospinalne tekućine, aspirata koštane srži, hemokultura, bronhoskopija i scintigrafija kostiju (HARKIN, 2016.).

Torakalni radiogrami često imaju veću vrijednost od abdominalnih radiograma jer se abnormalnosti abdomena djelomično mogu otkriti i palpacijom. CT ili MRI mozga rijetko su korisni u nedostatku neuroloških abnormalnosti, iako analiza cerebrospinalne tekućine ima veću korist i manje je skupa. Iako je citološka pretraga opisana kao dijagnostička u gotovo 50% pasa u jednom istraživanju, jasno je da je u većini slučajeva potreban neki prethodno uočen trag koji kliničara potiče na uzorkovanje. Naime, slučajno uzorkovanje za citološku pretragu, često nije vrijedno, iako se jednostavni uzorci, poput aspirata limfnih čvorova, mogu lako dobiti (HARKIN, 2016.). Pregled dijagnostičkih testova koji mogu biti potrebni kod pacijenata s FUO navedeni su u Tablici 3. (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Prema BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) bilo je potrebno u prosjeku 12,5 dijagnostičkih postupaka za otkrivanje uzroka FUO-a, a kod 6% slučajeva čak i nakon opsežne dijagnostike nije otkriven uzrok FUO-a.

Prema nekim od dosadašnjih istraživanja idući dijagnostički postupci pokazali su se kao najučestaliji:

2.4.4.1. Slikovna dijagnostika

Prema BATTERSBY i sur. (2006.) radiografija je provedena u jednom istraživanju na 63 slučaja te omogućila dijagnozu u šest slučajeva i to za osteomijelitis, metafizalnu osteopatiju, hipertrofičnu plućnu osteopatiju, inhalacijsku pneumoniju posljedično megaezofagusu i vertebralnu neoplaziju. Ultrazvučna pretraga je provedena u 47 slučajeva te nije omogućila dijagnozu ni u jednom slučaju, ali je pomogla u postavljanju dijagnoze u 11 slučajeva. Ehokardiografija je provedena u 15 slučajeva te je omogućila dijagnozu endokarditisa u dva psa (BATTERSBY i sur., 2006.). Radiografija je otkrila dijagnozu kod 48% pasa u studiji autora DUNN i DUNN (1998.), dok je u druga dva istraživanja bila daleko manje učinkovita: 9,5% u istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.) te samo 3,3% u istraživanju CHERVIER i sur., (2012.).

2.4.4.2. Citološka pretraga

U istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.) citologija je provedena u 47 slučajeva, te je omogućila dijagnozu u 21 slučaju, a dijagnoze su bile upalna bolest središnjeg živčanog sustava (SRMA, granulomatozni meningoencefalitisom (engl. *granulomatous meningoencephalitis*, GME) i neklasificirana upala središnjeg živčanog sustava), IMPA, mijelodisplazija, kronična limfoidna leukemija, aleukemična leukemija, aplazija crvenih krvnih stanica i bronhitis. Prema istom istraživanju pregled koštane srži proveden je u šest pasa i omogućio je dijagnozu u pet slučajeva. Prema HARKIN, (2016.) citologija (aspirata masa ili povećanih limfnih čvorova, uzorci cerebrospinalne tekućine (engl. *Cerebrospinal fluid*, CSF) ili sinovijalne tekućine, bronhoalveolarni ispirak) osigurala je konačnu dijagnozu kod 62% pasa, a aspiracija koštane srži rezultirala je dijagnozom u 64% slučajeva.

2.4.4.3. Lančana reakcija polimerazom (engl. *Polymerase Chain Reaction*, PCR), serološka pretraga i elektroforeza serumskih proteina

PCR je proveden u 42 slučaja te je pomogao u dijagnostici samo jednog psa s *Anaplasma phagocytophilum*. Serologija je provedena u 60 slučajeva, a pomogla je u dijagnozi toksoplazmoze u dva psa (BATTERSBY i sur., 2006.). Prema HARKIN (2016.) serologija za toksoplazmozu i neosporozu dale su rezultate za 14/50 pasa. Testiranje antigena u fecesu na parvovirus bilo je pozitivno kod jedinog psa kod kojeg je provedeno. Coombs-ov test proveden u četiri psa pomogao je u dijagnostici u jednom slučaju (aplazija crvenih stanica). Elektroforeza serumskih proteina provedena je u devet slučajeva, a pomogla je u dijagnostici isključivanjem

monoklonalne gamopatije u dva psa (abdominalni limfadenitis i glomerulonefritis) s izraženom hiperglobulinemijom (BATTERSBY i sur., 2006.). PCR testiranje za bolesti prenosive vektorima dalo je dijagnozu za 15/66 pasa (HARKIN, 2016.).

2.4.4.4. Bakteriološka i mikološka pretraga

Kultura urina provedena je u 43 slučaja, a omogućila je dijagnozu kod četiri psa (pijelonefritis i imunoso posredovana bolest povezana s infekcijom mokraćnog sustava). Hemokultura, provedena u 31 slučaju, omogućila je dijagnozu kod jednog psa s endokarditisom. Negativne bakteriološke pretrage sinovijalne tekućine i cerebrospinalne tekućine pomogle su kliničarima u postavljanju dijagnoze sterilnog imunoso posredovanog stanja kod 11 pasa (BATTERSBY i sur., 2006.).

2.4.4.5. Ostali dijagnostički postupci

Bronhoskopija, provedena u sedam slučajeva omogućila je postavljanje konačne dijagnoze ili pomogla pri dijagnostici kod četiri psa. Gastroduodenoskopija, provedena u pet slučajeva, pomogla je u dijagnostici idiopatskog megaezofagusa isključivanjem ezofagitisa kod jednog psa. Magnetska rezonanca pomogla je pri dijagnostici kod 2 psa. Scintigrafija je provedena kod samo jednog psa, ali nije bila korisna za postizanje konačne dijagnoze (BATTERSBY i sur., 2006.).

Prema navedenim podacima, vidljivo je da su različiti dijagnostički postupci pokazali različite razine pouzdanosti u postavljanju dijagnoza kod pasa. Može se zaključiti da je najpouzdanija dijagnostička pretraga bila citološka pretraga, a najmanje pouzdanima mogu se smatrati PCR, serološka pretraga te scintigrafija. Međutim, važno je napomenuti da se sve ove pretrage ne provode nasumično. Kliničari obično mogu suziti izbor pretraga na temelju indikacija koje ih usmjeravaju na određene dijagnostičke postupke.

Treća faza pri dijagnosticiranju, ukoliko se nakon opsežne dijagnostike ne otkrije uzrok, bila bi terapijski pristup, a to je primjena antibiotika, antipiretika ili imunosupresiva (NELSON i COUTO, 2014.). Kada veterinar iscrpi dijagnostičke mogućnosti ili barem postigne pouzdanu razinu uvjerenja da zarazna bolest nije prisutna i da nema dokaza o neoplaziji, pretpostavljena dijagnoza je imunoso posredovana vrućica. U tom slučaju, terapijski postupak s kortikosteroidima mora biti agresivan, počevši s 2 mg/kg/dan najmanje 3 tjedna uz postupno smanjenje za 25% svakih 3-4 tjedna. Ako se zarazna bolest otkrije ubrzo nakon početka primjene kortikosteroida, većini pasa će se pogoršati stanje unutar 3-5 dana (HARKIN, 2016.).

Tablica 2. Hematološke promjene u pasa s vrućicom nepoznatog uzroka. Prilagođeno prema NELSON i COUTO, (2014.).

HEMATOLOŠKA PROMJENA	UZROK VRUĆICE
Regenerativna anemija	Imunosno posredovana bolest, hemoparaziti (npr. <i>Mycoplasma</i> , <i>Babesia</i>), lijekovi
Neregenerativna anemija	Infekcija, kronična upala, imunosno posredovana bolest, nekroza tkiva, malignitet, endokarditis
Neutrofilija pomakom ulijevo	Infekcija, imunosno posredovana bolest, nekroza tkiva, malignitet, endokarditis
Neutropenija	Leukemija, imunosno posredovana bolest, piogena infekcija, infiltrativna bolest koštane srži, lijekovi
Monocitoza	Infekcija, imunosno posredovana bolest, nekroza tkiva, limfom, endokarditis, histiocitoza
Limfocitoza	Erlihioza, anaplazmoza, Chagasova bolest, lišmanioza, kronična limfocitna leukemija
Eozinofilija	Hipereozinofilni sindrom, eozinofilna upala, limfom
Trombocitopenija	Rikecije, leukemija, limfom, lijekovi, imunosno posredovana bolest
Trombocitoza	Infekcije (kronične), imunosno posredovana bolest

Tablica 3. Informacije koje se mogu dobiti iz različitih dijagnostičkih testova pri dijagnostici pasa s FUO-om. Prilagođeno prema TASKER i RAMSEY, (2024.).

DIJAGNOSTIČKA PRETRAGA	ZNAČAJ DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE
Analiza urina (uključujući pregled sedimenta)	Omjer proteina u urinu i kreatinina (ako je sediment urina neaktivan) <ul style="list-style-type: none"> • Upala mokraćnog sustava • Pomaže u procjeni bubrežne funkcije (specifična težina urina) • Bolesti glomerula
Kompletna krvna slika uključujući pregled razmaza krvi	Infekcija/upala Hemoparaziti, hematološki maligniteti i poremećaji koštane srži
Biokemijski profil seruma	Elektroforeza serumskih proteina (ako se pronađu abnormalne koncentracije globulina u serumu) Proteini akutne faze (ako je broj neutrofila normalan) Mnoge metaboličke bolesti organa Sistemske posljedice groznice Mono-/poliklonalne gamopatije Proteini akutne faze korisni za praćenje odgovora na terapiju
Bakteriološka kultura i osjetljivost na antibiotike — urin, feces i/ili krv	Infekcije mokraćnog sustava, crijevne ili krvne infekcije (bakterijemija)
Citološka analiza aspirata promijenjenih limfnih čvorova ili mase	limfom, limfadenitis, metastatska bolest, reaktivna limfadenopatija
Torakalna radiografija	Pneumonija, mikobakterijske infekcije, pleuralni izljev (piotoraks), intratorakalne mase
Abdominalna radiografija	Organomegalija, abdominalne efuzije (peritonitis), gubitak kontrasta abdomena (pankreatitis, pansteatitis), mase
Abdominalni ultrazvuk s uzimanjem uzoraka svih abnormalnosti, ako je potrebno	Pregled, koliko je moguće, jetre, bilijarnog trakta, slezene, gastrointestinalnog trakta, gušterače, urogenitalnog trakta, prostate, maternice i limfnih čvorova Opće ili lokalizirane promjene u eho strukturi organa ili njihovoj veličini/obliku Mogućnost uzimanja uzoraka tkiva ili tekućina (npr. žuč, abdominalne efuzije) pomoću aspiracije tankom iglom ili biopsije tkiva radi citološke ili histopatološke analize i/ili bojenja po Gramu i/ili mikrobiološke pretrage i osjetljivosti na antibiotike i/ili PCR-a i/ili imunohistokemijska bojenja

Serologija	Procjena za infektivne uzroke (npr. <i>Ehrlichia spp.</i> , leptospiroza, toksoplazmoza) i/ili imunosno posredovane bolesti (npr. Coombsov test, analiza reumatoidnog faktora, antinuklearna antitijela)
PCR	Alternativa mikrobiološkim pretragama za detekciju određenih infektivnih agensa kada mikrobiološka pretraga nije moguća ili je nepouzdana ili spora (npr. hemoplazme, <i>Mycoplasma spp.</i> , mikobakterije)
Biopsija abnormalnih tkiva (histopatologija i kultura)	Limfom, limfadenitis, metastatska bolest, određeni infektivni agensi
Skeletna i dentalna radiografija	Diskospondilitis, panosteitis, metafizalna osteopatija, osteomijelitis, poliartritis, koštane metastaze, multipli mijelom, mikobakterijske infekcije, dentalne bolesti
Ehokardiografija	Valvularne mase (septični endokarditis), Miokarditis
Elektrokardiografija	Miokarditis (može se pojaviti posljedično endokarditisu)
Artrocenteza	Uzorci za citologiju i/ili bojenje po Gramu i/ili za mikrobiološku pretragu <ul style="list-style-type: none"> Imunosno posredovana artropatija, septični artritis
Računalna tomografija (engl. <i>Computed Tomography</i>, CT), posebno prsnog koša i glave	Pneumonija, intratorakalne mase, nazalne bolesti, apscesi korijena zuba, osteomijelitis kostiju lubanje, abnormalnosti temporo-mandibularnog zgloba
Magnetska rezonancija (engl. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>, MRI), posebno mozga i kralježnice prije punkcije CSF-a	Meningitis, encefalitis, diskospondilitis
Punkcija CSF-a	Uzorci za citologiju i/ili mikrobiološku pretragu i osjetljivost antibiotika i/ili PCR za infektivne agense i/ili titar protutijela Steroid-reaktivni ili septični meningitis Encefalitis Toksoplazmoza, neosporoza
Aspiracija i biopsija koštane srži	Bolesti koštane srži, npr. leukemija, multipli mijelom
Bronhoskopija i bronhoalveolarna lavaža (ili trahealni ispirak)	Respiratorne infekcije/upale, npr. eozinofilna plućna bolest, <i>Bordetella bronchiseptica</i> , pneumonija

CSF (engl. *Cerebrospinal Fluid*), CT (engl. *Computed Tomography*), PCR (engl. *Polymerase Chain Reaction*)

2.4.5. Etiologija (uzroci)

Pojedini kliničari pretpostavljaju da pacijent s povišenom tjelesnom temperaturom ima infekciju jer je ona najčešći uzrok vrućice kod malih životinja, osobito kada vrućica traje jedan ili dva dana bez drugih kliničkih znakova (MACKIN, 2022.).

Međutim, uzroci vrućice su mnogobrojni i uključuju širi spektar bolesti. Kliničari trebaju biti svjesni da povišena tjelesna temperatura može biti posljedica neinfektivnih bolesti i treba imati otvoren pogled prema mogućim uzrocima (MACKIN, 2022.). Uzroci vrućice, a posebno FUO-a, mogu se podijeliti na infektivne, imunosno posredovane, neoplastične, upalne i kategoriju ostalih uzroka. Kod pasa su najznačajniji infektivni, imunosno posredovani i neoplastični uzroci (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Unutar navedenih etioloških kategorija, racionalno je usmjeriti se na traženje najizglednijeg uzroka FUO-a kod svakog pojedinog pacijenta na temelju nacionala i anamneze psa, primjerice kod šteneta iz skloništa na virusne infekcije, kod psa prekrivenog krpeljima na vektorski prenosive bolesti, a kod starog, mršavog psa na neoplazije. Međutim, kada uzrok nije odmah očit, ne bi trebalo pretpostavljati da pacijent ima nužno neku od uobičajenih bolesti jer postoji na stotine mogućih infektivnih i neinfektivnih čimbenika koji uzrokuju porast tjelesne temperature (MACKIN, 2022.).

U Tablici 4. navedena su dosadašnja istraživanja o uzrocima FUO-a. Analizom podataka iz tablice zaključuje se da su kod pasa s FUO-om imunosno posredovane bolesti najzastupljenije, dok infektivne bolesti zauzimaju drugo mjesto. Neoplastične bolesti su nešto manje zastupljene, a slijede ih drugi uzroci. Nedijagnosticirani slučajevi, poznati kao „pravi FUO“, također su prisutni u značajnoj mjeri, dok kongenitalne bolesti čine najmanji udio. Ova raspodjela pomaže u razumijevanju učestalosti različitih uzroka bolesti i usmjerava kliničara u daljnjoj dijagnostici.

Tablica 4. Pregled dosadašnjih istraživanja uzroka vrućice nepoznatog uzroka.

PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA UZROKA FUO-a						
Kategorija bolesti	FELDMAN (1980.)	DUNN i DUNN (1998.)	BATTERSBY i sur. (2006.)	CHERVIER i sur. (2012.)	BLACK i sur. (2018.)	BRKLJAČIĆ i sur. (2020.)
Imunosno posredovane	20,0%	22,0%	34,8%	48,0%	65,0%	56,0%
Infektivne	40,0%	16,0%	5,8%	18,0%	13,6%	24,0%
Neoplastične	20,0%	9,5%	7,6%	6,0%	0,7%	10,0%
Kongenitalne	-	-	-	-	2,9%	4,0%
Drugi uzroci	10,0%	11,5%	9,1%	-	-	-
Nedijagnosticirani/pravi FUO	10,0%	19,0%	22,7% ⁰	28,0%	17,9%	6,0%

FUO (engl. *Fever of Unknown Origin*)

2.4.5.1. Infektivni uzroci

Pod kategorijom infektivnih uzroka ubrajamo bakterijske, virusne, gljivične i protozoalne uzročnike. U Tablici 5. prikazani su mogući infektivni uzroci vrućice nepoznatog uzroka kod pasa.

Pri istraživanju uzroka FUO-a, infekcije uvijek treba razmatrati prve, zbog njihove učestalosti i mogućnosti odgovora na liječenje. Korisno je kategorizirati infekcije kao lokalizirane ili sistemske kako bi se omogućio dobro usmjeren pristup problemu pojedinog pacijenta. Lokalizirane bakterijske infekcije na skrivenim mjestima poput metritisa, osteomijelitisa ili apscesa korijena zuba, ili one uzrokovane brzorastućim organizmima koji nisu osjetljivi na uobičajena antimikrobna sredstva (npr. *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Mycoplasma*, L-oblik bakterija) vjerojatno će uzrokovati dugotrajniju povišenu tjelesnu temperaturu. Sistemske gljivične bolesti (npr. histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza) uzrokuju vrućicu koja ne reagira na antibiotike i treba ih uključiti u diferencijalnu dijagnostiku kod pacijenata koji borave ili su putovali kroz područja endemična za te uzročnike. Infekcije uzrokovane protozomom *Toxoplasma gondii*, aberantna migracija parazita *Helminthes* ili plućna embolizacija uzrokovana *Dirofilarium immitis* također mogu uzrokovati vrućicu (ARMENTANO, 2016.).

Prema istraživanju BLACK i sur. (2018.) psi s infektivnim bolestima bili su značajno mlađi od pasa s neinfektivnim upalnim bolestima iako je bilo značajnog preklapanja dobnih raspona u ovim skupinama.

Mokraćni i dišni sustav moraju biti temeljito procijenjeni kod svakog pacijenta s vrućicom koja se ne može lokalizirati kliničkim pregledom, a naročito kod pacijenata hospitaliziranih više od 7 dana zbog mogućeg razvoja bolničkih infekcija jer su upravo ti organski sustavi česti izvori diseminirane infekcije. Ostale patologije, poput infektivnog

endokarditisa i lokaliziranih abdominalnih apscesa, mogu biti teško dijagnosticirane bez slikovne dijagnostike kao što su ultrazvučna pretraga te CT i MRI. Tek nakon što se lokalizira mjesto infekcije može se napraviti definitivan terapijski plan (ARMENTANO, 2016.).

Kod infektivnih uzroka vrućice, mnoge životinje pokazuju neke abnormalnosti tijekom kliničkog pregleda ili rutinskih laboratorijskih testova. Međutim, čak se i diskospondilitis, pijelonefritis, leptospiroza i duboke mikozne infekcije mogu prezentirati bez specifičnih abnormalnosti (HARKIN, 2016.) te stoga ne mora biti prisutna ni vrućica. Na primjer, samo 21% slučajeva miokarditisa, 40%-43% slučajeva endokarditisa i do 30% slučajeva diskospondilitisa kod pasa prati vrućica (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Pregled dosadašnjih istraživanja infektivnih uzroka FUO-a kod pasa prikazan je u Tablici 6. Istraživanja su pokazala značajan udio diskospondilitisa, posebno u radu BATTERSBY i sur. (2006.) sa učestalošću od 31,3% slučajeva. Druga najčešća infektivna stanja uključuju apsces mekog tkiva, s visokim udjelom u istraživanju DUNN i DUNN (1998.) i BLACK i sur. (2018.). Pod kategorijom apscesa mekih tkiva, od navedenih se u istraživanjima spominju apsces prostate, gušterače te submandibularni apsces. Pneumonija je također često zabilježena. Pod pneumonijom je najučestalija bila bronhopneumonija, a također su prisutne i aspiracijska pneumonija, te kod BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) histiocitna gnojna pneumonija uz encefalitis gdje je teško razlučiti što je od toga dvoje uzrok vrućice. Piotoraks i bakterijski endokarditis pojavljuju se u manjem, ali značajnom broju slučajeva. Ostali uzroci, poput hemoragičnog gastroenteritisa, psećeg koronavirusa, leptospiroze i septikemije, rjeđe su zabilježeni, no i dalje prisutni u određenim istraživanjima. Uočljivo je da se lišmanioza kao uzrok FUO-a pojavljuje u čak četvrtini infektivnih uzroka kod BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) dok je u drugim istraživanjima nema. Ovaj podatak možemo povezati s geografskom lokacijom jer su preostala tri istraživanja provedena u Velikoj Britaniji, dok je istraživanje BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) provedeno u Hrvatskoj, koja pripada mediteranskom području, što odgovara istraživanju TROTZ-WILLIAMS i TREES (2011.) gdje se navodi da je *Leishmania infantum* endemska u većini regija južne Europe, a posebno u mediteranskim priobalnim područjima i na većim otocima. Ovi podaci upućuju na raznolikost infektivnih uzroka FUO-a kod pasa, s diskospondilitisom i apscesima mekih tkiva kao najučestalijim.

Dok u humanoj medicini infektivne bolesti predstavljaju veliku većinu slučajeva nepoznatog uzroka povišene temperature kod djece, kod pasa su infektivne bolesti znatno manje prijavljene kao uzrok FUO-a nego imunosno posredovane bolesti (BRKLJAČIĆ i sur., 2020.).

Tablica 5. Primjeri bolesti u kojima je vrućica važan klinički znak. Prilagođeno prema TASKER i RAMSEY, (2024.).

INFEKCIJE KOJE MOGU BITI POVEZANE S FUO-om	
Sistemske bakterijske	Bakterijemija
Lokalizirane bakterijske	Apsces (npr. u potkožju, jetri, prostati, korijenu zuba, plućima, SŽS-u), septični artritis, bakterijski endokarditis, diskospondilitis, hemoragični gastroenteritis, miokarditis, osteomijelitis, pneumonija, prostatitis, piotoraks, piometra, septični peritonitis, infekcija urinarnog trakta
Ostale bakterijske	Anaplazmoza, borelioza, erlihioza, leptospiroza, rikecije
Virusne	Virus štenecáka, <i>adenovirus</i> , <i>parvovirus</i> , <i>influenza virus</i> , pseći <i>coronavirus</i>
Gljivične	Aspergiloza, blastomikoza, kokcidiomikoza, histoplazmoza
Protozojske	Babezioza, hepatozoonoza, toksoplazmoza, lišmanioza, infekcija uzrokovana <i>trypanosoma spp.</i>

SŽS (središnji živčani sustav), FUO (engl. *Fever of Unknown Origin*).

Tablica 6. Pregled infektivnih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa.

PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA INFEKTIVNIH UZROKA FUO-a				
	DUNN i DUNN (1998.)	BATTERSBY i sur., (2006.)	BLACK i sur. (2018.)	BRKLJAČIĆ i sur. (2020.)
Diskospondilitis	31,3%			16,7%
Apsces mekog tkiva	25%	11,1%	26,3%	16,7%
Pneumonija	12,5%	16,7%	21,0%	8,3%
Strano tijelo u plućima	12,5%			
Bakterijski endokarditis	6,2%	11,1%		8,3%
Osteomijelitis	12,5%			
Pitoraks		5,5%	10,5%	8,3%
Hemoragični gastroenteritis			10,5%	
Coronavirus			5,3%	
Leptospiroza			5,3%	
Adenovirus			5,3%	
IMS + PSS			5,3%	
Spetički peritonitis			5,3%	
Septikemija		11,1%	5,3%	
Pijelonefritis		5,5%		
Toxoplazmoza		11,1%		
Anaplazmoza		5,5%		8,3%
Parvovirus		5,5%		
Limfadenitis		5,5%		
Osteomijelitis		11,1%		
Lišmanioza				25,0%
Borelioza				8,3%

FUO (engl. *Fever of Unknown Origin*), IMS (infekcija mokraćnog sustava), PSA (portosistemska anastomoza)

2.4.5.2. Upalni i imunosno posredovani uzroci

Neinfektivne upalne bolesti, a posebice imunosno posredovane, najčešći su uzrok vrućice nepoznatog uzroka kod pasa (DUNN i DUNN, 1998.; BATTERSBY i sur. 2006.; CHERVIER i sur. 2012.; BLACK i sur. 2018.; BRKLJAČIĆ i sur. 2020.). Iako su imunosno posredovane bolesti najčešće među neinfektivnim upalnim bolestima, postoje i druge neinfektivne upalne bolesti poput akutnog pankreatitisa, kolangiohepatitisa ili upalne bolesti crijeva koje također mogu izazvati vrućicu. Neke imunosno posredovane bolesti, poput imunosno posredovane hemolitičke anemije (engl. *Immune Mediated Haemolytic Anaemia*, IMHA), pemfigusnih dermatoza i sistemskog eritemskog lupusa, relativno se lako prepoznaju klinički i dijagnostički. S druge strane, bolesti poput artropatija, sterilnog meningitisa i polimiozitisa, teže se dijagnosticiraju (ARMENTANO, 2016.). Također SRMA i IMPA spadaju u bolesti koje su teže za dijagnozu jer su laboratorijske promjene često prisutne samo u obliku upalnog leukograma, a psi s IMPA-om mogu pokazivati suptilnu hromost, koja se manifestira

kao opća ukočenost i nelagoda, što se može zamijeniti za SRMA-u. Hromost se može otkriti hiperfleksijom uda, nakon čega se promatra pas tijekom hoda (HARKIN, 2016.). U Tablici 7. prikazane su upalne i imunosno posredovane bolesti koje mogu uzrokovati FUO kod pasa.

Prema BLACK i sur. (2018.) najzastupljenije pasmine s upalnim neinfektivnim bolestima su bigl, graničarski koli, labrador retriever, špringer španijel, vipet te koker španijel, a prema BATTERSBY i sur. (2006.) 6 od 11 border kolija s FUO pripada kategoriji imunosno posredovanih bolesti.

U Tablici 8. prikazan je pregled imunosno posredovanih bolesti koje mogu uzrokovati vrućicu nepoznatog uzroka. Analizom prikazanih podataka iz četiri različita istraživanja o imunosno posredovanim uzrocima vrućice nepoznatog uzroka uočavaju se varijacije u učestalosti određenih bolesti. IMPA je najčešće dijagnosticirana bolest u istraživanju DUNN i DUNN (1998.) s visokih 90,9% slučajeva, dok u drugim istraživanjima znatno manja, kod BATTERSBY (2006.) 18,1%, a u istraživanju BLACK i sur. (2018.) i BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) 12,1% odnosno 21,4%. Navedene razlike moguće su posljedica potencijalnih promjena u dijagnostičkim trendovima i/ili možda posvećivanju veće pažnje drugim imunosno posredovanim bolestima. Kod istraživanja DUNN i DUNN (1998.) IMPA je kod nekih pasa otkrivena citološkim pregledom aspirata zgloba, iako nisu pokazivali kliničke znakove boli u zglobovima niti imali prisutnost periartikularnog oticanja. Međutim, treba imati na umu da imunosno posredovani poliartritis može biti povezan s drugim bolestima poput neoplazija i bakterijskog endokarditisa pa je opsežna dijagnostika s ciljem isključivanja infekcija (i ostalih ne imunosno posredovanih bolesti), nužna prije početka imunosupresivnog liječenja (DUNN i DUNN, 1998.). Osim IMPA-e, SRMA je čest uzrok FUO-a u istraživanjima od 2006. nadalje, sa zabilježenom incidencijom od 31,8% u istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.), 60,4% u istraživanju BLACK i sur. (2018.) te 32,2% u istraživanju BRKLJAČIĆ i sur. (2020.). Ovi rezultati sugeriraju da SRMA postaje sve prepoznatljivija i dijagnosticiranija kao uzrok FUO-a kod pasa u novijim istraživanjima. U istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.) SRMA je dijagnosticirana kod mladih pasa koji su tijekom kliničkog pregleda pokazivali bolnost i/ili pružali otpor pri manipulaciji vratom bez abnormalnosti na rendgenskim snimkama. Analiza CSF-a tih pasa pokazala je povišene koncentracije proteina i pleocitozu s predominacijom zrelih morfološki normalnih neutrofila, a artrocenteza je provedena kod svih pasa s kliničkim ili radiografskim dokazima bolesti zglobova.

Povećani udio mladih pasa s neinfektivnom upalnom bolešću prvenstveno je značajan u istraživanju BLACK i sur. (2018.) u kojem su istraživanu populaciju činili psi u dobi od 1 do 18 mjeseci, a najčešće dijagnoze bile su SRMA i IMPA. Navedena prevalencija SRMA-e kod

mladih pasa nije neočekivana, obzirom da je poznato kako je tipična dob za pojavu prvih simptoma do 2 godine, dok IMPA obično pogađa mlade i pse srednje dobi (BLACK i sur., 2018.).

U ostalim istraživanjima, uočen je manji broj drugih imunosno posredovanih bolesti, poput panikulitisa, mastikatornog miozitisa i drugih neklasificiranih upalnih bolesti CNS-a, ali njihova zastupljenost je relativno niska. Sistemski eritemski lupus (engl. *Systemic Lupus Erythematosus*, SLE) i IMHA, zabilježeni u istraživanju BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) također ukazuju na raznolikost imunosno posredovanih bolesti koje mogu uzrokovati FUO kod pasa.

Važno je napomenuti da neke bolesti navedene u Tablici 8. kao imunosno posredovane (poput metafizealne osteopatije, juvenilnog celulitisa, sterilnog piogranulomatoznog limfadenitisa i neutrofilne dermatoze) još uvijek imaju nedovoljno razjašnjenu etiologiju, no postoje objektivni dokazi da poremećaj imunosnog odgovora igra ulogu u najvjerojatnije multikauzalnoj etiopatogenezi.

Kod metafizealne osteopatije, ranije teorije o nedostatku vitamina (WATSON i sur. 1973.) i prekomjernoj prehrani (HEDHAMMAR i sur., 1974.) su opovrgnute (GRONDALEN, 1976.; WOODARD, 1982.) kao i povezanost s cijepljenjem i virusom štenecaka (MEE i sur., 1993.; MUNJAR i sur., 1998.). Danas se vjeruje da određene pasmine, poput vajmarskog ptičara, mogu imati genetsku predispoziciju za ovu bolest, a slični slučajevi zabilježeni su i kod australskih čuvara stada. Nedavno je predloženo da bi metafizealna osteopatija mogla biti imunosno posredovana bolest zbog sličnosti citokinskog profila oboljelih pasa s onim u djece koja boluju od autoupalnih koštanih stanja (ROBERTSON i sur., 2022.).

Juvenilni celulitis je rijetki vezikulo-pustularni dermatitis kod štenadi, koji se obično javlja u dobi do četiri mjeseca, iako su zabilježeni slučajevi i kod odraslih pasa. Unatoč naporima da se utvrdi osnovni uzrok ove bolesti, njezina točna etiologija ostaje nepoznata, a najčešće se pretpostavlja da je uzrokovana kombinacijom imunosnih i genetskih čimbenika (BEZERRA i sur., 2017.).

Pretjerana aktivacija urođene imunosti koja dovodi do povećane proizvodnje interleukina-1 i neinfektivne kožne upale s predominacijom neutrofila, karakteristična je za nasljedne auto-upalne sindrome kože, kao i za sve veći broj neutrofilnih dermatoza (SATOH i sur., 2016.).

Ove varijacije u učestalosti i dijagnostici imunosno posredovanih bolesti kroz različita istraživanja naglašavaju potrebu stalnog usavršavanja dijagnostičkih metoda u veterinarskoj medicini. Također, ukazuju na potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se bolje razumjeli

uzroci FUO-a i poboljšala točnost dijagnoze, čime bi se omogućilo pravovremeno i učinkovito liječenje oboljelih pasa.

Tablica 7. Prikaz upalnih i imunosno posredovanih bolesti koje mogu uzrokovati vrućicu nepoznatog uzroka. Prilagođeno prema TASKER i RAMSEY (2024.).

UPALNE I IMUNOSNO POSREDOVANE BOLESTI KOJE BOGU BITI POVEZANE S FUO-OM	
UPALNE BOLESTI	IMUNOSNO POSREDOVANE BOLESTI
Nekroza masnog tkiva Juvenilni celulitis Miozitis Pankreatitis Sterilni apscesi pankreasa	Imunosno posredovana hemolitička anemija Poliartritis Polimiozitis Trombocitopenija Polisistemske imunosno posredovane bolesti (npr. sistemski eritemski lupus) Meningitis - arteritis koji odgovara na steroide Vaskulitis Nodularni panikulitis Sindrom zarobljenih neutrofila Neutropenija Meningomijelitis

FUO (engl. *Fever of Unknown Origin*)

Tablica 8. Pregled imunosno posredovanih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa.

PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA IMUNOSNO POSREDOVANIH UZROKA FUO-a				
	DUNN i DUNN (1998.)	BATTERSBY (2006.)	BLACK i sur. (2018.)	BRKLJAČIĆ i sur. (2020.)
IMPA	90,9%	18,1%	12,2%	21,4%
Sistemske imunosno posredovane bolesti	4,55%	4,6%		
SRMA		31,8%	61,2%	32,2%
Granulomatozni meningoencefalitis		4,5%		
Neklasificirana upalna bolest SŽS-a		9,0%		
Panikulitis	4,55%	9,0%		3,6%
Eritrocitna aplazija		4,6%		
Multisistemska idiopatska piogranulomatozna upala		4,6%		
Mastikatorni miozitis		4,6%		3,6%
Trombocitopenija		4,6%		
IMPA, miokarditis i glomerulonefritis		4,6%		
IMPA + juvenilni celulitis			2,2%	
IMPA + sterilna neutrofilna dermatoza			2,2%	
Metafizalna osteopatija			7,8%	
Metafizalna osteopatija + juvenilni celulitis			1,1%	
Sterilni piogranulomatozni limfadenitis			4,5%	
Imunosno posredovana neutropenija			2,2%	
Meningoencefalitis			2,2%	
Sterilna neutrofilna dermatoza			2,2%	
Juvenilni celulitis			1,1%	3,6%
Meningomijelitis			1,1%	
SLE				17,8%
IMHA+-EVANS				10,7%
Nedefinirana imunosno posredovana bolest				7,1%

FUO (engl. *Fever of Unknown Origin*), IMPA (engl. *Immune-Mediated Polyarthritis*), SRMA (engl. *Steroid Responsive Meningitis Arthritis*), SŽS (središnji živčani sustav), SLE (engl. *Systemic Lupus Erythematosus*), IMHA (engl. *Immune-Mediated Haemolytic Anaemia*)

2.4.5.3. Neoplastični uzroci

Neoplastične bolesti su znatno češće u humanoj nego u veterinarskoj medicini. Ipak, neoplazije kod životinja također su česte te mogu uzrokovati razne komplikacije, uključujući pojavu vrućice koja može biti dio paraneoplastičnog sindroma (BRKLJAČIĆ i sur., 2020.), imunološkog odgovora domaćina na tumor, oštećenja susjednog tkiva uslijed širenja tumorske mase ili zbog avaskularne nekroze tumora (ARMENTANO, 2016.). Prema TASKER i RAMSEY (2024.) vrućica nepoznatog uzroka najčešće je povezana s limfoproliferativnim bolestima poput leukemije, limfoma i multiplog mijeloma, te s mijeloproliferativnim bolestima poput histiocitnih poremećaja. Također, uzroci mogu biti solidni tumori, uključujući bubrežne tumore, tumore sertolijevih stanica i tumore pluća, kao i metastatske bolesti te bilo koji nekrotični ili inficirani tumor. Važno je napomenuti da prema HARKIN (2016.) tumori jetre također predstavljaju čest uzrok vrućice nepoznatog uzroka kod pasa.

Hematološke abnormalnosti često se očekuju u kompletnoj krvnoj slici, no te promjene mogu biti suptilne i zavaravajuće. Primjerice, dobro diferencirana mijelomonocitna leukemija može se manifestirati blagom anemijom i graničnom trombocitopenijom, što može otežati dijagnostiku sve dok se ne obavi biopsija koštane srži. Hematološke promjene su dakle nužan temelj za usmjeravanje daljnje dijagnostike, uključujući biopsiju koštane srži, koja često vodi do konačne dijagnoze. Također, bolesti hipotalamusa, koje mogu biti neoplastične, mogu dovesti do povišene rektalne tjelesne temperature zbog promjene postavki tjelesnog termostata, što dodatno naglašava kompleksnost dijagnostike kod pacijenata s vrućicom nepoznatog uzroka (HARKIN, 2016.).

Neoplazija se kao uzrok vrućice pretežito javlja kod starijih pasa, a prosječna starost u istraživanju DUNN i DUNN (1998.) iznosila je 7,1 godinu. U Tablici 9. prikazane su neoplazije dijagnosticirane kao uzroci vrućice nepoznatog uzroka u četiri znanstvena istraživanja. Iz prikazane tablice može se zaključiti da primarne bolesti koštane srži i limfomi predstavljaju najčešće neoplastične uzroke vrućice nepoznatog uzroka. Primarne bolesti koštane srži su dominantan uzrok u istraživanjima DUNN i DUNN (1998.) i BATTERSBY (2006.) s udjelima od 68,8% i 71,4%. Limfomi su prikazani kao značajan uzrok u istraživanjima BLACK i sur. (2018.) i BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) s udjelima (u kategoriji neoplastičnih bolesti) od 100% i 40%. Iako se rijetko javljaju, tumori gušterače kod pasa zaslužuju posebnu pažnju. Naime, tri od pet slučajeva vrućice povezane s neoplazijom gušterače u istraživanju BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) ukazuju na to da bi ovi tumori mogli uzrokovati vrućicu češće nego druge neoplazije.

Ova saznanja dodatno upućuju na potrebu za daljnjim istraživanjima tumora gušterače. Ostali uzroci, poput metastatskih bolesti, gastričnih tumora i tumora pluća, prisutni su u manjem postotku, dok pulmonalni sarkom i vertebralna neoplazija također imaju manji, ali zabilježen utjecaj na pojavu FUO-a.

Tablica 9. Pregled neoplastičnih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa.

PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA NEOPLASTIČNIH UZROKA FUO-a				
	DUNN i DUNN (1998.)	BATTERSBY (2006.)	BLACK i sur. (2018.)	BRKLJAČIĆ i sur. (2020.)
Primarne bolesti koštane srži	68,8%	71,4%		
Limfom	18,8%		100%	40%
Metastatska bolest	6,2%			
Gastrični tumor	3,1%			
Tumor pluća	3,1%			
Hipertrofična osteopatija (pulmonalni osteosarkom)		14,3%		
Vertebralna neoplazija		14,3%		
Metastatski pankreasni karcinom				60%

2.4.5.4. Drugi uzroci

Vrućica nepoznatog uzroka može imati i druge uzroke osim infektivnih, imunosno posredovanih, upalnih i neoplastičnih. Osim tih poznatih uzroka, FUO može biti povezana s raznim stanjima koja se ne uklapaju uvijek u ove standardne etiološke kategorije, pa tako može biti i kongenitalnog porijekla.

U Tablici 10. prikazani su kongenitalni te ostali (rjeđi) uzroci FUO-a u 4 navedena istraživanja. Tablica prikazuje različite uzroke vrućice nepoznatog uzroka identificirane u istraživanjima. Metafizealna osteopatija, koja se ranije u poglavlju o imunosno posredovanim bolestima navodi kao imunosno posredovana, pojavljuje se u istraživanjima DUNN i DUNN (1998.) te BATTERSBY i sur. (2006.) u kategoriji kongenitalnih i ostalih uzroka obzirom na pretpostavku da ima i genetsku i imunosnu komponentu. Metafizealna osteopatija se često pojavljuje kao uzrok u starijim studijama, dok novija istraživanja uvrštavaju nove uzroke poput cikličke neutropenije i specifičnih sindroma kod određenih pasmina.

Raznolikost među uzrocima FUO-a u kategoriji ostalih bolesti može biti posljedica velikog spektra bolesti koji spadaju u kategoriju drugih uzroka, veličine uzorka u pojedinim istraživanjima, ali i specifičnih kliničkih okolnosti.

Kod pacijenata s vrućicom, specifični obrasci mogli bi se koristiti kao smjernice ka dijagnozi. Primjerice, pacijent koji pokazuje značajnu leukopeniju, uz smanjene vrijednosti segmentiranih i nesegmentiranih neutrofila te povećane vrijednosti limfocita, trebao bi biti testiran na kongenitalne bolesti (BRKLJAČIĆ i sur., 2020.).

U istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.) psi u grupi FUO-a uzrokovanog drugim uzrocima bili su najstariji. Međutim, ova razlika nije bila statistički značajna, dok su psi u grupi ostalih uzroka u istraživanju DUNN i DUNN (1998.) bili najmlađi, s prosječnom starosti 2,5 godine. Ove razlike vjerojatno odražavaju različito grupiranje i kategorizaciju bolesti (BATTERSBY i sur., 2006.).

Od ostalih uzroka vrućica može biti uzrokovana i uporabom lijekova. Vrućica povezana s lijekovima najčešće se javlja kod terapije tetraciklinima, ali je zabilježena i kod sulfonamida, penicilina, kinidina, novobiocina, nitrofurantoina, amfotericina B, barbiturata, joda, propiltiouracila, atropina, cimetidina, salicilata, prednizona, antihistaminika i prokainamida. Metaboličke i endokrine bolesti, uključujući hipertireozu, feokromocitom, amiloidozu, hiperlipemiju i hipernatremiju također mogu izazvati vrućicu (ARMENTANO, 2016.).

Tablica 10. Pregled kongenitalnih i ostalih uzroka dosadašnjih istraživanja vrućice nepoznatog uzroka u pasa.

PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA KONGENITALNIH I OSTALIH UZROKA FUO-a				
	DUNN i DUNN (1998.)	BATTERSBY (2006.)	BLACK i sur. (2018.)	BRKLJAČIĆ i sur. (2020.)
Metafizealna osteopatija	33,4%	25,0%		
Meningitis	25,0%			
Portosistemska anastomoza	25,0%			
Lezija intervertebralnog diska	8,3%			
Generalizirani limfadenitis	8,3%			
Fibrozni alveolitis		25,0%		
Duodenalna perforacija		25,0%		
<i>Postmortem</i> : MPD, glomerulonefritis i IMPA		25,0%		
Ciklička neutropenija				50,0%
Sindrom zarobljenih neutrofila Border Colliea				50,0%
Sindrom zarobljenih neutrofila + metafizalni osteomijelitis			50,0%	
Hipokobalaminemija + oportunistička infekcija			50,0%	

FUO (engl. *Fever of Unknown Origin*), MPD (engl. *Myeloproliferative Disorder*), IMPA (engl. *Immune-Mediated Polyarthrits*)

2.4.6. Liječenje

Ukoliko se kod pacijenta s radnom dijagnozom FUO-a s vremenom postavi jasna dijagnoza, započinje se sa specifičnom terapijom. Međutim, problem nastupa kada kliničar ne uspije doći do točne dijagnoze usprkos opširnoj dijagnostici (NELSON i COUTO, 2014.). Liječenje povišene tjelesne temperature temelji se na pretpostavci da je ona barem djelomično štetna i da će njeno snižavanje smanjiti negativne posljedice. Ipak, unatoč brojnim istraživanjima, ne postoje dokazi koji bi ukazivali na to da liječenje temperature poboljšava preživljavanje ili da povišena tjelesna temperatura negativno utječe na prognozu (TASKER i RAMSEY, 2024.). Primjena antipiretika kod kritično bolesnih ljudi je kontroverzna, jer meta-analize sugeriraju da njihova upotreba možda nema utjecaja na ishod, a neka istraživanja su čak pokazala povećanu stopu morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata liječenih antipiretičkom terapijom (BATTERSBY i sur., 2006.). BATTERSBY i sur. (2006.) ističu potrebu za oprezom pri korištenju protuupalnih lijekova (NSPUL-ova ili glukokortikoida) kao odgovora na povišenu temperaturu. Iako povišena tjelesna temperatura može značiti ozbiljnu bolest, nema

dokaza da sama vrućica uzrokuje oštećenje organa ili druge ozbiljne komplikacije (HARKIN, 2016.). Ipak treba napomenuti da psi koji se liječe antipireticima često pokazuju kliničko poboljšanje i imaju manji rizik od komplikacija povezanih s povišenom temperaturom, od blagih kliničkih komplikacija poput smanjenog apetita do ozbiljnih stanja poput diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK). Ipak, antipiretička terapija može spriječiti potencijalne korisne učinke povišene tjelesne temperature. Mnoge zabilježene promjene nakon primjene antipiretika mogu se pripisati analgetskom i protuupalnom djelovanju ovih lijekova. Stoga bi antipiretike trebalo koristiti prvenstveno kod teške ili dugotrajne vrućice, dok bi blage, akutne vrućice nepoznatog uzroka možda bilo bolje ostaviti bez liječenja. Umjesto toga, edukacija vlasnika o korisnim aspektima povišene tjelesne temperature i opasnostima od prerane uporabe lijekova mogla bi pomoći u očuvanju važnih kliničkih znakova koji su ključni za dijagnozu (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Prema istraživanjima, većina pasa koja ima sumnju na FUO, dođe u ambulantu nakon pokušaja liječenja antipireticima ili antibioticima. U istraživanju BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) 72% pasa primilo je više različitih antibiotika prije prijema, 36% NSPUL-ove, a samo 6% pasa nije primilo nikakvu antibiotsku terapiju. Većina pasa je primala različite vrste potpornog liječenja poput tekućinske terapije, protektante želučane sluznice, vitamine i drugo. U istraživanju BLACK i sur. (2018.) liječenje NSPUL-ovima i/ili antibioticima bilo je uobičajeno prije upućivanja jer je 80% pasa primilo jedan ili oba lijeka.

Različita istraživanja pokazuju različite rezultate produljuje li terapija pronalazak uzroka FUO-a. Prema BATTERSBY i sur. (2006.) terapija unutar 24 sata prije upućivanja u kliniku bila je povezana ne samo sa statistički značajnim produljenjem vremena do postavljanja dijagnoze već je također značajno smanjila vjerojatnost da pas ima povišenu tjelesnu temperaturu na pregledu kod veterinaru. Nasuprot tome, istraživanje BLACK i sur. (2018.) nije utvrdilo utjecaj primjene NSPUL-ova ili antibiotske terapije na vjerojatnost postavljanja dijagnoze. Ova je razlika potencijalno prisutna zbog većeg udjela imunosno posredovanih bolesti u istraživanoj populaciji, u kojoj se ne bi očekivao odgovor na NSPUL-ove ili antibiotike. U istraživanju CHERVIER i sur. (2012.) prosječno vrijeme do dijagnoze bilo je dulje u grupi pasa koja je prethodno bila liječena (12,75 naspram 9,2 dana kod onih koji nisu bili liječeni).

2.4.6.1. Potporna terapija

Potporna terapija kod pacijenata s povišenom temperaturom fokusira se na smanjenje potencijalno štetnih učinaka vrućice, uključujući fizičko hlađenje i održavanje odgovarajuće hidratacije (TASKER i RAMSEY, 2024.). Vanjsko hlađenje, poput ventilatora, ne preporučuje se jer će se time organizam samo boriti protiv termoregulacijskih mehanizama, uzrokujući kompenzacijsko drhtanje radi održavanja hipotalamičkog podešenja temperature (ARMENTANO, 2016.). Takve metode hlađenja obično su neučinkovite, a često mogu biti i štetne. Budući da životinje s povišenom temperaturom imaju povišenu termoregulacijsku točku i zapravo „smatraju” da im je hladno (unatoč povišenoj tjelesnoj temperaturi), tehnike hlađenja samo će učiniti da se pacijent osjeća hladnije i neugodnije (MACKIN, 2022.). Eventualno se takve metode hlađenja mogu upotrijebiti ako tjelesna temperatura prelazi 41,1°C, što može ukazivati na hipertermiju. Posebno oprezno treba postupati sa psima koji su pretili ili imaju bolest prednjih dišnih prohoda, jer su oni skloniji pregrijavanju (TASKER i RAMSEY, 2024.). Povišena tjelesna temperatura povećava gubitak vode i može smanjiti unos tekućine, što povećava rizik od dehidracije kod febrilnih životinja. U takvim slučajevima može biti potrebna intravenska terapija tekućinom, a minimalno je potrebno pažljivo pratiti status hidracije kako bi se spriječile komplikacije povezane s dehidracijom (TASKER i RAMSEY, 2024.).

2.4.6.2. Antibiotička terapija

Iako se često preporučuje tijekom obrade vrućice, empirijsku terapiju antibioticima, uputno je dati tek nakon što se uzmu uzorci poput krvi, urina ili izljeva za bakteriološku pretragu ili PCR. Važno je da se ne primjenjuju dodatni antimikrobni ili protuupalni lijekovi koji bi mogli maskirati interpretaciju odgovora na terapiju (HARKIN, 2016.). Antibiotici bi trebali biti primijenjeni svim psima s vrućicom i znakovima bakterijske infekcije. Prevalencija sistemskih ili neidentificiranih bakterijskih infekcija kod slučajeva vrućice dovoljno je visoka da opravdava razmatranje antibiotičke terapije kod životinja koje imaju neobjašnjivo povišenje tjelesne temperature dulje od 5 dana. Antibiotička terapija treba biti prilagođena sumnjivom uzročniku, širokog spektra, baktericidna te sposobna prodrijeti u moguće inficirana mjesta (MACKIN, 2022.). Klavulanskom kiselinom potencirani amoksicilin logičan je izbor, iako nije jedini izbor (TASKER i RAMSEY, 2024.). Kod sumnje pak na bolest uzrokovanu krpeljima, treba koristiti odgovarajući lijek, poput doksiciklina, u pravilnoj dozi i trajanju (MACKIN, 2022.). Kratkotrajna primjena više različitih antibiotika vjerojatno neće biti uspješna i može povećati otpornost na antibiotike, no trajanje antibiotičkog liječenja različitih bakterijskih

infekcija trebalo bi biti što je kraće moguće, a ovisno o objektivnim pokazateljima odgovora na terapiju (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Kliničari na Veterinarskom zdravstvenom centru Sveučilišta Kansas State identificirali su više od 50 pasa s povišenom tjelesnom temperaturom i kliničkom slikom poput facijalnog celulitisa, limfadenomegalije, poliartritisa i opće slabosti. Citološki nalazi često su pokazivali piogranulomatoznu upalu bez vidljivih mikroorganizama, a standardni testovi nisu davali jasne rezultate. Terapija kombinacijom antibiotika postala je standardna praksa nakon što je jedan pas s piogranulomatoznim hepatitisom, primivši enrofloksacin i azitromicin, pokazao značajno poboljšanje. Psi koji reagiraju na ovu terapiju obično pokazuju poboljšanje unutar 48 sati, a preporučuje se šestotjedni ciklus liječenja i šestomjesečni nadzor. Ako nema reakcije unutar 72 sata, terapiju treba prekinuti. Iako nije potvrđena prisutnost bartoneloze kod ovih pasa, terapija se temelji na pretpostavci da bi mogli biti zaraženi bakterijom *bartonella spp.* ili nekim drugim neidentificiranim organizmom. Bartoneloza je zabilježena kod pasa s vrućicom i piogranulomatoznom upalom u različitim organima, a istraživanje se nastavlja (HARKIN, 2016.).

2.4.6.3. Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi već su dugo ključna komponenta antipiretičke terapije, a njihovo djelovanje počiva u inhibiciji enzima ciklooksigenaze i posljedičnoj smanjenoj sintezi tromboksana i prostaglandina iz arahidonske kiseline u hipotalamusu. Ovi lijekovi ne samo da pomažu u ublažavanju kliničkih znakova bolesti, nego i doprinose poboljšanju opće dobrobiti pacijenata zahvaljujući svojim analgetskim svojstvima (TASKER i RAMSEY, 2024.). Međutim, pri primjeni NSPUL-ova potrebno je biti svjestan njihovih potencijalnih nuspojava, poput gastrointestinalnih ulkusa te oštećenja jetre i bubrega, posebno kod oslabljenih i dehidriranih pacijenata (ARMENTANO, 2016.). Također, što se češće primjenjuju to je i rizik od pojave neželjenih nuspojava veći (TASKER i RAMSEY, 2024.).

Antipiretička terapija, koja uključuje NSPUL-ove, široko je prihvaćena u humanoj medicini kod osoba s vrućicom, osobito kod djece. Ipak, velike meta-analize nisu uspjele pronaći dokaze da takvo liječenje značajno utječe na tijek bolesti, dok kod kritično bolesnih pacijenata antipiretička terapija može biti kontroverzna, pa čak i kontraindicirana. Ovo ističe važnost razumijevanja da povišena tjelesna temperatura nije sama po sebi bolest, već prirodni fiziološki odgovor na upalni proces. Stoga bi terapija trebala biti usmjerena na identifikaciju izvora upale, umjesto na samo ublažavanje simptoma NSPUL-ovima (HARKIN, 2016.).

U praksi, terapija NSPUL-ovima rijetko je neophodna jer u većini slučajeva, ona ne tretira temeljni uzrok bolesti, već samo privremeno ublažava simptome, često otežavajući pritom dijagnostiku i liječenje osnovne bolesti. Veterinari su, međutim, skloni propisivanju NSPUL-ova jer pacijent prividno djeluje bolje (što vlasnika čini zadovoljnim) iako je takav učinak kratkotrajan ako se osnovni uzrok ne liječi. Također, treba imati na umu da vrućica, osim ako nije ekstremna (iznad 41,1°C), rijetko predstavlja izravnu životnu opasnost. Stoga je preporučljivo odgoditi primjenu nespecifične antipiretičke terapije dok se ne provede odgovarajuća dijagnostika (MACKIN, 2022.).

Antipiretička terapija može biti opravdana u slučajevima kada je osnovna bolest identificirana, ali je nemoguće liječiti je specifičnim terapijama poput antibiotika, antifungalnih lijekova ili imunosupresiva. Stoga kod od bolesti za koje ne postoji specifično liječenje, kao što su panosteitis, hipertrofična osteodistrofija ili obiteljska Shar-Pei groznica, NSPUL-ovi mogu biti prikladan izbor (MACKIN, 2022.).

2.4.6.4. Steroidi

Glukokortikoidi su snažni antipiretički lijekovi koji djeluju na mnogo različitih načina, od kojih su neki slični mehanizmima djelovanja NSPUL-ova. Međutim, njihova uporaba povezana je s više nuspojava nego uporaba NSPUL-ova, a također smanjuju šanse za uspješno postavljanje dijagnoze i, u nekim slučajevima, za uspješno liječenje. Stoga su indicirani samo nakon što je postavljena dijagnoza poput imunosno posredovane bolesti (TASKER i RAMSEY, 2024.). Ako je pacijent već bio na terapiji antibioticima širokog spektra, razumno je razmotriti terapijsko ispitivanje imunosupresijskih doza kortikosteroida. Međutim, prije započinjanja imunosupresijske terapije, potrebno je vlasnike detaljno obavijestiti o potencijalnim rizicima ovog pristupa, posebno o mogućnosti da pas s nedijagnosticiranom infektivnom bolešću može doživjeti fatalnu sistemska diseminaciju mikroorganizma posljedično liječenju kortikosteroidima. Psi podvrgnuti terapijskom ispitivanju kortikosteroida trebali bi ostati hospitalizirani radi stalnog nadzora, a u slučaju pogoršanja kliničkih znakova, terapiju kortikosteroidima treba odmah prekinuti. Kod pacijenata s imunosno posredovanom vrućicom ili vrućicom koja odgovara na steoride, povišena tjelesna temperatura i klinička slika obično se povlače unutar 24 do 48 sati nakon početka liječenja (NELSON i COUTO, 2014.).

U istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.) od 15 pasa bez postavljene dijagnoze, sedam je doživjelo spontani prestanak vrućice bez terapije, iako je njih pet primilo terapiju unutar 24 sata od dolaska u kliniku. Kod preostalih osam pasa, probna terapija antibioticima započeta je kod njih sedam pri čemu su tri psa pokazala pozitivan odgovor. U slučajevima gdje nije bilo

poboljšanja, primijenjeni su NSPUL-ovi, na koje je reagirao samo jedan pas, a kod preostalih su (u trećem koraku) primijenjeni glukokortikoidi, koji su bili učinkoviti kod dva psa. Jedan pas nije odgovorio na nijednu vrstu terapije.

Većina pasa u istraživanju DUNN i DUNN (1998.) kod kojih nije postavljena konačna dijagnoza, liječena je dugotrajnim ciklusima antibiotika, a ako to nije uspjelo riješiti vrućicu, primijenjena je istodobna terapija glukokortikoidima.

Prema svemu navedenome, može se zaključiti da primjena empirijske terapije kod pasa s vrućicom nepoznatog porijekla može biti potrebna, iako nije uvijek optimalna. Takva terapija može biti opravdana kod sumnje na bakterijsku infekciju (npr. bolna mačka nakon tučnjave koja vjerojatno ima celulitis od ugriza) ili imunosno posredovanu bolest (npr. mladi koker španijel s akutnom hemolitičkom anemijom). Međutim, ponekad može biti nužna zbog ograničenih financija vlasnika i njihovih očekivanja. Bez obzira na razlog, treba slijediti nekoliko ključnih pravila pa je prvenstveno poželjno izbjegavanje terapije koja može ometati dijagnostičke testove. Na primjer, antibiotike treba izbjegavati dok se ne prikupi i analizira uzorak za bakterijske kulture, a kortikosteroide ne primjenjivati dok se ne identificira lezija i ne provedu testovi za imunosno posredovane bolesti. Također, protuupalne terapije trebaju se izbjegavati dok se ne utvrdi specifična lezija, jer mogu umanjiti kliničke znakove i otežati dijagnostiku. Također, terapija mora biti dovoljno agresivna i usklađena s pretpostavljenim uzrokom bolesti. Na primjer, ako se sumnja na bakterijsku infekciju, antibiotici trebaju biti širokog spektra. Ako je sumnja na bolest uzrokovanu krpeljima, primjena doksiciklina u odgovarajućoj dozi i trajanju je ključna. Glukokortikoidi trebaju biti korišteni u imunosupresijskim dozama kada se sumnja na imunosno posredovanu bolest (MACKIN, 2022.). Ako nakon primjene kortikosteroida izostane pozitivan odgovor, ostaju dvije mogućnosti: prva je otpustiti pacijenta i dati mu antipiretičke lijekove, poput NSPUL-a te ga reevaluirati za 1 do 2 tjedna, a druga je nastaviti s kombiniranom antibiotskom terapijom (npr. ampicilin i enrofloksacin) u trajanju od najmanje 5 do 7 dana (NELSON i COUTO, 2014.).

Na kraju, važno je pravilno i kontinuirano pratiti odgovor na terapiju. Preporučljivo je da vlasnici vode detaljan dnevnik i redovito mjere i opažaju vidljive promjene kod svoga psa kako bi se utvrdilo je li reakcija na terapiju stvarna ili slučajna (MACKIN, 2022.).

2.4.7. Zastupljenost pasmina

U istraživanju BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) 24% pasa s vrućicom nepoznatog uzroka bili su križani psi ili mješanci međutim oni nisu prekomjerno zastupljeni u istraživanoj populaciji

u usporedbi s bolničkom populacijom. Od ostalih pasmina utvrđeno je da je australski ovčar najčešće imao kongenitalne i imunosno posredovane bolesti. S druge strane, basset, engleski seter, chow-chow i njemački ovčar pokazali su veću sklonost infektivnim bolestima. Bigl, engleski kratkodlaki hrt, puli i tornjak su bile pasmine koje su bile sklonije imunosno posredovanim bolestima, dok je bernski planinski pas najčešće imao neoplastične bolesti.

U istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.) je bilo zastupljeno 29 pasmina, s najčešćim pasminama kao što su graničarski koli, špringer španijel, njemački ovčar, zlatni retriever i labrador retriever. Statističke usporedbe s populacijom veterinarske bolnice nisu provedene zbog male veličine uzorka.

Najčešće prisutne pasmine u istraživanju DUNN i DUNN (1998.) bile su špringer španijel, njemački ovčar i graničarski koli, dok je labrador retriever bio najčešći u skupini s neoplazijama. Međutim, velika brojnost njemačkih ovčara, prema autorima, može odražavati njihovu popularnost u tom vremenu, dok su špringer španijeli i graničarski koliji gotovo jednako brojni u istraživanju, a znatno manje popularni, što može ukazivati na njihovu povećanu sklonost razvoju FUO-a.

U istraživanju BLACK i sur. (2018.) zastupljene su 45 različite pasmine, a najzastupljenije su bile bigl, graničarski koli, labrador retriever, vipet i špringer španijel. Najzastupljenije pasmine u skupini neinfektivnih upalnih bolesti bile su bigl, graničarski koli, labrador retriever, špringer španijel i koker španijel. Pasma graničarki koli bila je najzastupljenija u skupini kongenitalnih bolesti. Zbog niskog broja pasa s neoplastičnim i kongenitalnim stanjima, usporedbe nisu provedene za te skupine.

U istraživanju CHERVIER i sur. (2012.) zastupljeno je 27 pasmina, bez prevladavajuće pasmine.

2.4.8. Ishod bolesti

Ishod FUO-a varira od istraživanja do istraživanja. U istraživanju BRKLJAČIĆ i sur. (2020.) ishod je bio povoljan u 62%, nepovoljan u 32% i nepoznat u 6%. Najpovoljniji ishod zabilježen je kod imunosno posredovanih bolesti (75%), 66,7% kod infektivnih bolesti, a najmanje povoljan kod neoplastičnih bolesti (20%).

U istraživanju BATTERSBY i sur. (2006.) zbog nedostatka pouzdanih informacija o uzroku smrti u određenom broju slučajeva, analiza preživljavanja nije provedena.

Prema DUNN i DUNN (1998.) postotak preživljavanja bio je najviši kod pasa s infektivnim bolestima i drugim uzrocima, pri čemu je 70% iz obje skupine preživjelo do jedne

godine, a 45% pasa s infektivnom bolešću i 40% pasa s drugim uzrokom FUO-a, preživjelo je dvije godine. Najlošiji postotak preživljavanja zabilježen je kod pasa s primarnim bolestima koštane srži i neoplazijama, kod kojih je samo 10% u obje skupine preživjelo 1 godinu, a 2 godine je preživjelo 0% pasa s bolestima primarne koštane srži, odnosno 10% pasa s neoplazijama. Vrijeme preživljavanja u skupini sa pravim FUO-om kretalo se od osam tjedana do devet godina i osam mjeseci. Prosječno vrijeme preživljavanja za ovu skupinu bilo je 82 tjedna.

U istraživanju BLACK i sur. (2018.) 94% imalo je povoljan ishod, odnosno preživjeli su do otpusta.

Preostalih 6% pasa imalo je nepovoljan ishod pri čemu je 5 pasa eutanazirano, a 4 su uginula. Nepovoljan ishod jednako je bio zastupljen u infektivnim i imunosno posredovanim bolestima, ali treba uzeti u obzir da je populacija u ovom istraživanju bila izrazito mlade dobi (do 18 mjeseci) s niskom incidencijom neoplastičnih bolesti.

3. ZAKLJUČCI

1. Vrućica pasa sama po sebi nije opasna, ukoliko ne prelazi 41,1°C stoga i liječenje vrućice nije uvijek nužno.
2. Kliničar bi trebao biti svjestan da uzrok FUO-a u većini slučajeva nije rijetka bolest, već češće uobičajena bolest koja se manifestira na atipičan način.
3. Budući da većina pasa s prvotnom dijagnozom FUO-a s vremenom ipak dobije specifičnu dijagnozu, termin FUO trebalo bi koristiti samo za slučajeve u kojima uzrok vrućice ostaje nepoznat i nakon opsežne dijagnostike.
4. Dijagnostici pasa s FUO-om treba pristupiti sustavno i temeljito ju usmjeriti obzirom na anamnezu, nacional te nalaze kliničkog pregleda i osnovnih hematoloških, biokemijskih i radiografskim pretraga.
5. Citološka pretraga pokazala se najpouzdanijom metodom za postavljanje dijagnoze u slučajevima kod kojih se prethodnim dijagnostičkim pristupom utvrdila potreba za punkcijom ili biopsijom.
6. Terapijski pristup u pasa s FUO-om treba imati dijagnostički cilj ili barem eliminirati određene kategorije bolesti, zbog čega antibiotici ne bi trebali biti kombinirani s antipireticima ili kortikosteroidima, a bez obzira na uzrok, poželjno je izbjegavanje terapije koja može ometati dijagnostičke testove.
7. Imunosno posredovane bolesti su najzastupljenije u većini istraživanja provedenih u pasa s FUO-om, a ishod je u najvećem broju slučajeva bio povoljan.

4. LITERATURA

- ADAM, H. M. (2013): Fever: Measuring and Managing. *Pediatr. Rev.* 34, 368–370.
- ARMENTANO, R. (2016.): Fever of unknown origin. U: *Clinical Medicine of the dog and cat.* (Schaer, M., F. Gaschen, Ur.), CRC Press, str. 61-67.
- AVNER, J. R. (2009): Acute Fever. *Pediatr. Rev.* 30, 5–13.
- BATTERSBY, I. A., K. F. MURPHY, S. TASKER, K. PAPASOULIOTIS (2006): Retrospective study of fever in dogs: laboratory testing, diagnoses and influence of prior treatment. *J. Small. Anim. Pract.* 47, 370–376.
- BEARD, R. M., M. W. DAY (2008): Fever and hyperthermia: learn to beat the heat. *T. Nurs.* 38, 28–31.
- BEZERRA, J. A. B., J. P. d. S. SANTOS, K. D. FILGUEIRA (2017): Canine juvenile cellulitis: a retrospective study (2009-2016). *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 54, 407–411.
- BLACK, V. L., F. J. S. WHITWORTH, S. ADAMANTOS (2018): Pyrexia in juvenile dogs: a review of 140 referred cases. *J. Small. Anim. Pract.* 60, 116–120.
- BRKLJAČIĆ, M., M. CRNOGAJ, I. KIŠ, K. BOJANIĆ, F. KAJIN, I. ŠMIT, M. TORTI, I. HARAPIN, V. MATIJATKO (2020): Fever of unknown origin in dogs: 50 cases. *Vet. Arhiv.* 90, 255–269.
- BROOM, M. (2007): Physiology of fever. *Paediatr. Care.* 19, 40–45.
- CHERVIER, C., L. CHABANNE, M. GODDE, M. I. RODRIGUEZ-PIÑEIRO, B. L. DEPUTTE, J.-L. CADORÉ (2012): Causes, diagnostic signs, and the utility of investigations of fever in dogs: 50 cases. *Canadian Vet. J.* 53, str. 525.
- CIMPELLO, L. B., D. L. GOLDMAN, H. KHINE (2000): Fever pathophysiology. *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* 1, 84–93.
- COUTO, C. G. (2014): Fever of Undetermined Origin. U: *Small Animal Internal Medicine*, 5th ed. (Nelson, R. W., C. G. Couto, Ur.), Elsevier, St. Louis, str. 1279-1282.
- DESFORGES, J. F., H. B. SIMON (1993): Hyperthermia. *New Engl. J. Med.* 329, 483–487.
- DUNN, K. J., J. K. DUNN (1998): Diagnostic investigations in 101 dogs with pyrexia of unknown origin. *J. Small. Anim. Pract.* 39, 574–580.
- GOLDBERG, M. B., V. A. LANGMAN, C. RICHARD TAYLOR (1981): Panting in dogs: Paths of air flow in response to heat and exercise. *Resp. Physiol.* 43, 327–338.
- GRÔNDALEN, J. O. R. U. N. N. (1976): Metaphyseal osteopathy (hypertrophic osteodystrophy) in growing dogs. A clinical study. *J. Small. Anim. Pract.* 17, 721–735.
- HARKIN, R. K. (2016.) Uncovering the Cause of Fever in Dogs. *Today's Vet. Pract.* 6, 30-35.

HEDHAMMAR, A., F.-M. WU, L. KROOK, H. F. SCHRYVER, A. d. LAHUNTA, J. P. WHALEN, F. A. KALLFELZ, E. A. NUNEZ, H. F. HINTZ, B. E. SHEFFY, OTHERS (1974): Overnutrition and skeletal disease. An experimental study in growing Great Dane dogs. *Cornell Vet.* 64, 5-160.

KURZ, A. (2008): Physiology of Thermoregulation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 22, 627–644.

LEON, L. R. (2002): Invited Review: Cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J. Appl. Physiol.* 92, 2648–2655.

MACKIN, A. (2015.) Fever of Unknown Origin. Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference 2015. 12.-15. listopad, Atlantic City. <https://www.vin.com/doc/?id=6991157> (13.08.2024.)

MACKIN A. (2022.) Fever of Unknown origin. Proceedings of the Pacific Veterinary Conference 2022. 2.-5. lipnja, San Francisco. <https://www.vin.com/doc/?id=10876805> (20.08.2024.)

MEE, A. P., M. T. GORDON, C. MAY, D. BENNETT, D. C. ANDERSON, P. T. SHARPE (1993): Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. *Bone.* 14, 59–67.

MUNJAR, T. A., C. C. AUSTIN, G. J. BREUR (1998): Comparison of Risk Factors for Hypertrophic Osteodystrophy, Craniomandibular Osteopathy and Canine Distemper Virus Infection. *Vet. Comp. Orthopaed.* 11, 37–43.

OLSSON, M., J. R. S. MEADOWS, K. TRUVÉ, G. ROSENGREN PIELBERG, F. PUPPO, E. MAUCALI, J. QUILEZ, N. TONOMURA, G. ZANNA, M. J. DOCAMPO, A. BASSOLS, A. C. AVERY, E. K. KARLSSON, A. THOMAS, D. L. KASTNER, E. BONGCAM-RUDLOFF, M. T. WEBSTER, A. SANCHEZ, Å. HEDHAMMAR, E. F. REMMERS, L. ANDERSSON, L. FERRER, L. TINTLE, K. LINDBLAD-TOH (2011): A Novel Unstable Duplication Upstream of HAS2 Predisposes to a Breed-Defining Skin Phenotype and a Periodic Fever Syndrome in Chinese Shar-Pei Dogs. *Plos. Genet.* 7, str. e1001332.

PICCIONE, G., F. FAZIO, E. GIUDICE, R. REFINETTI (2009): Body size and the daily rhythm of body temperature in dogs. *J. Therm. Biol.* 34, 171–175.

PICCIONE, G., C. GIANNETTO, F. FAZIO, E. GIUDICE (2011): Accuracy of auricular temperature determination as body temperature index and its daily rhythmicity in healthy dog. *Biol. Rhythm. Res.* 42, 437–443.

ROBERTSON, A. L., V. L. BLACK, E. VILLEDIEU, K. E. CLARKE, I. FAUX, A. MAJOR, S. ADAMANTOS (2022): Presenting signs and clinical outcome in dogs with metaphyseal osteopathy: 39 cases (2009–2018). *J. Small. Anim. Pract.* 64, 35–42.

ROMANOVSKY, A. A. (2018): The thermoregulation system and how it works. U: *Thermoregulation: From Basic Neuroscience to Clinical Neurology Part I.*, Elsevier, str. 3–43.

ROTH, J., C. RUMMEL, S. W. BARTH, R. GERSTBERGER, T. HÜBSCHLE (2009): Molecular Aspects of Fever and Hyperthermia. *Immunol. Allergy. Clin.* 29, 229–245.

SATOH, T. K., M. MELLETT, E. CONTASSOT, L. E. FRENCH (2016): Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders? *Brit. J. Dermatol.* 178, 603–613.

SHARP, F., D. SMITH, M. THOMPSON, H. T. HAMMEL (1969): Thermoregulatory salivation proportional to hypothalamic temperature above threshold in the dog. *Life Sci.* 8, 1069–1076.

SJAASTAD, O. V., O. SAND, H. KNUT (2010): Regulation of Body Temperature. U: *Physiology of Domestic Animals.* (Sjaastad, O. V., O. Sand, H. Knut, Ur.), Scandinavian Veterinary Press, str. 658–682.

SMITH, R., A. MASTROCCO, J. PRITTIE, J. WELTMAN (2023): Comparison of Aural and Rectal Temperature in Dogs Presenting to an Emergency Room. *Veterinary Medicine: Res. Rep.* 14, 125–131.

TASKER, S., I. K. RAMSEY (2024): Fever. U: *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine.* (Etienne, C., S. J. Ettinger, E. C. Feldman, Ur.), Elsevier, str. 599–634.

TOLIA, J., L. G. SMITH (2007): Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 21, 917–936.

WALTER, E. J., S. HANNA-JUMMA, M. CARRARETTO, L. FORNI (2016): The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit. Care.* 20.

WOODARD, J. C. (1982): Canine Hypertrophic Osteodystrophy, A Study of the Spontaneous Disease in Littermates. *Vet. Pathol.* 19, 337–354.

5. SAŽETAK

Vrućica nepoznatog uzroka u pasa

David Mihaljević

Vrućica nepoznatog uzroka (engl. *Fever of Unknown Origin*, FUI) kod pasa predstavlja složenu dijagnozu koja zahtijeva pažnju, preciznu dijagnostiku i ciljanu terapiju, a može se definirati kao tjelesna temperatura iznad 39,2 °C koja traje najmanje tri tjedna, bez očiglednog uzroka, nakon najmanje tri veterinarska pregleda ili tri dana hospitalizacije uz provedene osnovne dijagnostičke pretrage. Ipak, primjena termina FUI često je subjektivna i ovisi o kliničaru, jer nije strogo definirana u veterinarskoj medicini. Dijagnoza FUI-a zahtijeva sustavan pristup, počevši s detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom psa uključujući prikupljanje informacija o psu, statusu cijepljenja, povijesti putovanja i dr. Dijagnostika se treba bazirati na osnovnim dijagnostičkim testovima, uključujući laboratorijske pretrage krvi i mokraće te slikovnu dijagnostiku, a potom, ovisno o dobivenim nalazima u dijagnostički plan treba uključiti i naprednije i/ili preciznije postupke poput punkcije, biopsije, seroloških testova i dr. FUI može nastati uslijed raznih bolesti, uključujući imunosno posredovane poremećaje, infekcije, neoplazije i druge bolesti, što čini ovu dijagnozu složenim kliničkim izazovom. Prognoza može značajno varirati ovisno o osnovnom uzroku, što naglašava važnost precizne dijagnoze. U ovom radu provedena je detaljna analiza dosadašnjih istraživanja FUI-a u pasa, uključujući i etiološku usporedbu, pri čemu se pokazalo da su imunosno posredovani uzroci najučestaliji. Liječenje FUI-a treba biti prilagođeno identificiranoj bolesti, što može uključivati antibiotsku terapiju za infekcije, imunosupresijske lijekove za imunosno posredovane bolesti ili druge specifične terapije, uz odgovarajuću potpornu terapiju.

Ključne riječi: FUI, vrućica, dijagnostika, etiologija, ishod.

6. SUMMARY

Fever of Unknown Origin in Dogs

David Mihaljević

Fever of unknown origin (FUO) in dogs represents a complex diagnosis that requires careful attention, precise diagnostics, and targeted therapy. It can be defined as a body temperature above 39.2 °C lasting for at least three weeks, without an apparent cause, following at least three veterinary examinations or three days of hospitalization with basic diagnostic tests conducted. However, using the term FUO is often subjective and depends on the clinician, as it is not strictly defined in veterinary medicine. The diagnosis of FUO requires a systematic approach, starting with a detailed medical history and clinical examination, including gathering information about dog, vaccination status, travel history, etc. Diagnostics should be based on basic diagnostic tests, including blood and urine laboratory tests as well as diagnostic imaging. Depending on the findings, the diagnostic plan should include advanced and/or more precise procedures such as puncture, biopsy, serological tests, etc. FUO can result from various diseases, including immune-mediated disorders, infections, neoplasms, and other conditions, making this diagnosis a complex clinical challenge. The prognosis can vary significantly depending on the underlying cause, highlighting the importance of an accurate diagnosis. This paper represents a detailed analysis of previous research on FUO in dogs, including an etiological comparison showing that immune-mediated causes are the most common. Treatment of FUO should be tailored to the identified disease, which may include antibiotic therapy for infections, immunosuppressive drugs for immune-mediated diseases, or other specific therapies, along with appropriate supportive care.

Keywords: FUO, fever, diagnostics, etiology, outcome.

7. ŽIVOTOPIS

Zovem se David Mihaljević i rođen sam 25.08.1999. u Osijeku. Moje obrazovanje započelo je u osnovnoj školi Sveta Ana u Osijeku, nakon čega sam upisao II. gimnaziju u Osijeku te potom nastavio obrazovanje na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija, imao sam čast primiti nekoliko stipendija, uključujući stipendiju GENERA d.d., te FECAVA IVC *Evidensia Student Travel Scholarship*. Također sam bio dobitnik STEM stipendije koju dodjeljuje Osječko-baranjska županija, te stipendije Ministarstva znanosti i obrazovanja. Moje akademske aktivnosti obuhvaćale su brojne projekte. Bio sam demonstrator na Klinici za unutarnje bolesti i Zavodu za veterinarsku patofiziologiju te studentski urednik časopisa "Veterinar" i time se trudio pridonijeti veterinarskoj zajednici. Osvojio sam Rektorovu nagradu za projekt "Edukacijska prostorija za gmazove i vodozemce", koju sam zajedno s kolegama obnovio na našem fakultetu. Također sam sudjelovao i kao izlagač postera na međunarodnom znanstveno-stručnom skupu REPTILIA 2021. s posterom „*Locomotor system adaptations of some lizard species*“, kongresu „Veterinarska znanost i struka“ 2023. s posterom „*Etiology of hypoglycemia in dogs: a retrospective study*“ te kao predavač na simpoziju BIUS na PMF-u. Kao volonter, bio sam aktivan na Klinici za unutarnje bolesti na Veterinarskom fakultetu te u edukacijskoj prostoriji za gmazove i vodozemce. Kako bih dodatno proširio svoje znanje, sudjelovao sam na brojnim međunarodnim kongresima i simpozijima, uključujući kongrese u Sao Paulu, Lisabonu, Torinu, Beogradu i drugim gradovima. Također sam stekao dragocjeno iskustvo kroz različite stručne prakse, uključujući ERASMUS projekt u Clinica Veterinaria San Marco u Padovi, CEEPUS projekt na Sveučilištu veterinarske medicine u Košicama, te kratkotrajne IVSA razmjene u Ankari i Zaragozi. Veterinarski fakultet, zbog kojeg sam razvio strast za veterinarskom medicinom i predanost obrazovanju, istraživačkom radu i klinici, oblikovao je moje trenutne interese i ambicije.