

EMERGENTNE ZOONOZE UZROKOVANE KORONAVIRUSIMA

Taraš, Mario

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:979048>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Mario Taraš

EMERGENTNE ZOONOZE UZROKOVANE KORONAVIRUSIMA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik zavoda: Prof. dr. sc. Zoran Milas

Mentor: Prof. dr. sc. Ljubo Barbić

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Zoran Milas
2. Prof. dr. sc. Nenad Turk
3. Prof. dr. sc. Ljubo Barbić
4. Doc. dr. sc. Vladimir Stevanović (zamjena)

ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Ljubi Barbiću na svakom savjetu, podršci i povjerenju tijekom izrade diplomskog rada. Hvala Vam što ste odvojili vrijeme da pod Vašim vodstvom izradim diplomski rad i na svom znanju koje ste prenijeli na mene tijekom studija.

Također se zahvaljujem prijateljima i svima onima koji su obilježili moje studiranje savjetima, zajedničkim trenucima, iskustvima, razgovorima i smijehom da najljepše godine odrastanja učine nezaboravnima.

Najviše se zahvaljujem obitelji bez čijeg truda, ljubavi i ulaganja ovo ništa ne bi bilo moguće. Njima posvećujem ovaj diplomski rad.

POPIS SLIKA I TABLICA

Slika 1. Podrijetlo i način prijenosa koronavirusa ljudi

(preuzeto iz YE i sur., 2020.)

Slika 2. Struktura koronavirusa

(izvor: <https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins>)

Slika 3. Podrijetlo SARS-CoV-a i njegov prijenos na čovjeka

Slika 4. Podrijetlo MERS-CoV-a i njegov prijenos na čovjeka

(preuzeto iz KAYALI i PEIRIS, 2015.)

Slika 5. Prikaz vjerojatnog prijenosa SARS-CoV-2 sa životinja na ljude

(preuzeto iz BANERJEE i sur., 2020.)

Tablica 1. Prirodne infekcija SARS-CoV-2 virusom u životinja (OIE, 2021.)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. KORONAVIRUSI	3
3. EMERGENTNOST I ČIMBENICI EMERGENCIJE	7
4. EMERGENTNE ZOONOZE UZROKOVANE KORONAVIRUSIMA	11
4.1 Teški akutni respiratorni sindrom – SARS	11
4.1.1. Povijest i geografska proširenost.....	11
4.1.2. Etiologija.....	12
4.1.3. Epidemiologija i epizootiologija.....	12
4.1.4. Patogeneza.....	14
4.1.5. Klinička slika.....	15
4.1.6. Liječenje.....	15
4.1.7. Patoanatomski nalaz.....	17
4.1.8. Dijagnostika.....	18
4.1.9. Profilaksa.....	18
4.1.10. Dokaz infekcije SARS-CoV u životinja.....	19
4.2. Bliskoistočni respiratorni sindrom – MERS	21
4.2.1. Povijest i geografska proširenost.....	21
4.2.2 Etiologija.....	21
4.2.3. Epidemiologija i epizootiologija.....	22
4.2.4. Patogeneza i patoanatomski nalaz.....	24
4.2.5. Klinička slika.....	25
4.2.6. Liječenje.....	25
4.2.7. Dijagnostika.....	26
4.2.8. Profilaksa.....	27
4.2.9. Dokaz infekcije MERS-CoV u životinja.....	27

4.3. COVID-19	30
4.3.1. Povijest i geografska proširenost.....	30
4.3.2. Etiologija.....	30
4.3.3. Epidemiologija i epizootiologija.....	31
4.3.4. Patogeneza.....	34
4.3.5. Klinička slika.....	34
4.3.6. Liječenje.....	36
4.3.7. Patoanatomski nalaz.....	37
4.3.8. Dijagnostika.....	37
4.3.9. Profilaksa.....	38
4.3.10. Dokaz infekcije SARS-CoV-2 u životinja.....	39
5. ZAKLJUČCI	42
6. SAŽETAK	43
7. SUMMARY	44
8. LITERATURA	45
9. ŽIVOTOPIS	59

1. UVOD

Emergentnim zaraznim bolestima nazivaju se novootkrivene zarazne bolesti koje se po prvi put pojavljuju u populaciji. Spadaju u jedne od najvećih javnozdravstvenih problema, a njihovu pojavu gotovo je nemoguće predvidjeti, a kada se pojave često ih je teško kontrolirati te takve bolesti mogu poprimiti pandemijske razmjere. Neke od najpoznatijih primjera emergentnih zaraznih bolesti koje su zahvatile cijeli svijet su AIDS 1981. godine i pandemija virusa Influenza A (H1N1) 2009. godine. Zbog njihove iznenadne pojavnosti, velike brzine širenja i teške kontrole i nadzora predstavljaju značajan izazov, ponajviše u javnom zdravstvu.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije oko 75 % emergentnih bolesti koje su se pojavile u ljudi u zadnjih desetak godina uzrokovano je patogenim organizmima koji potječu od životinja ili od proizvoda životinjskog podrijetla. Velik broj tih bolesti imaju potencijal za širenje na različite načine i na velike udaljenosti te vrlo lako mogu postati globalni problem. Prema svemu navedenom, zoonoze treba ozbiljno shvaćati te je potrebno poduzeti sve mjere koje će spriječiti njihovo širenje.

Koronavirusi su poznati kao uzročnici bolesti već nekoliko desetljeća, ali su na značaju dobili tek u 21. stoljeću izbijanjem epidemije teškog akutnog respiratornog sindroma (engl. Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS) u ljudi te velikim ekonomskim gubitcima uzrokovanim koronavirusom koje su pogodile svinjsku industriju. Koronavirusi obično uzrokuju dišne i crijevne infekcije životinja i ljudi. U humanoj medicini smatrali su se relativno bezopasnima dok nije došlo do pojave SARS-a 2002. godine u Kini. Desetljeće kasnije, još jedan koronavirus, uzročnik bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. Middle East Respiratory Syndrome - MERS), izdvojen je iz bolesnika s upalom pluća u zemljama Bliskog istoka. Nedavno se, krajem 2019. godine u Wuhanu, Kina, pojavio novi koronavirus, SARS-CoV-2, koji trenutno predstavlja globalni zdravstveni problem. Za sve tri vrste virusa smatra se da su zoonotskog podrijetla i da su u ljudsku populaciju uneseni preko životinjskog međudomaćina.

Upravo navedene bolesti uzrokovane koronavirusima prototip su emergentnih zoonoza koje se pojavljuju sa sve većom učestalošću. Stoga, kako bi se epidemiološka situacija emergentnih zoonoza održala razmjerno povoljnom, potreban je sistematičan rad na sprečavanju i suzbijanju zaraznih bolesti kao i implementacija svih preventivnih i protuepidemijskih mjera protiv zaraznih

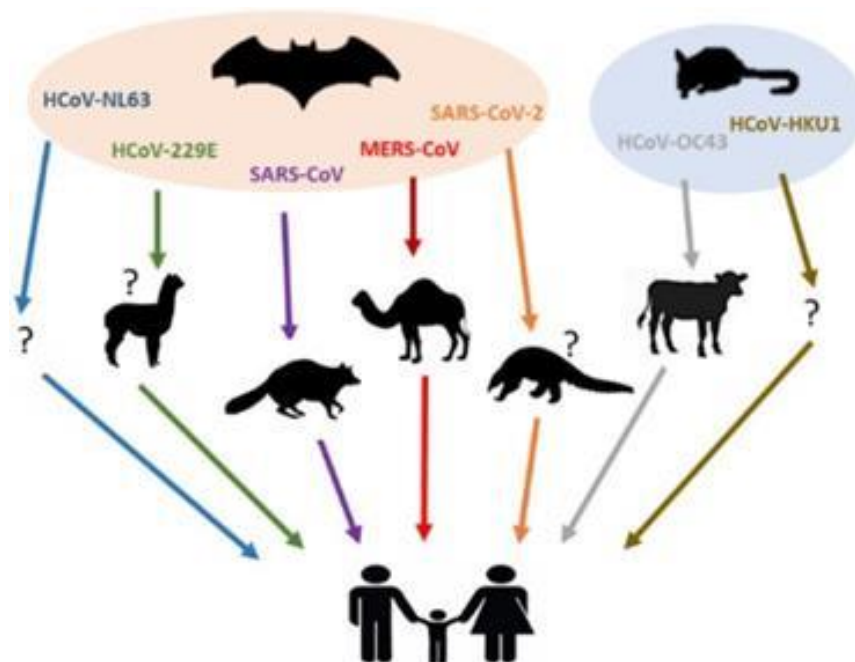
bolesti, te multidisciplinarni pristup nadzoru i suzbijanju zaraznih bolesti kroz zajedničko djelovanje liječničke i veterinarske struke kao i drugih povezanih struka. Ovaj pristup se naziva „Jedno zdravlje“ i jedini je pouzdani način kontrole, nadzora i sprječavanja emergentnih zaraznih bolesti u budućnosti.

Zbog svega navedenog, a pogotovo pojave COVID-19 koji je u potpunosti promjenio svijet kakvog smo do sada poznavali, u ovom diplomskom radu pregledno su prikazane osnovne značajke koronavirusa, čimbenici emergencije te sve recentne spoznaje o emergentnim zoonozama uzrokovanim koronavirusima. Ovakav prikaz omogućuje usporedbu značajki i razumijevanje načina nastanka ovih emergentnih zoonoza čije pojavljivanje se može očekivati i u budućnosti.

2. KORONAVIRUSI

Koronavirusi pripadnici su porodice *Coronaviridae* te su zajedno s porodicama *Arteriviridae*, *Roniviridae* i *Mesoniviridae* svrstani unutar reda *Nidovirales*. Članovi porodice *Coronaviridae* se na temelju genetskih i antigenetskih značajki mogu podjeljeliti u četiri roda: Alphacoronavirus (α -Cov), Betacoronavirus (β -Cov), Gamacoronavirus (γ -Cov) i Deltacoronavirus (δ -Cov). Od svih navedenih rodova, bolesti u ljudi mogu uzrokovati virusi iz roda Alphacoronavirus i Betacoronavirus. Virusi svrstani u ostale rodove najčešće uzrokuju bolesti u životinja. Najviše pažnje znanstvene javnosti zauzimaju pripadnici roda Betacoronavirus zbog dokaza filogenetskih istraživanja da svi poznati koronavirusi koji uzrokuju pneumoniju kod čovjeka pripadaju upravo ovome rodu. Unutar njega nalaze se tri najpoznatije vrste koronavirusa ljudi: SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 (REHMAN i sur., 2020.).

Osim ovih najpoznatijih, još četiri koronavirusa koji uzrokuju blagu prehladu kod ljudi, a to su HCoV-OC43 i HCoV-HKU1 koji također pripadaju rodu Beatcoronavirus te HCoV-NL63 i HCoV-229E, pripadnici roda Alphacoronavirus (WEISS i NAVAS-MARTIN, 2005.) Za sve koronavirusе ljudi smatra se da su rezervoari infekcije bile životinje, šišmiši ili glodavci, a da se prilagodba na ljude dogodila preko neke druge životinjske vrste kao međudomaćina (YE i sur., 2020.).



Slika 1. Podrijetlo i način prijenosa koronavirusa ljudi

(preuzeto iz YE i sur., 2020.)

Osim humanih koronavirusa, u veterinarskoj medicini velike probleme stvaraju koronavirusi koji inficiraju životinje. Među najznačajnijim ovakvim virusima su virus zaraznog bronhitisa (IBV), virus transmisivnog gastroenteritisa svinja (TGEV), virus epizootskog proljeva u svinja (PEDV) te u posljednje vrijeme, virus sindroma akutnog proljeva svinja (SADS-CoV) (BANERJEE i sur., 2019.)

Koronavirusi (CoVs) su ovijeni virusi s jednolančanom ribonukleinskom kiselinom (RNA) koja nosi genetsku informaciju. Naziv koronavirus dobili su na temelju izgleda njihove proteinske ovojnice koja pod elektronskim mikroskopom podsjećaju na krunu (lat. *Corona*), a na površini proteinske ovojnice istaknute su pravilno poredane strukture, glikoproteinski ovojnični izdanci koji podsjećaju na šiljke (eng. *spike*) zbog čega se ovi izdanci i nazivaju glikoproteini S.

Genom koronavirusa veličine je 26-32 kb tako da koronavirusi, u skupini RNA virusa, pripadaju virusima s najvećim genomom. Svi koronavirusi dijele sličnosti u organizaciji i ekspresiji njihovog genoma pri čemu je 16 regija koje kodiraju za nestrukturane proteine (nsp1 do nsp16) na 5' kraju, nakon čega slijede regije koje kodiraju za strukturne proteine: glikoprotein S (S), proteine ovojnice

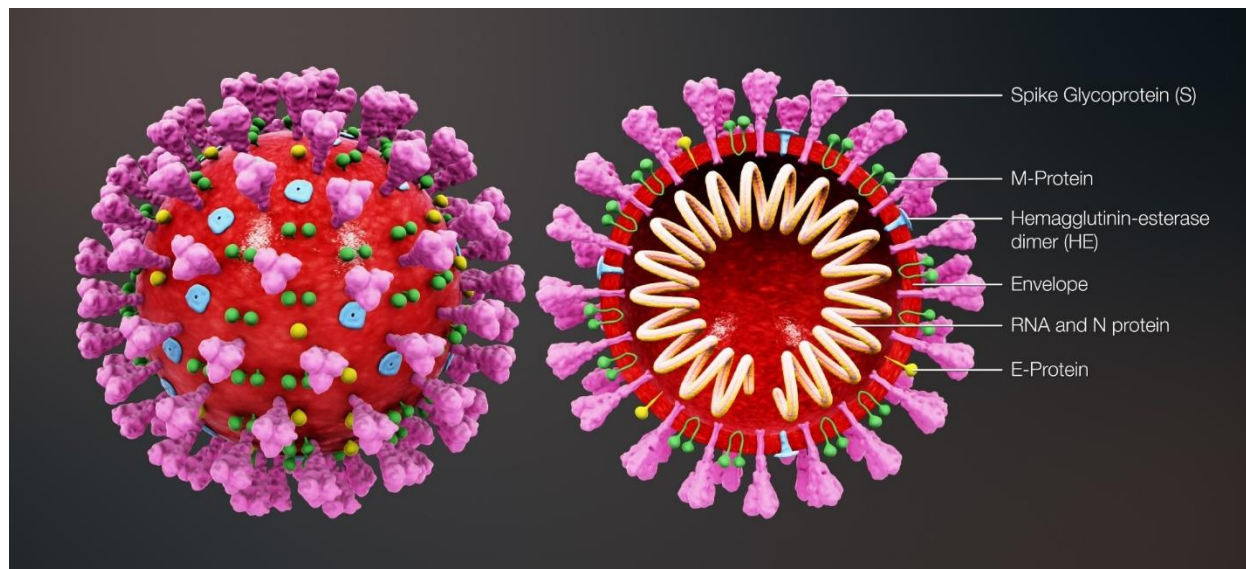
(E), proteine membrane (M) i nukleokapsidu (N) na 3' kraju (SU i sur., 2016.). Betakoronavirusi sadrže i protein hemaglutinin esterazu (HE) kojim se vežu za sijaličnu kiselinu receptora stanice domaćina. Glikoprotein S posreduje u vezanju virusa s receptorima na membrani stanica domaćina. Transmembranski protein (M) izrazito je hidrofoban te se tri puta proteže kroz membranu čime definira oblik virusne ovojnice. Protein E je najmanji od sva četiri strukturna proteina i sudjeluje u procesu sastavljanja i umnažanja virusa. Poznato je da proteini ovojnice djeluju i kao viroporini koji se sakupljaju u membrani domaćina i tvore proteinske pore koje su uključene u transport iona. N fosfoprotein je jedini koji je vezan za virusnu RNA i također sudjeluje u procesu sastavljanja novih virusnih čestica. Uz to N protein ima ključnu ulogu prilikom replikacije RNA unutar stanice domaćina (NAQVI i sur., 2020.).

Umnažanje virusa odvija se u citoplazmi. Virus se pomoću S i HE-proteina na svojoj ovojnici veže za receptore ciljne stanice. Stanični receptori za većinu koronavirusa su poznati, no najvažnije je istaknuti receptore za one viruse koji najčešće uzrokuju bolest u ljudi. Za virus CoV-229E je to aminopeptidaza N, dok je receptor za SARS-CoV i SARS-CoV-2 angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2), a za MERS-CoV dipeptidil-peptidaza 4 (DPP4). Nakon vezanja za ciljnu stanicu virus fuzijom svoje ovojnice i citoplazmatske membrane ulazi u stanicu. Dolazi do translacije RNA molekule, a enzim RNA-ovisna polimeraza koristi pozitivni lanac RNA kao kalup za sintezu njemu komplementarnog lanca koji dalje služi za sintezu genoma. Novosintetizirana RNA udružuje se sa N-proteinom te oni zajednički formiraju nukleokapsidu.

S, M i HE-proteini glikoliziraju se i ugrađuju u novu virusnu česticu koja sazrijeva. Sazrijevanje se odvija na endoplazmatskom retikulumu i Golgijevom aparatu pupanjem. Nakon što sazrije, virus izlazi iz stanice fuzijom vezikule nastale na endoplazmatskom retikulumu (na kojoj se formirao u stanici domaćina) i stanične membrane (FEHR i PERLMAN, 2015.).

Koronavirusi inficiraju mnoge vrste životinja kao i ljude. U literaturi su opisani već više od 50 godina. Prvi pokušaj izdvajanja mišjeg koronavirusa zabilježen je 1949. godine, a molekularni mehanizmi replikacije kao i patogeneza koronavirusa su aktivno proučavani od 1970. godine. Prije pojave SARS-CoV otkrivena su dva ljudska koronavirusa, OC43 i 229E, koji su uzrokovali kliničku sliku. Za mnoge koronavirusne ljude i životinja šišmiši se smatraju rezervoarima virusa, a drugim mogućim rezervoarom ovih virusa smatraju se glodavci. Kako su koronavirusi u ljudi do pojave SARS-CoV uzrokovali blage infekcije u ljudi istraživanje patogeneze koronavirusnih

infekcija primarno se provodilo preko proučavanja životinjskih koronavirusa (WEISS i NAVAS-MARTIN, 2005.). Tako je primjerice mišji koronavirus najčešće istraživan kao model za stjecanje spoznajama o koronavirusnim bolestima ljudi.



Slika 2. Struktura koronavirusa

(izvor: <https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins>)

3. EMERGENTNOST I ČIMBENICI EMERGENCIJE

Svijet je u posljednjim desetljećima suočen s pojavom sve većeg broja potpuno novih, često brzo širećih, zaraznih bolesti koje nazivamo emergentne bolesti. Iako točne brojke nisu poznate, sigurno je da emergentne zarazne bolesti čine velik dio zaraznih bolesti u ljudi. Pandemije ovakvih bolesti su kroz povijest bile uzrok rekordnih brojeva smrtnih slučajeva. Tako je naprimjer pandemija poznata pod nazivom "Crna smrt" ili "Crna kuga" iz razdoblja 1340.-ih godina odnijela oko 200 milijuna života širom svijeta. 1918. godine pojavila se i pandemija uzrokovana novim virusom influence nazvana "Španjolska gripa" od čije je posljedica preminulo 50 milijuna ljudi. Također, jedna od istaknutijih pandemija emergentne zarazne bolesti je i pandemija uzrokovana virusom imunodeficijencije - HIV (eng. Human Immunodeficiency Virus) iz 1981. godine koja je uzrokovala više od 30 milijuna smrtnih slučajeva (MORENS i FAUCCI, 2013.). U razdoblju od 1940. do 2004. godine ukupno je potvrđeno 335 emergentnih zaraznih bolesti od kojih su 70% bile zoonoze (JONES i sur., 2008.).

Emergentne zarazne bolesti su definirane kao one čija je incidencija u ljudi porasla u zadnja dva desetljeća ili se očekuje njezina veća pojavnost u bliskoj budućnosti. Najčešće emergentne infekcije su respiratorne infekcije, infekcije prenosive hranom i vodom te arbovirusne infekcije. Emergentne zarazne bolesti karakterizira iznimno dinamična i komplicirana priroda bolesti. Naime, emergentne infekcije se mogu pojavljivati u nekoliko navrata. Hoće li se bolest, u kojem obliku i kojim intenzitetom pojaviti ovisi o mnoštvu faktora, a oni se mogu podijeliti u tri kategorije: ovisne o uzročniku, ljudskom faktoru i čimbenicima samog okoliša (HUI, 2006.). Emergencija kao takva proizlazi iz činjenice da se uzročnik pojavljuje po prvi put, bolest širi na nova područja, prepoznavanju uzročnika koji je dotad bio prisutan u populaciji ali nije prepoznat kao uzročnik te bolesti ili prepoznavanjem činjenice da je neka dotad poznata bolest zapravo zarazne etiologije (VAN DOORN, 2014.).

Očit je svjetski trend pojave sve većeg broja emergentnih zaraznih bolesti, bilo da se radi o bolestima od kojih oboljevaju isključivo ljudi ili su zoonoze. Najveći dio pozornosti usmjeren je na zoonoze, međutim postoje i dodatne prijetnje. Jedna od takvih je upravo prilagodba mikroorganizama na lijekove, odnosno njihova rezistencija, a kao najčešća rezistencija na antibiotike je pojava meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA). Velika pozornost je

usmjerena i na virus influence koji, kada se pojavi novi soj, poprima pandemijske razmjere. Upravo takva jedna pandemija je zabilježena 2009. godine uzrokovana virusom influence H1N1. Kao još jedan primjer možemo navesti epidemiju Ebole od 2014.-2016. godine u Zapadnoj Africi za koju se može reći da je bila najkompleksnija ove vrste dotada. Kontinuirane i sveprisutne epidemije emergentnih virusnih zoonoza su AIDS, hepatitis E, bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS) kao i mnoge druge (PUNTARIĆ i ROPAC, 2016.), a od 2019. i infekcije SARS-CoV-2.

Čimbenici emergencije utječu na pojavu i širenje emergentnih bolesti. Ako se ostvare povoljni uvjeti, sve emergentne bolesti koje se pojave bilo gdje na svijetu mogu se širiti na veća područja ili globalno. Od virusnih bolesti primjeri su virus gripe H5N1 (ptičja gripa), virus nove (pandemijske) gripe A (H1N1), drugi novi virusi gripe (kao npr. H7N9), koronavirusi (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), virus Zapadnog Nila, virus dengue groznice (DENV), Chikungunya virus (CHIKV), kao i mnogi drugi. Čimbenici emergencije također omogućuju i re-emergentnost virusnih bolesti, ali i zaraznih bolesti druge etiologije kao što su malarija, lišmanijaza, bedrenica, bruceloza, tularemija i mnoge druge (MORSE i sur., 2012.).

Posljednjih desetljeća jasno je uočljiv globalni trend porasta učestalosti emergentnih zaraznih bolesti koje ugrožavaju čovječanstvo kroz pojavu novih i širenja postojećih emergentnih zoonoza koji će se zasigurno i nastaviti pod utjecajem čimbenika emergencije koji su posljedica današnjeg modernog načina života. Složenost procesa emergencije zaraznih bolesti, koja je posljedica promjena u međuodnosu ljudi, životinja i okoliša, naglasila je potrebu za uvođenjem cjelovitog pristupa očuvanju javnog zdravlja pod nazivom "Jedno zdravlje". Implementacija ovog novog pristupa koji podrazumijeva multidisciplinarnu suradnju na regionalnoj i globalnoj razini predstavlja jedini adekvatan odgovor na opisane trendove (SCHWABE, 1984.).

Čitav spektar različitih faktora predstavlja pokretač za pojavu emergentnih zaraznih bolesti. Jedan od njih je demografija, a samim time i osjetljivost populacije na infekciju, jer što je na nekom području stanovništvo brojnije i starije dobi, samim time je i podložnije zarazi. Razvoj međunarodne trgovine, povećan (i brz) promet ljudi i životinja također može doprinijeti razvoju, a naročito širenju bolesti. Još jedan čimbenik je i vrijeme (klima, temperatura zraka, količina oborina). Uz klimatske prilike važno je spomenuti i bioraznolikost nekog područja. Ukoliko je na nekom području prisutno više vrsta divljih životinja, vjerojatnije je da će na tom području doći do pojave neke zoonoze nego na području sa smanjenom bioraznolikošću. Siromaštvo, socijalna

nejednakost, ratovi, nepoštivanje javnozdravstvenih zakona dovode do smanjenih higijenskih uvjeta na nekom području što također može doprinijeti pojavi neke nove bolesti. Posljednji, ali i najizazovniji čimbenik je mutacija samih mikroorganizama (JONES i sur., 2008.). Sve ranije spomenute čimbenike moguće je proučiti i uzeti u obzir pri predviđanju emergencije zaraznih bolesti, no mutacije uzročnika nikako nije moguće predvidjeti. Upravo to predstavlja najveći problem i izazov za većinu znanstvenika. Budući da velika većina emergentnih virusa pripada RNK virusima, a dokazano je da oni imaju izrazito veliki mutacijski potencijal, ne čudi činjenica kako su izrazito prilagodljivi na novu okolinu i brzo evoluiraju. Najpoznatiji primjer adaptacije i promjena unutar mikroorganizma su također i rezistencija bakterija na antibiotike, uzrokovana neprikladnom i sve većom uporabom antibiotika, a najčešće bez opravdanih razloga. Najčešći načini kojima se virus adaptira na okolinu i mijenja svoj genom su: točkaste mutacije i preslagivanje genoma. Točkaste mutacije su promjene u nekoliko parova baza odnosno čak i jednoj aminokiselini ili nukleotidu koja bez obzira na promjenu u tako malom opsegu može dovesti do izmjena fenotipskih svojstava te promjene antigenskog sastava i izbjegavanja imunološkog odgovora. Rekombinacija je izmjena odsječaka DNK-a između kromosomskog para, a prirodno je karakteristična za proces mejoze. Međutim rekombinacija se može dogoditi i izmjenama odsječaka virusnih genoma tijekom istovremenog umnažanja u stanici. Ovakvo preslagivanje je često kod segmentiranih virusa koji koinficiraju istu stanicu. Najučestalije je kod virusa influence, a kolokvijalno se još naziva i antigensko skretanje (engl. „antigenic shift“). Tako su patogeni sojevi influence sa zoonotskim potencijalom koje nazivamo pandemijski sojevi najčešće nastali preslagivanjem segmentiranih dijelova genoma virusa influence. Preslagivanje se najčešće događa u svinjama, a budući da je u Kini uobičajen sistem držanja svinja i pataka u bliskom kontaktu prilikom procesa proizvodnje, ova činjenica je dovela do nekakve vrste „prirodnog laboratorija“ gdje se najčešće i stvaraju takvi novi tipovi virusa influence (ABDELRAHMAN i sur., 2020.). Za razliku od influence, mutacije kod SARS-CoV 2 virusa nisu toliko učestale. Unatoč tome, mutacije koje su se dogodile pomogle su rapidnom širenju virusa diljem svijeta. Na primjer, soj virusa koji sadrži D614G mutaciju opisan je kao prevladavajući soj SARS-CoV-2 i poznat je od sredine 2020., a mutacije koje su se dogodile kasnije doprinijele su većoj infektivnosti i širenju virusa te su povećale afinitet vezanja virusa na ciljni receptor ACE2 (BARIC, 2020.).

Upravo takvom primjeru značaja virusnih mutacija tijekom pandemije emergentne bolesti svjedočimo i danas. Naime trenutno su identificirana tri soja SARS-CoV-2, a to su: UK (B.1.1.7.),

Južnoafrički (B.1.351) i brazilski soj (P.1) koji su mutacijama izmjenili svojstva. Tako provedena istraživanja ukazuju na veću smrtnost od UK soja za razliku od prevladavajućeg soja. Novonastale mutacije dovele su do sitnih promjena u strukturi S proteina, koji je protein bitan za ulazak virusa u stanicu, a dovele su do povećanja infektivnosti. Osim toga, neutralizirajuća protutijela vezuju se za S protein u svrhu sprječavanja COVID-19 infekcije te se otvara pitanje utjecaja ovakvih izmjena na imunološku zaštitu ljudi koji su prebolili infekciju ili cijepljeni cjepivima koja sadržavaju ranije inačice virusa (IACOBUCCI, 2021.).

Upravo na svim dosadašnjim primjerima pojave i širenja emergentnih zoonoza jasno je vidljiva potreba za integriranim multidisciplinarnim pristupom istraživanju zaraznih bolesti. Takav pristup je definiran kroz pristup "Jedno zdravlje" (engl. One health) koji podrazumijeva zajedničku multidisciplinarnu suradnju na lokalnoj, nacionalnoj i globalnoj razini kako bi se postigli najbolji rezultati u očuvanju zdravlja ljudi i životinja te očuvanju okoliša (BARBIĆ i sur., 2015.).

4. EMERGENTNE ZOONOZE UZROKOVANE KORONAVIRUSIMA

4.1. TEŠKI AKUTNI RESPIRATORNI SINDROM - SARS

Infekcija virusom SARS-CoV uzrokovala je prvu emergentnu koronavirusnu zoonozu u ovom tisućljeću. Širenje među ljudima novog virusa zabilježeno je u Kini 2002. godine, a bolest je zbog kliničkih značajki nazvana teški akutni respiratorni sindrom. Za naziv bolesti češće se koristi skraćenica SARS koja je nastala od prvih slova naziva bolesti na engleskom jeziku Severe Acute Respiratory Syndrome.

4.1.1. Povijest i geografska proširenost

Prvi slučajevi atipične pneumonije u ljudi zabilježeni su pred kraj 2002. godine. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je zaprimila izvještaje o postojanju i širenju nove respiratorne bolesti u kineskoj provinciji Guangdong u veljači 2003. godine (PARRY, 2003.). Tada nepoznati virus prvi je put izoliran iz pluća i nosnog iscjetka inficiranih osoba i uzgojen na staničnoj kulturi Vero E6 koja potječe od epitelnih stanica bubrega afričkog zelenog majmuna (WEISS i NAVAS-MARTIN, 2005.). Epidemija koja je nastala krajem 2002. godine i trajala do srpnja 2003. godine rezultirala je s 8,422 zabilježena slučaja zaraze među kojima je 916 (9,6%) oboljelih preminulo. Slučajevi SARS-CoV infekcije dokazani su u 29 država, ponajviše u Aziji, iako je i Sjeverna Amerika bila zahvaćena, poglavito Toronto u Kanadi (CHAN-YEUNG i XU, 2003.). Epidemija je stavljena pod kontrolu isključivo strogom izolacijom zaraženih osoba i osoba koje su bile u bliskom kontaktu. U Sjedinjenim Američkim Državama prijavljeno je 156 sumnjivih slučajeva, od kojih je serološkim testiranjem potvrđeno njih osam. Početkom 2004. godine virus se ponovno pojavio u Guangdong provinciji uzrokujući infekciju četiri osobe, no naknadna transmisija virusa nije potvrđena (POON i sur., 2004.).

4.1.2. Etiologija

SARS-CoV je okruglastog oblika, složene simetrije. Veličina virusne čestice s ovojnicom je 80-120 nm. Virusni genom je jednolančana pozitivno usmjerena RNA, okružena ovojnicom koja sadrži virusne glikoproteine. U građi SARS-CoV bitna su 3 glikoproteina: nukleokapsidni glikoprotein (N) koji je povezan sa RNA i sudjeluje u oblikovanju nukleokapside, M transmembranski protein, koji se tri puta prožete kroz ovojnicu te je izrazito hidrofoban i S glikoprotein koji je izdanak ovojnice, a po kojem su koronavirusi i dobili ime. Uloga S glikoproteina u patogenezi je vezanje virusa na stanične receptore.

Ranije poznati koronavirusi ljudi se teško izdvajaju *in vitro* no SARS-CoV je iznimka jer se uspješno umnaža u staničnoj kulturi bubrega afričkog zelenog majmuna (Vero E6), što uvelike olakšava njegovo proučavanje (WEISS i NAVAS-MARTIN, 2005.).

Određenja istraživanja pokazuju da je SARS-CoV stabilniji u okolišu u odnosu na ostale respiratorne viruse. Infektivnost virusa nestaje pri 56° C nakon 60 minuta, a pri 4° C infektivnost može biti očuvana desetak dana. Virus je osjetljiv na formaldehid, oksidirajuća sredstva i eter (KARIWA i sur., 2006.).

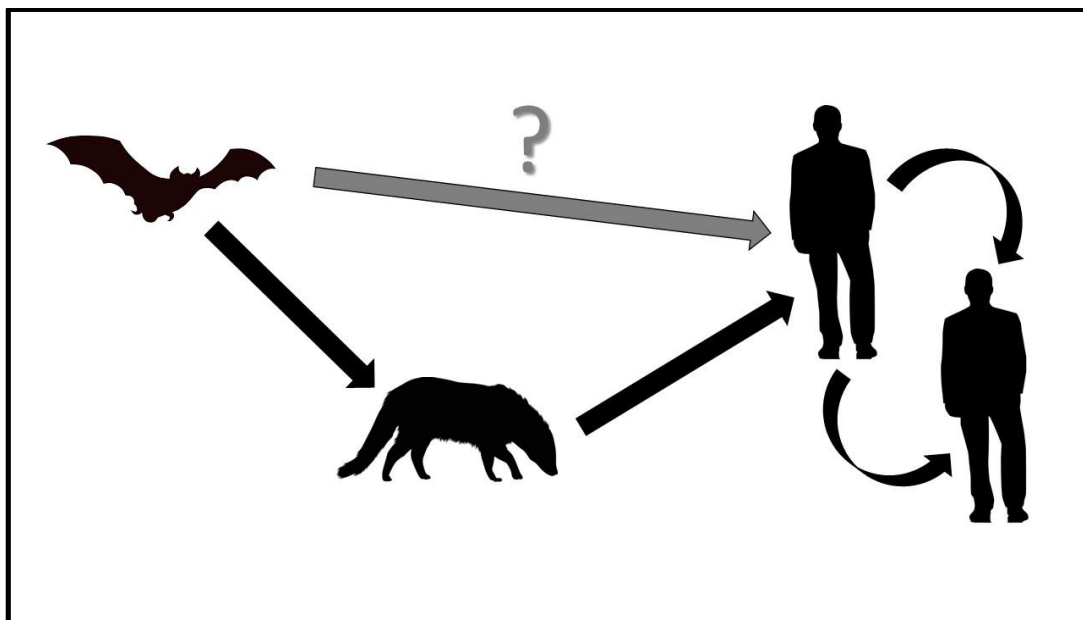
4.1.3. Epidemiologija i epizootiologija

SARS je prva emergentna bolest 21. stoljeća koja je predstavljala međunarodnu prijetnju zdravlju ljudi te imala globalni epidemijski potencijal. Pojavila se u studenom 2002. godine, a kad je epidemija zahvatila Hong Kong pred kraj veljače 2003., došlo je do ubrzanog širenja bolesti po svijetu ponajviše usljed zrakoplovnog prometa. Relativno dug period inkubacije od desetak dana omogućio je globalno širenje virusa od strane osoba koji su bili asimptomatski nositelji virusa (TSANG i sur., 2003.).

Od prve pojave bolesti, pa do sekvencioniranja genoma virusa proteklo je dva mjeseca kada je ustanovljeno da je uzročnik SARS-a potpuno novi koronavirus. Do tada su koronavirusi bili poznati kao uzročnici blagih respiratornih bolesti u ljudi te respiratornih oboljenja i gastroenteritisa u domaćih životinja. Zbog sve većeg bliskog kontakta ljudi i divljih životinja nametalo se pitanje je li došlo do prelaska virusa sa životinje na čovjeka te je bilo bitno utvrditi prvotni rezervoar

bolesti. Istraživanja provedena na tržnici gdje je izbila epidemija dokazala su uzročnika SARS-a u obrisku nosa i izmetu azijskih cibetki palmašica (*Paradoxurus hermaphroditus*) (BANERJEE i sur., 2019.) koje se od tada smatraju najznačajnijim međudomaćinom ovog emergentnog zoonotskog uzročnika. Daljnja istraživanja potvrdila su da vrlo srodan koronavirus cirkulira u šišmiša potkovnjaka (*Rhinolophidae*), te se oni smatraju primarnim rezervoarima SARS-CoV.

Prijenos virusa između ljudi se događa kapljično ili indirektnim dodiranjem dolaskom u kontakt s površinama kontaminiranim virusom. SARS se primarno širio u bolnicama i zdravstvenim ustanovama. Korištenje endotrahealnog tubusa, bronhoskopije i primjena terapije u obliku aerosola dodatno su pridonijeli širenju infekcije u bolnicama. Fekalno-oralni način širenja bolesti još nije dovoljno proučavan, ali pretpostavlja se da ima određenu ulogu pošto je virus dokazan u stolici i urinu. Ustanovljeno je da je epidemija koja je zahvatila naselje u Hong Kongu u kojoj je došlo do širenja infekcije u 300 kućanstava uzrokovana kontaminiranom kanalizacijom. Stoga, pretpostavlja se da kontaminirana hrana i voda mogu biti jedni od načina širenja infekcija, ali su potrebna daljnja istraživanja da bi se to dokazalo. Također, zabilježena su dva slučaja prijenosa virusa sa djece na odrasle, dok širenje virusa između djece nije zabilježeno. Osim toga, perinatalna i vertikalna transmisija virusa nije zabilježena. Ulazna vrata za virus su sluznica oka, nosa i usta (PERIRIS i sur., 2003.).



Slika 3. Podrijetlo SARS-CoV-a i njegov prijenos na čovjeka

4.1.4. Patogeneza

Patogeneza SARS-a još nije u potpunosti razjašnjena. Ono što je do sada poznato je da ulaskom u organizam SARS-CoV se pomoću S proteina veže za ACE2 receptore na stanici (LI i sur., 2003.). ACE2 receptor je enzim vezan za staničnu membranu te se ponajviše nalazi u plućima, arterijama, srcu, bubrezima i crijevima. Smatra se da određenu ulogu u patogenezi ima enzim katepsin L, što objašnjava značajno manju razinu umnažanja virusa u endotelnim stanicama gdje je zastupljenost enzima katepsin L iznimno mala (HUANG i sur., 2006.).

Vežanjem virusa na stanični receptor dolazi do promjene u konformaciji S proteina što rezultira otpuštanjem nukleokapside u stanicu domaćina. Ulaskom u stanicu, dolazi do replikacije virusa u citoplazmi. Novostvoreni virus se preko sekretornih mehanizama stanice otpušta i inficira okolne stanice. Nadalje, ACE2 je ključna molekula u renin-angiotenzin sustavu pri čemu ima zaštitnu ulogu kod akutnih ozljeda plućnog tkiva. Istraživanja koja su provedena na životinjama, utvrdila su da vežanjem SARS-CoV na ACE2, dolazi do smanjene ekspresije ACE2 pri čemu se smanjuje zaštitna uloga ACE2 u plućima (IMAI i sur., 2005.). Za vrijeme prve faze bolesti koja traje desetak dana, kad je umnažanje virusa izrazito visoko, citopatogeni učinak dodatno doprinosi oštećenju plućnog tkiva, što je i dokazano uzgojem virusa *in vitro* na Vero E6 staničnoj kulturi i cilijarnim traheobronhalnim epitelnim stanicama. Pretpostavlja se da je prisutnost multinuklearnih stanica u plućima uzrokovana citopatogenim učinkom virusa. Morfološkim i biokemijskim analizama utvrđena je indukcija apoptoze kod infekcije Vero E6 stanične kulture s virusom (SIMS i sur., 2005.). *In vivo* istraživanja dokazala su apoptozu u stanicama štitnjače, tijekom spermatogeneze, u epitelnim stanicama, pneumocitima, monocitima/makrofagima, limfocitima i hepatocitima. Virus inficira T limfocite, monocite i makrofage, što je djelomičan uzrok nastanka limfopenije. Inficiranim limfocitima i monocitima virus se širi na ostale organe. Deplecijom inficiranih stanica dolazi do dodatnog oštećenja plućnog tkiva. Prema određenim *in vitro* i *in vivo* istraživanjima, SARS infekcija epitelnih stanica pluća dovodi do stanja poznatog kao citokinska oluja, u kojem dolazi do oslobađanja protuupalnih citokina i kemokina koje oštećuju plućno tkivo. Za nastanak citokinske oluje predisponirajući faktori su dob, spol, određeni koomorbiditeti, od kojih je jedan od značajnijih šećerna bolest (GU i KORTEWEG, 2007.).

4.1.5. Klinička slika

Inkubacija bolesti traje 2-10 dana, s najučestalijom inkubacijom 4-7 dana. SARS zahvaća sve dobne skupine, a bolest je bila učestalija u žena, vjerojatno iz razloga što se virus proširio među medicinskim osobljem, ponajviše medicinskim sestrama. Bolest u pravilu započinje povišenom tjelesnom temperaturom, malaksalošću, kašljem, mijalgijom i osjećajem zimice. Navedeni simptomi tipični su za prvu fazu SARS-a u kojoj se virus intenzivno umnaža. Gubitak daha, tahipneja i pleuritis se pojavljuju tek u kasnijem stadiju bolesti. Za razliku od ostalih atipičnih pneumonija uzrokovanih mikoplazmama ili klamidijama, kod SARS-a bolest se ne očituje grloboljom i iscjetkom iz nosa. Proljev kao početni simptom je zabilježen u 20% slučajeva, dok u 67% pacijenata dođe do pojave proljeva za vrijeme trajanja bolesti.

U početnom stadiju bolesti, RTG pluća obično pokazuje normalan nalaz. S pogoršanjem dišnih simptoma česti su intersticijski infiltrati, koji ponekad postaju generalizirani te napreduju do akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS).

Limfopenija je zabilježena u 98% slučajeva, a u nekih pacijenata i trombocitopenija te popratno s tim povišene vrijednost D-dimera i produljeno aktivirano parcijalno protrombinski vrijeme (APTT). Serumske razine alanin aminotransferaze, kreatinin kinaze i laktat dehidrogenaze mogu biti povišene (HUI i sur., 2003.).

Drugu fazu karakterizira perzistentna temperatura, hipoksija i progresivno pogoršanje pneumonije, međutim dolazi do pada virusnog titra. Otprilike 20% pacijenata u kojih je došlo do pogoršanja simptoma zahtjevaju intenzivnu njegu, a osim toga mogu razviti akutni respiratorni distres sindrom koji zahtjeva mehaničku ventilaciju. Nastanak ovakvog pogoršanja i dodatnog oštećenja tkiva pluća nije uzrokovano daljnjim nekontroliranim umnažanjem virusa, nego je najvjerojatnije posljedica pretjeranog imunskog odgovora domaćina (PEIRIS i sur., 2003.).

4.1.6. Liječenje

Liječenje SARS-a je kompleksno. Razlozi za to su nepredvidljiv tijek bolesti te jos uvijek nedovoljno razjašnjena patogeneza bolesti (TSANG i sur., 2003.). Teorijski, razvoj SARS-a ima dvije faze: 1. u kojoj dolazi do replikacije virusa i pojave kliničkih znakova bolesti te 2. faza u kojoj dolazi do pada koncentracije virusa u krvi, ali i pogoršanja zdravstvenog stanja koje je obilježeno perzistentnom vrućicom, hipoksijom i progresivnim oštećenjem pluća. Pošto je sam

razvoj bolesti izrazito nepredvidljiv, liječenje zahtjeva individualni pristup svakom od pacijenata (TSANG i LAM, 2003.). 2003 godine, kada se SARS pojavio, liječenje je bilo empirijsko zbog nedovoljnih saznanja o patogenezi bolesti. U početnim fazama bolesti liječenje se sastojalo od primjene inhibitora proteaze (lopinavir/ritonavir) u kombinaciji s ribavirinom. Lopinavir i ritonavir su lijekovi korišteni u terapiji HIV-a, a istraživanja su pokazala njihovu učinkovitost *in vivo* u kombinaciji s ribavirinom u liječenju SARS-CoV. Prednosti korištenja ovakvog liječenja, osim smanjene smrtnosti koja je pala sa 15,6% na 2,3% je smanjena upotreba kortikosteroida, pad bolničkih infekcija, pad viremije i povišena razina perifernih limfocita (CHU, 2004.). Ribavirin je pokazao učinkovitost protiv mnogih virusa *in vitro*, i zbog toga je imao široku upotrebu u liječenju SARS-a 2003. godine. Kasnijim istraživanjima njegova učinkovitost u liječenju SARS-a dobrim dijelom je osporena.

U liječenju SARS-a primjenjuje se i interferon. Interferoni predstavljaju prvu liniju obrane, i sintetiziraju se rano kao odgovor na virusnu infekciju. Inhibiraju velik broj RNA i DNA virusa uključujući SARS-CoV u uvjetima *in vitro* (CINATL i sur., 2003.). Upotreba interferona u pokusno inficiranih Javanskih makakija pokazala je znatno smanjenu sposobnost virusne replikacije u usporedbi sa makakijima koji nisu liječeni interferonom (HENSLEY i sur., 2004.). Njihova primjena u kombinaciji s kortikosteroidima ima pozitivan učinak na povišenje zasićenosti krvi kisikom, pad kreatinin kinaze i bržu regeneraciju promjena na plućima (HAAGMANS, 2004.).

Plazma od pacijenata koji su se oporavili od SARS infekcije je korištena u svrhu imunoterapije te po provedenim istraživanjima ima pozitivan utjecaj u ranom stadiju bolesti (CHENG i sur., 2005.). Pozitivan utjecaj SARS-CoV neutralizirajućih protutijela kasnije je potvrđen i istraživanjima na životinjama (GREENOUGH i sur., 2005.).

Za vrijeme druge faze razvoja bolesti, kada dolazi do pojave hipoksije i daljnjeg oštećenja pluća, primjena kortikosteroida je preporučljiva. Pravovremena primjena kortikosteroida u terapiji je izrazito teška, jer ovisi o svakom pojedincu zasebno i može varirati od 3. do 21. dan od pojave prvih simptoma. Upotreba pulsne terapije metilprednizolona za vrijeme kliničkog pogoršanja bolesti rezultirala je padom temperature i poboljšanjem uočljivim na rendgenskim snimkama pluća. Komplikacije kao gljivične infekcije i avaskularna nekroza kosti uočene su kao posljedica dugotrajne upotrebe kortikosteroida (HUI i WONG, 2004.).

4.1.7. Patoanatomski nalaz

Razudbeni nalaz ovisi o tijeku i trajanju bolesti. Patološke promjene u pluća i crijevima su opsežno istraživane te su više manje poznate za razliku od onih na ostalim organima. Makroskopski, pluća su edematozna i konsolidirana. Patohistološki, za vrijeme prve faze bolesti (7-10 dana) za nalaz pluća tipična je pojava difuznog oštećenja alveola. Daljnjim razvojem bolesti (10-14 dana) dolazi do fibrozne proliferacije zračnog prostora i hiperplazije pneumocita. Opseg nastanka fibroze pluća i vrijeme trajanja bolesti su u direktnoj korelaciji.

U mnogo slučajeva je uočen stanični infiltrat, te je imunohistokemijskim bojanjem utvrđeno da se upalne stanice sastoje od makrofaga, ili kombinacije makrofaga i limfocita sa ili bez neutrofila. Ostala oštećenja koja se mogu uočiti su skvamozna metaplazija bronhalnih i alveolarnih epitelnih stanica, subpleuralna proliferacija fibroznog tkiva u zračnom prostoru, gubitak cilijarnog epitela, oštećenje krvožilnog sustava (edem pulmonalnih krvnih žila i nastanak fibroznog tromba sa ili bez plućnog infarkta), apoptoza epitelnih stanica, monocita, makrofaga, limfocita i pneumocita te hemofagocitoza mononuklearnih stanica u plućnom tkivu (GU i KORTEWEG, 2007.).

Kod većine provedenih razudbi utvrđena je nekroza slezene i atrofija bijele pulpe s izrazitom deplecijom limfocita. Limfni čvorovi su atrofirani, s prisutnom fokalnom nekrozom hilarnih limfnih čvorova u određenom broju slučajeva (WONG i sur., 2003.). Nekoliko provedenih istraživanja navode mogućnost inficiranja središnjeg živčanog sustava (XU i sur., 2005.). Tako je RT-PCR-om virus dokazan u cerebrospinalnoj tekućini i uzorku mozga. Također imunohistokemijom i *in situ* hibridizacijom potvrđena je infekcija neurona i glija stanica (GU i KORTEWEG, 2007.).

Patološke promjene bubrega obuhvaćaju fokalnu nekrozu i vaskulitis malih vena u bubrežnom instersticiju (DING i sur., 2003.) Imunohistokemijom i *in situ* hibridizacijom je virus dokazan u epitelnim stanicama distalnih tubula. Istraživanje koje je provedeno na sedam muškaraca utvrdilo je promjene na testisima. Kod svih je uočena destrukcija germinativnih stanica bez prisutnih spermatozoa u epitelu sjemenih kanalića ili lumenu. Također je uočen velik broj apoptoznih spermatocita (GU i KORTEWEG, 2007.).

Specifične promjene koje se nalaze u zahvaćenom gastrointestinalnom sustavu nisu uočene. Najznačajnije promjene su deplecija mukoznog limfoidnog tkiva u ždrijelu, slijepom i tankom

crijevu (LANG i sur., 2003.). Promjene na gušterači, želucu i slinskim žlijezdama nisu uočene iako se SARS-CoV infekcija često manifestira gastrointestinalnim simptomima. Virus je potvrđen u uzorcima crijeva RT-PCR-om, a infekcija crijeva nam pruža objašnjenje pronalaska virusne RNA u uzorku stolice (PEIRIS i sur., 2003.).

4.1.8. Dijagnostika

WHO je 1. svibnja 2003. godine objavila izvještaj o kliničkim znakovima temeljem kojih se postavlja sumnja na SARS. Prema njemu, sve osobe s temperaturom višom od 38° C, suhim kašljem, otežanim disanjem, koje su bile u kontaktu s osobom koja je sumnjiva ili kojoj je potvrđen SARS ili imaju povijest putovanja u područja u kojima je prisutna lokalna transmisija bolesti smatraju se sumnjivim na oboljenje. Također i preminuli pacijenti na kojima nije izvedena razudba, ali su preminuli od posljedica ARDS-a te su imali neke od gore navedenih simptoma se smatraju sumnjivima na SARS.

Vjerojatan slučaj SARS-a je definiran u slučajevima u kojih su na temelju RTG-a uočeni znakovi upale pluća ili akutnog respiratornog distres sindroma, te kod razudbe preminulih pacijenata u kojih su pronađeni dokazi ARDS-a nepoznatog uzroka.

Laboratorijska metoda izbora za dokaz SARS-CoV je RT-PCR. Za laboratorijsku potvrdu SARS-CoV potrebno je dokazati virus u dva klinička uzorka iz različitih mjesta ili s istog mjesta ali s vremenskim odmakom, odnosno dobiti pozitivan rezultat pretraživanjem istog uzorka s dva različita RT-PCR testa (detektiraju različite dijelove genoma korištenjem različitih parova početnica). Dokaz specifičnih protutijela kod SARS-CoV je moguć imunoenzimnim testom (ELISA) ili imunoflorescencijom. Istraživanja su potvrdila da se unutar 28 dana od početka bolesti u gotovo svih bolesnika razvije detektibilan titar protutijela (HUI i sur., 2003.).

4.1.9. Profilaksa

SARS se suzbijao provedbom strogih protuepidemijskih mjera. Iako bi imunoprofilaksa zasigurno doprinijela suzbijanju bolesti, cjepivo za SARS-CoV nikada nije razvijeno. Razlog je činjenica da je ovo bio potpuno novi virus tako da je za izradu cjepiva bilo potrebno dulje vrijeme, a s druge

strane je bolest u relativno kratkom vremenu uspješno suzbijena općim profilaktičkim mjerama. Dio razloga nerazvijanja cjepiva zasigurno je i što se virus nije proširio po cijelom svijetu što bi zasigurno bio poticaj za svjetsku znanstvenu zajednicu kao što je dokazano kroz pandemiju bolesti COVID-19. Dodatni razlog za nerazvijanje cjeiva je i učestalo mutiranje koronavirusa koje uvijek ostavlja otvorenim pitanje koliko bi dugo proizvedeno cjepivo bilo učinkovito za zaštitu od novih virusnih varijanti. U današnje doba kad je svijet slobodan od SARS-CoV infekcije, farmaceutske tvrtke nisu zainteresirane za njegovu proizvodnju.

U odsutnosti cjepiva, preventiva transmisije virusa uključivala je trijažu, otkrivanje i izolaciju inficiranih osoba te oboljelih kako bi se spriječila transmisija virusa u bolnici, edukaciju ljudi, utvrđivanje kontakata i njihovu izolaciju. Sve osobe koje su dolazile iz područja u kojem je bila prisutna lokalna transmisija virusa ispunjavale su epidemiološke upitnike te im je izmjerena tjelesna temperatura. Obavezna je bila dezinfekcija aviona i brodova na kojima je potvrđena zaraza. Širenje virusa u bolnicama je jedno od glavnih značajka epidemije SARS-CoV. Osobne mjere zaštite uključivale su često pranje ruku korištenjem sapuna ili alkoholnog dezinficijensa. Kod zdravstvenog osoblja obvezno je bilo nošenje maski, naočala i pregače (WHO, 2003.).

4.1.10. Dokaz infekcije SARS-CoV u životinja

Iako životinjske vrste koje su mogući biološki rezervoari i vektori virusa još nisu u potpunosti razjašnjeni, serološki i genetski dokazi različitih istraživanja potvrđuju zoonotsku izvornost SARS-CoV. Na temelju epidemioloških izvještaja prvih pacijenata u Guangdong provinciji, primjećena je njihova izloženost divljim životinjama držanim na tržnici i posluživanih u restoranima. U želji da se identificira životinjska vrsta koja je izvor SARS-CoV, velik broj različitih vrsta životinja je istraživani u Guangdong provinciji. Na temelju istraživanja virus koji je genetski i antigenski sličan ljudskom SARS-CoV utvrđen je RT-PCR metodom u brisu nosa i izmeta azijskih cibetki palmašica (*Paguma larvata*) i rakuna (*Nyctereutes procyonoides*). Serološki dokaz infekcije osim u njih utvrđen je i u kineskih tvor-jazavaca (*Melogale moschata*) (GUAN i sur., 2003.). Zaposlenici tržnice koji su bili u kontaktu s navedenim životinjama imali su visoku seroprevalenciju i na humani i na životinjski koronavirus, iako nisu imali dokaz prethodnog oboljenja od respiratorne bolesti. Koronavirusi izdvojeni iz navedenih vrsta životinja imaju više od 99% podudarnosti genoma s humanim SARS-CoV. Također, filogenetskom

analizom i izdvajanjem virusa iz nekoliko slučajeva u ljudi pred kraj epidemije u prosincu 2003., utvrđena je puno veća sličnost sa virusom iz cibetki nego sličnost sa virusom koji je izdvojen iz ljudi u početku epidemije. Osim toga, boravak tvorova i domaće mačke u kontaktu s inficiranom životinjom uzrokovao je povišenje titra, što nam govori da su tvorovi i mačka također osjetljivi na infekciju SARS-CoV. Trud koji se provodi u otkrivanju divljeg rezervoara virusa dovelo je do otkrića novih animalnih koronavirusa u šišmiša i ptica čime je dodatno naglašena mogućnost međuvrskog prijenosa i mnogobrojni potencijalni rezervoari virusa od kojih su neki odavno poznati (GONG I BAO, 2018.).

Iako su prvotna istraživanja sugerirala da su azijska cibetka palmašica i rakun izvor virusa za čovjeka, kasnijim istraživanjima je dokazano da su oni međuvrsta u prijenosu uzročnika. Istraživanja koronavirusa u šišmiša dokazala su da su šišmiši potkovnjaci primarni rezervoari virusa SARS-CoV. Virus iz šišmiša se uspio replicirati na staničnim kulturama podrijetlom iz čovjeka, šišmiša i svinje, dok stanična kultura cibetki nije istražena. Provedeno istraživanje ukazalo je i na mogućnost direktnog prijenosa SARS-CoV sa šišmiša na ljude bez posredstva azijske cibetke palmašice kao međudomaćina. Petogodišnja istraživanja dodatno su rezultirala dokazima da su šišmiši iz Yunnan provincije u Kini vrlo vjerojatno primarni rezervoari infekcije potvrdivši ranije teze (BANERJEE i sur., 2019.). Ipak, točan način zoonotske transmisije na čovjek još nije u potpunosti jasan. Retrospektivna istraživanja utvrdila su nisku seroprevalenciju protutijela na SARS nalik virus pretraživanjem uzoraka zdravih osoba iz Hong Konga iz 2001. godine. Također, protutijela u 13 od 17 seropozitivnih pacijenata iz istraživanja, bila su specifičnija za SARS nalik koronavirus izoliran iz azijskih cibetki palmašica nego za humani SARS-CoV. Ovi podaci ukazuju na neotkrivenu izloženost zoonotskom SARS nalik virusu puno prije izbijanja epidemija 2003. godine (ZHENG i sur., 2004.). Osim toga, u istraživanjima eksperimentalno su inficirani majmuni, mačke, tvorovi, miševi, svinje, kokoši, hrčci, zamorčići i štakori. Većina njih nije razvila znakove akutne pneumonije nego je samo došlo do umnažanja virusa u serumu. Trenutno, tvorovi i životinje primati tijekom pokusnih infekcija pokazuju najintenzivnije kliničke znakove, slične onima u ljudi. Među životinjama primatima za istraživanje imunogenosti i učinkovitosti potencijalnih cjepiva korišteni su javanski makaki (*Macaca fascicularis*) i afrički zeleni majmun (*Cercopithecus aethiops sabeus*) kao primljivi domaćini s kliničkim očitovanjem sličnim kao u ljudi (GONG I BAO, 2018.).

4.2. BLISKOISTOČNI RESPIRATORNI SINDROM – MERS

Bliskoistočni respiratorni sindrom bolesti je uzrokovan emergentnim koronavirusom koji se prvi put pojavio 2012. godine na Bliskom Istoku gdje uzrokuje oboljenja ljudi i danas. Ovaj novi uzročnik je nazvan MERS-CoV, a ime je dobio od prvih slova engleskog naziva za bolest, Middle East Respiratory Sindrom, te nastavka CoV koji označava da se radi o koronavirusu. Bolest se također uobičajeno naziva prema kratici engleskog naziva, MERS.

4.2.1. Povijest i geografska proširenost

Prvi slučaj MERS-a zabilježen je u lipnju 2012. godine u Saudijskoj Arabiji, no on nije prijavljen do rujna 2012. godine. Provedena retrospektivna istraživanja otkrili su da se bolest prvi put pojavila u travnju 2012. u Jordanu kad je virus inficirao 13 osoba (AL-ABDALLAT i sur., 2014.). Od tada, bolest se proširila po Arapskom poluotoku, Aziji, Africi, a slučajevi su zabilježeni i u Sjedinjenim Američkim Državama. Svi zabilježeni slučajevi izvan Arapskog poluotoka su imali povijest nedavnog putovanja oboljelih na Arapski poluotok ili su bili u bliskom kontaktu s potvrđenim slučajem MERS-a. MERS je do danas potvrđen u ukupno 27 država, a Saudijska Arabija je imala najviše prijavljenih slučajeva (2106 slučajeva i 789 smrtna slučaja (44%)) dok je u cijelom svijetu potvrđeno ukupno 2499 slučajeva od kojih je 858 osoba preminulo (letalitet 35%) (MEMISH i sur., 2020.).

4.2.2. Etiologija

MERS-CoV je šesti otkriveni koronavirus koji inficira ljude. Slično kao i kod ostalih koronavirusa, on je ovijeni virus koji sadrži vrlo veliku, 28-32 kb, jednostruku pozitivno usmjerenu RNA. Da bi ušao u stanicu domaćina veže se na receptor dipeptidil peptidaza 4 (DPP4). Vezanjem na receptor dolazi do fuzije između virusa i stanice domaćina te otpuštanja virusnog genoma u citoplazmu. Transkripcija i replikacija se događa u unutarstaničnim vezikulima koji procesom dizufije izlaze iz stanice inficirajući okolne stanice.

U infekciji plućnog tkiva *ex vivo* s MERS-CoV, dokazani su virusni djelovi u bronhalnim epitelnim stanicama, pneumocitima tip I i tip II te endotelnim stanicama krvnih žila. Rezultat infekcije bio

je apoptoza stanice i difuzno alveolarno oštećenje. Slična oštećenja i virusna replikacija uočena su i na istraživanjima provedenima na životinjama primatima (ARABI i sur., 2017.).

Virus je izrazito stabilan za razliku od većine ostalih virusa u istim vanjskim uvjetima. MERS-CoV dodan u mlijeko ostao je stabilan 72 sata pri temperaturi od 4° C te 48 sati pri temperaturi od 22° C, dok proces pasterizacije potpuno inaktivira virus. U okolišu na temperaturi od 30° C i relativnoj vlažnosti od 30% virus ostaje infektivan 24 sata. Visoka otpornost je vidljiva u usporedbi s primjerice virusom influenza A koji je u istim uvjetima održiv 4 sata. Ovo svojstvo MERS-CoV da ostane infektivan dulje vrijeme u vanjskim uvjetima omogućuje mu kontaminaciju površina i prostora u kojima obitava zaražena osoba što je i uzrokovalo širenje virusa u bolnicama i kućanstvima (MACKAY i ARDEN, 2015.).

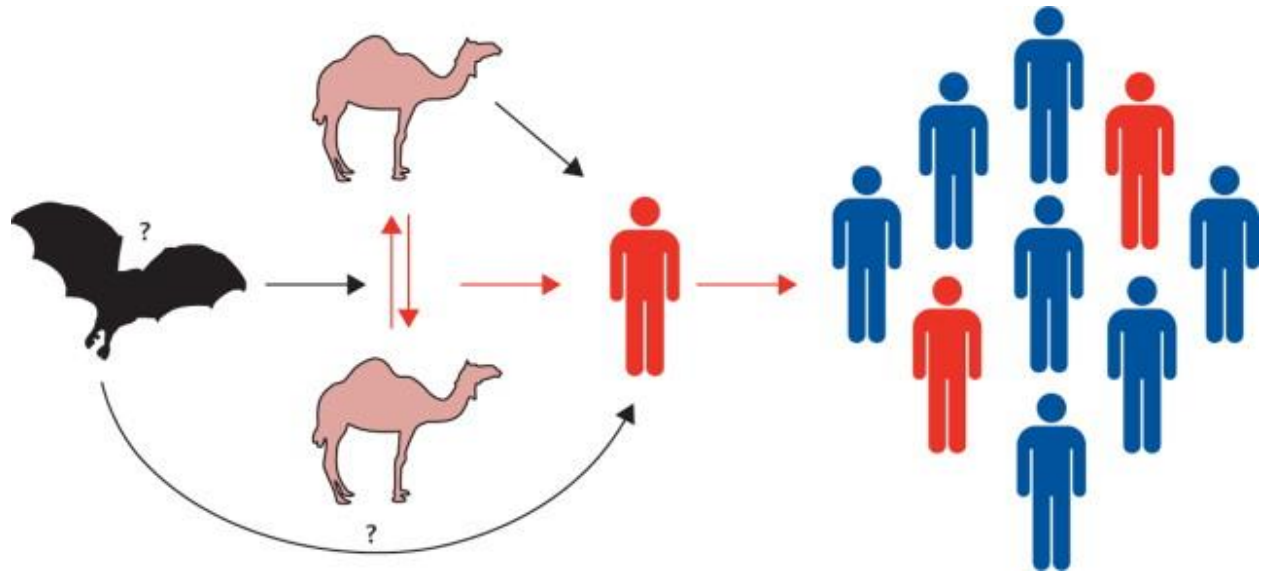
4.2.3. Epidemiologija i epizootiologija

Do sada je zabilježeno 2499 slučajeva infekcije u 27 država te je zabilježeno najmanje 858 smrtnih slučajeva (34.3%) povezanih s infekcijom MERS-CoV. Otprilike 80% prijavljenih slučajeva dolazi iz Saudijske Arabije koja je zemlja najviše pogođena epidemijom. Prijenos virusa sa životinja na čovjeka nije još u potpunosti razjašnjena, ali jednogrbne deve se smatraju glavnim izvorom virusa za ljude. Slično kao kod SARS-a dokazano je da su primarni rezervoari i ovog emergentnog koronavirusa bili šišmiši, a da su deve poslužile kao međudomaćin te se nakon prilagodbe na njih virus prenio na čovjeka. Širenje virusa s jednogrbne deve na čovjeka zabilježeno je u nekoliko država, dok je većina zabilježenih slučajeva širenja virusa među ljudima posljedica njegovog prijenosa u zdravstvenim ustanovama, najvjerojatnije usljed visoke razine kontaminacije prostora i predmeta.

Seroepidemiološka istraživanja koja su provedena dokazala su prisutnost protutijela u jednogrbnih deva na Bliskom istoku i sjeveru Afrike te je utvrđeno cirkuliranje virusa među devama unazad najmanje trideset godina. Iako je virusna RNA dokazana u iscjjetku iz nosa, fecesu te potencijalno u mlijeku i urinu prvenstveno mladih deva, infekcija u njih može biti asimptomatska ili, u pravilu, uz blage simptome gornjeg dišnog sustava. Veći broj istraživanja potvrđuju pretpostavku da su deve najvjerojatnije izvor zaraze za čovjeka (ZUMLA i sur., 2015.) Prisutnost protutijela na MERS-CoV među pastirima i radnicima u klaonici je bila 15 puta učestalija nego u općoj

populaciji. Iako put prijenosa ostaje nepoznat, izgleda da konzumacija nepasteriziranog mlijeka i termički neobrađenog mesa predstavljaju mogući izvor infekcije za čovjeka. Osim toga, MERS je respiratorna zarazna bolest u deva, stoga je vrlo vjerojatno širenje infekcije kapljicama sekreta oboljelih životinja (GONG i BAO, 2018.).

Izuzev bolnica i kućanstava u kojima je učestalo potvrđena infekcija, prijenos virusa među ljudima u drugim okolnostima nije učestao. Za vrijeme epidemije koja se dogodila u Jeddahu 2012. godine, 31% zaraženih je bilo dio zdravstvenog osoblja bolnice u kojem se epidemija dogodila dok je 88% inficiranih pacijenata koji nisu bili zdravstveni djelatnici posjetilo bolnicu u zadnjih 14 dana od početka simptoma. Najveća epidemija izvan Arapskog poluotoka dogodila se u Južnoj Koreji kad je jedna zaražena osoba uzrokovala infekciju 186 osoba od kojih je 36 završilo smrtnim ishodom (19.4%). Provedena istraživanja utvrdila su da se prijenos virusa između ljudi primarno događa bliskim kontaktom s pacijentima u bolnici kojima je potvrđen MERS i to kapljičnim širenjem. Osim toga, kontaminacija površina i predmeta u sobi u kojoj su pacijenti također može rezultirati širenjem. Stoga je većina slučajeva prijenosa virusa između ljudi posljedica njegovog širenja u bolnicama s pokojim slučajem širenja u kućanstvima (ARABI i sur., 2017.)



Slika 4. Podrijetlo MERS-CoV-a i njegov prijenos na čovjeka

(preuzeto iz KAYALI i PEIRIS, 2015.)

4.2.4. Patogeneza i patoanatomski nalaz

Sami mehanizam patogeneze i patoanatomski nalaz nisu još u potpunosti razjašnjeni. Glavni razlog tomu je izrazito mali broj provedenih razudbi zbog religioznih i kulturalnih razloga ili zbog sprječavanja daljnje kontaminacije medicinskog osoblja, tako da većina razumijevanja patogeneze MERS-a je rezultat provedenih istraživanja na životinjama. Radi toga postoji tek mali broj podataka o patohistološkim promjenama kod oboljelih, čak i kod teških oblika MERS-a. Najteži oblik bolesti uzrokuje pojavu akutne visoko smrtonosne pneumonije. Nakon intratrahealne inokulacije MERS-CoV, virus inficira bronhalne epitelne stanice vezujući se na DPP4 receptor prije širenja na pluća i oštećenja pneumocita tip I i tip II te endotelne stanice. Za ulazak u stanicu osim DPP4 bitan je i CEACAM5 koji je također ekspresiran u plućnom tkivu. Ulaskom virusa u cirkulaciju može doći do širenja na ostale organe, ponajprije bubrege. Kao posljedica hipoksije ili direktnog oštećenja stanica virusom dolazi do disfunkcije ili otkazivanja bubrega. Pretpostavlja se da je izravno oštećenje bubrega uzrokovano visokom količinom ekspresiranog DPP4 koji se nalazi u tkivu bubrega (ARABI i sur., 2017.).

Nekoliko životinjskih vrsta može biti pokusno inficirano MERS-CoV, npr. javanski makaki (*Macaca fascicularis*), marmoseti (*Callithrix jacchus*) te deve. Makakiji su razvili blagi klinički oblik bolesti, a redgenološkom pretragom je uočen upalni infiltrat u plućima čime su istraživanja na njima korisna za istraživanje smrtonosnog oblika MERS-a u ljudi (YAO i sur., 2014.). Za razliku od njih, eksperimentalno inficirani marmoseti razvili su znakove intersticijske pneumonije. U alveolima je bio prisutan edem, a upalni infiltrate se ponajviše sastojao od neutrofila i makrofaga. Stoga su se i inficirani marmoseti pokazali kao odličan model u praćenju razvoja težeg oblika MERS-a, ali poteškoću predstavlja njihova otežana dostupnost (ZUMLA i sur., 2015.). U istraživanju u kojem su inficirane deve, sve tri deve su razvile rinitis bez pojave sistemskog oblika bolesti. Virus se širio iscjetkom nekoliko dana što je naglasilo mogući prijenos virusa između deva, te izravno s deva na čovjeka (MEMISH i sur., 2020.). Jedine dvije razudbe koje su provedene na ljudima dokazale su prisutnost infekcije ponajviše u respiratornom traktu, iako su virusne čestice otkrivene i u bubregu. Patološke promjene u plućima uključivale su fokalno hemoragično nekrotičnu pneumoniju s prisutnim difuznim alveolarnim oštećenjem (NG i sur., 2014.).

4.2.5. Klinička slika

Inkubacija bolesti traje od 2-13 dana. Klinička slika može biti od asimptomatske infekcije do razvika izražene pneumonije sa pojavom akutnog respiratornog distres sindroma, septičkog šoka i multiorganskog zatajenja koje rezultira smrću (MALIK i sur., 2016.).

MERS u pravilu počinje povišenjem temperature, suhim kašljem, bolovima u mišićima i zglobovima, upalom grla, osjećajem zimice kojeg prati dispneja s naglim razvitkom upale pluća u prvih tjedan dana od početka bolesti koja često zahtjeva mehaničku ventilaciju. Slično kao i kod SARS-a, najmanje trećina zaraženih je pokazivala gastrointestinalne simptome poput povraćanja i proljeva. Osim toga, akutno oštećenje bubrega je zabilježeno u 50% pacijenata s teškim oblicima bolesti. Predisponirajući čimbenici za razvoj teže kliničke slike su pretilost, šećerna bolest, hipertenzija, kronične respiratorne bolesti te imunosupresivna stanja. Prisutnost drugih propratnih infekcija i smanjena koncentracija albumina su predskazatelj razvoja težeg oblika bolesti kao i životna dob iznad 65 godina. Klinički tijek bolesti je puno izraženiji u imunokomprimiranim pacijenata, te u trudnica u kojih infekcija može uzrokovati mrtvorodjenja (ZUMLA i sur., 2015.).

Od laboratorijskih pokazatelja povišena je razina kreatinina, laktat dehidrogenaze i jetrenih enzima. Kao i kod ostalih virusnih bolesti dolazi do leukopenije, pogotovo limfopenije (AL-TAWFIQ i sur., 2014.). Koinfekcije s ostalim respiratornim virusima su zabilježene kao i bakterijske bolničke infekcije u osoba koje su zahtjevale mehaničku ventilaciju. Nekim pacijentima je virusna RNA dokazana u krvi, urinu i stolici, ali u puno manjoj koncentraciji nego u dišnom sustavu. Također, koncentracija virusa u gornjem dišnom sustavu je niža nego u uzorcima uzetim iz pluća, te se smatra da ovo ima određenu ulogu u manjoj transmisiji virusa među ljudima za razliku od SARS-CoV i SARS-CoV-2 virusa. MERS-CoV je izdvojen iz donjih dišnih puteva i nakon mjesec dan od prestanka kliničkih znakova bolesti, te se smatra da čovjek može biti izvor širenja i nakon prestanka kliničkih znakova bolesti kao rekonvalescentni kliconoša (ZUMLA i sur., 2015.).

4.2.6. Liječenje

Specifičnog liječenja i etiološkog lijeka za MERS nema, a istraživani su učinci različitih lijekova. Tako je naprimjer dokazano da interferon ima pozitivan utjecaj na inhibiciju djelovanja MERS-

CoV. Osim toga, interferon u kombinaciji sa ribavirinom ima pozitivan učinak na smanjeno oštećenje pluća i pad titra virusa u plućima prema istraživanju koje je provedeno na javanskim makakijima (FALZARANO, 2013.). Ova kombinacija se pokazala učinkovita i u pacijenata sa težom kliničkom slikom. Dokazano je i inhibiranje djelovanja MERS-CoV *in vitro* drugim lijekovima poput ciklosporina A i mikofenolne kiseline.

Klorokin, kloropromazin, loperamid i lopinavir inhibiraju replikaciju virusa *in vitro* u učinkovitim dozama, ali njihova učinkovitost u ljudi za sad još nije poznata. Ljudska monoklonska neutralizirajuća protutijela i konvalescentna plazma također su još jedan od mogućih načina liječenja koja su se pokazala uspješnom i u liječenju SARS-a.

Kortikosteroidi su korišteni empirijski u nekoliko pacijenata kako bi se smanjio imunopatološki odgovor domaćina, ali njihova korist za sad još nije potvrđena. Steroidi bi trebali biti korišteni iznimno oprezno iz razloga što je njihovo korištenje dovelo do pogoršanja stanja kod pacijenata inficiranih SARS-om za vrijeme epidemije 2002-2003. godine. Više podataka i istraživanja je potrebno kako bi se utvrdilo najučinkovitije liječenje MERS-a. Za sada se najboljim liječenjem smatra primjena intenzivne skrbi i sprječavanje nastanka komplikacija simptomatskim liječenjem (ZUMLA i sur., 2015.).

4.2.7. Dijagnostika

Pošto se najveća koncentracija virusa nalazi u donjem respiratornom traktu, uzorak iskašljaja, trahealnog ispirka ili bronhoalveolarne lavaže je potrebno uzorkovati kada god je to moguće (GUERY i sur., 2013.). MERS može biti potvrđen serološki ili molekularno. Kod dokazivanja MERS- a molekularnom metodom, koristi se RT-PCR. Preporučljivo je uzet više uzoraka iz donjeg i gornjeg respiratornog trakta te eventualno ostalih uzoraka (npr. serum, urin, stolica) da bi se što bolje razumijela kinetika replikacije virusa. Uzorke iz dišnog sustava bi trebalo uzeti svaka 2-4 dana za dokaz eliminacije virusa iz organizma. Za potvrđivanje infekcije dokazom protutijela koristi se princip parnih seruma, a najčešće korištene serološke metode dijagnostike su ELISA i imunofluorescencija. Rezultati serološkog pretraživanja moraju biti oprezno interpretirani jer postoji mogućnost križne reakcije sa ostalim koronavirusima. (ZUMLA i sur, 2015.).

4.2.8. Profilaksa

Temelj profilakse su opće profilaktičke mjere kojima se sprječava zaražavanje tijekom izravnog ili posrednog dodira s oboljelim osobama. U dodiru medicinskog osoblja s pacijentima glavna mjera prevencije usmjerena je na sprječavanje kapljičnog širenja infekcije stalnim korištenjem maski. Također potrebno je i korištenje pregače te rukavica prilikom ulaska u sobu s pacijentom. Sve navedene mjere prevencije trebalo bi provoditi pri svakom dolasku u izravan dodir s osobom u koje je prisutna akutna respiratorna infekcija. Zaštita očiju naočalama je dodatna preventivna mjera koju bi trebalo provoditi zdravstveno osoblje tijekom dolaska u dodir sa sumnjivim i potvrđenim slučajevima MERS-a. Pacijenti kojima je potvrđen MERS trebaju biti smješteni u sobi s negativnim tlakom ili u sobi u kojima se nalaze biološki filteri u sutavima za izmjenu zraka. Izmjena zraka bi se trebala provoditi minimalno 6 puta tijekom sat vremena. Za sve ove preporuke je dokazano da imaju učinak u bolnicama u državama gdje se bolest pojavila.

Osoblje zaposleno na farmama deva, klaonici, trgovinama u kojima se prodaje meso, te veterinari moraju imati razvijenu svijest o mogućem širenju bolesti s deva te prakticirati pojačanu osobnu higijenu uključujući učestalo pranje ruku nakon kontakta sa životinjama, izbjegavanje dodirivanje očiju, nosa i usta rukama te smanjivanje kontakta sa bolesnim životinjama na nužno uz korištenje osobne zaštitne opreme. Također se preporučuje korištenje maski, pregače i rukavica za vrijeme rada s devama neovisno o njihovom zdravstvenom stanju (ZUMLA i sur., 2015.).

4.2.9. Dokaz infekcije MERS-CoV u životinja

Točan izvor i način širenja MERS-Cov nije do kraja razjašnjen međutim pojava MERSA nedvojbeno je ponovno ukazala na zoonotsku sposobnost betakoronavirusa kao i mogućnost međuvrskog prijenosa. Znanstvenici su fokusirali svoja istraživanja na otkriće rezervoara bolesti kao i potencijalnih međudomaćina, te se smatra da su primarni rezervoari šišmiši, a prijenos na ljude omogućen je preko deva koje se također razmatraju i kao rezervoari.

Početna istraživanja identificirali su šišmiša kao izvor zaraze zbog virusa dokazanih u nekoliko vrsta šišmiša za koje je temeljem sekvenciranja genoma dokazana visoka srodnost MERS-CoV. Ovo je dodatno potvrđeno *in vitro* istraživanja koja su dokazala vezanje S glikoproteina MERS-CoV na DPP4 receptor stanica jamajčanskog voćnog šišmiša unutar čije stanice se virus uspješno

umnažao. Istraživanje je provedeno na 10 šišmiša te je kod svih ustanovljena infekcija, ali niti jedan od šišmiša nije pokazivao kliničke znakove bolesti. Umnažanje virusa dokazano je u najvišem titru u respiratornom traktu, a osim toga replikacija virusa zabilježena je i u probavnom sustavu te nešto manje u drugim organima. Patohistološke promjene su bile minimalne i uočene su jedino na plućima. Sveukupni rezultati istraživanja su potvrdili sposobnost MERS-CoV da se umnaža u šišmišu bez vidljivih kliničkih znakova što zasigurno ide u prilog hipotezi da su upravo šišmiši primarni rezervoari bolesti. Ostalim provedenim istraživanjima mogućnost šišmiša kao izvora infekcije za ljude je dodatno poduprta, jer je ustanovljeno da koronavirus šišmiša HKU4 (Bat-CoV HKU4) i MERS-CoV koriste iste receptore (DPP4) za ulazak u stanicu domaćina. Ipak, MERS-CoV nikad nije izdvojen iz šišmiša, stoga izravni ili posredni prijenos uzročnika sa šišmiša na ljude i dalje nije pouzdano potvrđen (MUNSTER i sur., 2016.).

Osim istraživanja uloge šišmiša u epidemiologiji MERS-CoV, provedena su i serološka testiranja drugih životinja kojima je ustanovljeno da je i 100% jednogrbih deva u Omanu, te 14% na Kanarskim otocima pozitivno na MERS-CoV antitijela. Naknadna istraživanja potvrdila su generalno visok postotak seropozitivnih deva na Arapskom poluotoku. S obzirom na visoku seroprevalenciju, dokaz protutijela na MERS-CoV u deva smatra se jednim od glavnih dokaza zbog kojih se deve smatraju međudomaćinom MERS-CoV za prijenos na ljude, ali i najznačajnijim izvorom infekcije na čovjeka (REUSKEN i sur., 2013.). Također, istraživanje provedeno u Katru 2015. godine dokazalo je infekciju MERS-CoV kod alpaka koje su držane u zajedničkom uzgoju s devama (HEMIDA i sur., 2013.) tako da je potrebno razjasniti i njihovu ulogu. Za razliku od navedenih u goveda, ovaca, koza i ostalih kamelida, protutijela za MERS-CoV do sada nisu dokazana. Značaj infekcija deva u epidemiologiji MERS-a potvrđena je i infekcijom dvoje radnika na farmi deva u Kataru 2013. godine koji su bili u kontaktu sa 11 MERS-CoV pozitivnih deva. Nadalje, istraživanjem je dokazana i značajno veća učestalost infekcija u pastira i mesara u odnosu na opću populaciju. Osim toga, MERS-CoV protutijela su dokazana retrospektivnim istraživanjima u arhiviranim uzorcima krvi jednogrbih deva koji datiraju iz 1993. te uzorcima iz Ujedinjenih Arapskih Emirata iz 2003. godine što potvrđuje i moguću dulju cirkulaciju ovog emergentnog uzročnika u deva, godinama prije prelaska na ljude. U prilog ovoj tvrdnji ide i činjenica da su deve iz Saudijske Arabije su uvezene u istočnu Afrike, a istraživanja koja su provedena na devama iz Afrike dokazala su postojanost protutijela na MERS-CoV u serumu i u uzrocima koji datiraju iz 1992. U drugim vrsta životinja nisu dokazane prirodne infekcije, ali u

laboratorijskim istraživanjima uspješno su inficirani miševi, marmoseti i rezus majmuni. Zbog sličnosti fiziologije imunskog sustava, navedene životinje primati koristili su se u svrhu proučavanja patogenosti i učinkovitosti potencijalnog cjepiva. Također, zbog sličnosti s ljudskim DPP4 staničnim receptorima u laboratorijskim istraživanjima su se osim navedenih životinja koristili konji, zečevi, svinje i goveda (GONG i BAO, 2018.).

Sveukupno od istraživanih životinjskih vrsta najveće značenje u epidemiologiji MERS-a imaju šišmiši i deve te moguće alapake, dok za ostale životinje nema dokaza o prirodnim infekcijama.

4.3. COVID-19

Krajem 2019. godine zabilježena je prva pojava trećeg emergentnog zoonotskog koronavirusa u 21. stoljeću koji je zbog srodnosti SARS-CoV virusu nazvan SARS-CoV-2. Od prvog slučaja do danas ovaj uzročnik je izazvao globalnu pandemiju bolesti nazvane COVID-19 koja je do sada rezultirala sa gotovo 140 milijuna oboljelih osoba od kojih je umrlo približno tri milijuna. Ova nezapamćena pandemija na žalost i dalje traje, a osim gubitka milijuna ljudskih života rezultirala je promjenom dosadašnjeg načina života cjelokupnog čovječanstva kao i nezapamćenim gospodarskim gubitcima.

4.3.1. Povijest i geografska proširenost

Najveća pandemija u povijesti započela je krajem 2019. godine u Kineskoj provinciji Hubei, u gradu Wuhanu. Prvotna epidemiološka istraživanja povezivali su Huanan Seafood Wholesale Market, veleprodajnu “mokru” tržnicu morskih i drugih divljih životinja u Wuhanu kao početnu točku širenja pandemije zbog velikog broja slučajeva koji su bili povezani s tržnicom.

1. siječnja 2020. tržnica je zatvorena i kao što je očekivano SARS-Cov 2 je izdvojen iz uzoraka prikupljenih s tržnice potvrđujući tezu kako je upravo ova tržnica početna točka kasnije globalne pandemije (HUANG i sur., 2020.). Ipak, dokazom prisustva SARS-CoV 2 i nekoliko mjeseci prije prvog izvješća o prisutnosti virusa na tržnici nameće se pitanje je li tržnica u Wuhanu doista prvotna točka širenja ili samo mjesto gdje su prijavljeni prvi slučajevi. Neovisno o navedenom utemeljeno na mnogobrojnim znanstvenim radovima, Huanan morska tržnica smatra se najvažnijom točkom u širenju pandemije (YU i sur., 2020.)f. Vrlo brzo od pojave ovaj novi virus je postao ugroza svjetskom zdravlju te je zbog globalnog širenja u ožujku 2020. godine WHO proglasila pandemiju koja i dalje traje.

4.3.2. Etiologija

SARS-CoV-2 je prvi put izoliran iz bronhoalveolarne lavaže tri pacijenta u bolnici Wuhan JinYintan u Kini 30. prosinca 2019. godine. Nakon sekvencioniranja virusa, SARS-Cov-2 je uvršten u skupinubetakoronavirusa (ZHU i sur., 2020.). Filogenetskom analizom genoma utvrđeno

je da SARS-CoV 2 virus djeli 79,5% genoma sa SARS-CoV, odnosno 50% sa MERS-CoV. Slično kao i kod ostalih betakoronavirusa, veličina genoma iznosi 29,9 kb, a virus je ovijen, ima nukleokapsidu te pozitivno usmjernu jednolančanu RNA. Ključan protein u infekciji stanice je površinski izdanak ovojnice, S protein. Njegovim vezanjem na ACE2 stanični receptor dolazi do kaskade koja omogućava fuziju virusne i stanične membrane. Cijeli replikacijski ciklus događa se u citoplazmi stanice, gdje virus pokazuje citopatogeni učinak (JIN i sur., 2020.). Reprodukcijski broj je procijenjen između 1,4 i 3,9 naznačujući njegovu visoku stopu prijenosa i visoku infektivnosti. Smatra se da je reprodukcijski broj puno veći na mjestima javnog okupljanja, krucerima te u bolnicama. Virus se može kultivirati na brojnim staničnim kulturama humanog i životinjskog podijetla, od kojeg su najučestalije linijske stanične kulture Vero6 i FRhK4 (CHU i sur., 2020.).

SARS-CoV-2 gubi svoju infektivnost pod djelovanjem UV zraka i na temperaturi od 56° C kroz 30 minuta. Također je osjetljiv na većinu dezinficijensa kao što su dietil eter, 75% etanol, klor i kloroform. Određena istraživanja pokazuju veću stabilnost virusa na plastičnim i metalnim podlogama nego na kartonu gdje je virus ostao infektivan i 72 sata nakon nanošenja na podlogu. Također, pokazalo se da je virus SARS-CoV-2 otporniji od virusa SARS-CoV u istim okolišnim uvjetima (VAN DOREMALEN i sur., 2020.).

4.3.3. Epidemiologija i epizootiologija

Svi humani koronavirusi najvjerojatnije su zoonotskog podrijetla, a smatra se da su šišmiši najvjerojatnije prirodni domaćini svih emergentnih koronavirusa koji su se pojavili u 21. stoljeću. Genomska sekvenca SARS-CoV-2 podudarala se 88-92% sa dva šišmišja SARS-COV nalik virusa. Ipak, stanište šišmiša je u većini slučajeva daleko od naseljenih područja te se matra da je virus prenesen na čovjeka preko međuvrste (GONG i BAO, 2018). Koronavirusi šišmiša teško izravno mogu inficirati čovjeka. Za to im je potrebna međuvrsta u kojem će virus mutirati. Na primjer međudomaćin za SARS-CoV i MERS-CoV su bili cibetka i deva prije prijenosa virusa na čovjeka. Za sada se pretpostavlja da je međudomaćin za SARS-CoV-2 pangolin zbog sličnosti u sekvenci genoma iz njega izdvojenog koronavirusa od 85-92% (LAM i sur., 2020.). Mnoge studije u svijetu su u usmjerne potrazi za međudomaćinom SARS-CoV-2 što je iznimno bitno u prevenciji i kontroli bolesti COVID-19. Prvotna istraživanja koja su provedena nakon izbijanja pandemije su

identificirali dvije vrste zmija koje bi mogle biti potencijalni rezervoar infekcije. Ipak, do danas nije dokazana mogućnost rezervoara koronavirusa u drugih životinjskih vrsta osim sisavaca i ptica (BASSETTI i sur., 2020.).

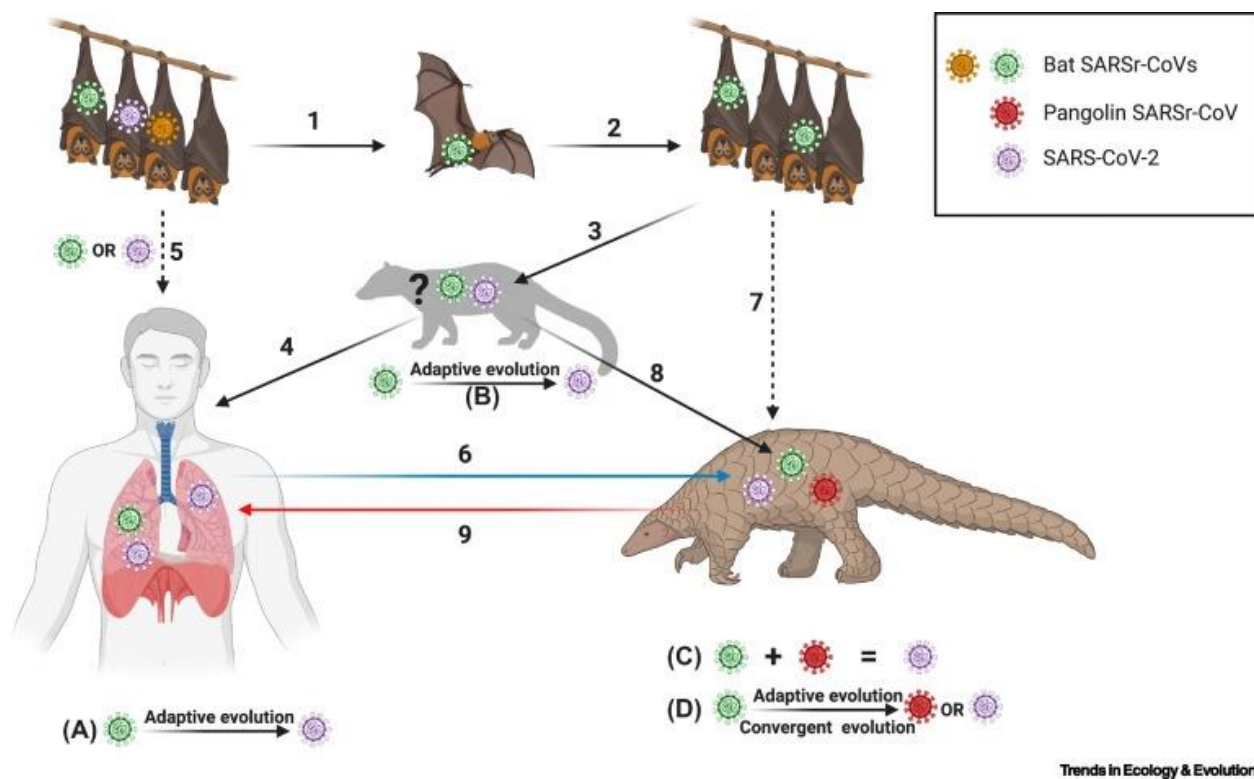
Neovisno o rezervoaru i međudomaćinu, glavni izvor infekcije su bolesne osobe. Teže oboljele osobe se smatraju zaraznijima od osoba s blažom infekcijom. Dokazano je da osobe koje su u inkubaciji ili asimptomatski oboljele, odnosno ne pokazuju kliničke znakove respiratorne infekcije, također šire virus i mogu biti potencijalni izvor zaraze, ali u neusporedivo manjoj mjeri. Osim toga, uzorci osoba koje su preboljele COVID-19 mogu kroz duže vremensko razdoblje imati pozitivan rezultat na RT-PCR testu. Drugim riječim, osobe u inkubaciji, asimptomatske, te osobe u rekonvalescenciji također predstavljaju izazov u prevenciji i kontroli bolesti (GUO i sur., 2020.).

Isto kao i kod SARS-CoV i MERS-CoV infekcija, muškarci su podložniji zaražavanju. Virus za ulazak u stanicu koristi receptor ACE2, a dokazano je da muškarci imaju veću izraženost tog receptora nego žene. Osim toga, rizik za teški oblik COVID-19 uz dob višu od 60 godina predstavljaju kronična plućna bolest, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti, imunodeficijencije i pretilost. Djeca imaju blaži oblik bolesti i manji rizik za tešku kliničku sliku u odnosu na odrasle i čine manje od 2% oboljelih (GUAN i sur., 2020.).

U provedenim istraživanjima u Italiji prosječna dob oboljelih bila je 63 godine, a najčešći komorbiditet bila je debljina. Smrtnost je bila najveća u osoba starijih od 80 godina i iznosila je 52,2%, u dobnoj skupini od 70 do 79 godina smrtnost je iznosila 35,5%, dok je u mlađih od 50 godina smrtnost bila 0,5%. Početni reproduksijski broj u Italiji je bio visok i iznosio je 3,6 (SORBELLO i sur., 2020.). Američka studija provedena na 5700 oboljelih u New Yorku pokazala je da su glavni komorbiditeti hipertenzija u 56,6% oboljelih i pretilost u 42% hospitaliziranih. Ukupno 14% bolesnika je zahtijevalo intenzivno liječenje, a 12% mehaničku ventilaciju, od kojih je 24% umrlo. Također je uočeno da tijekom bolesti postoji povećan rizik od nastanka arterijske i venske tromboze zbog upalne aktivacije koagulacije, hipoksije te se opisuju slučajevi plućne embolije, duboke venske tromboze, i infarkta miokarda. Stoga se preporuča antikoagulantna profilaksa standardnim dozama niskomolekularnog heparina u svih hospitaliziranih bolesnika (RICHARDSON i sur., 2020.).

Glavni način širenja infekcije među ljudima je kapljično i bliski izravni dodir. Također, moguće je i širenje infekcije aerosolom u zatvorenom prostoru u kojem je zabilježena visoka koncentracija

aerosola kroz duži vremenski period. Drugi načini poput fekalno-oralnog, perinatalnog, urina i preko krvi tek trebaju biti istraživani. Kapljičnim širenjem virus se širi kašljem, kihanjem i govorenjem u radijusu od 4 metra. Dolaskom u dodir s kontaminiranim predmetima i površinama te naknadnim dodir s sluznice oka, usta, nosa kontaminiranom rukom učestalo je zabilježen način širenja infekcije. Dokaz virusa u jednjaku, gastrointestinalnom traktu i stolici pacijenata kojima je potvrđena zaraza indiciraju da se virus može replicirati i preživjeti i u probavnom traktu čime ostaje otvoreno pitanje fekalno-oralnog širenja. SARS i MERS mogu uzrokovati teške kliničke oblike za vrijeme trudnoće, a velika sličnost između virusa uzrokovala je zabrinutost i za infekcije SARS-CoV-2, međutim nijedna od praćenih devet trudnica u Wuhanu nije razvila teže kliničke znakove. Također do sada nema dokaza o perinatalnom širenju virusa. (GUO i sur., 2020.)



Slika 5. Prikaz vjerojatnog prijenosa SARS-CoV-2 sa životinja na ljude

(preuzeto iz BANERJEE i sur., 2020.)

4.3.4. Patogeneza

Prijenos virusa događa se primarno kapljično te su ulazna vrata sluznica dišnog sustava. Pretpostavlja se da se prvo umnažanje virusa događa u epitelu sluznice gornjeg dišnog sustava (nosna šupljina i farinks). Čovjek postaje zarazan već u ovoj fazi, a virus se može dokazati RT-PCR metodom u uzorku nazofarniksa (XIAO i sur., 2020.). U sljedećoj fazi virus se spušta u donje djelove dišnog sustava pri čemu nastaje intenzivniji imunološki odgovor, a bolest postaje klinički manifestna. U 80% inficiranih osoba bolest se zaustavlja u ovoj fazi dok u preostalih 20% dolazi do razvoja plućnih infiltrata. Vežanjem virusa na ACE2 receptor dolazi do disfunkcije renin-angotenzin sustava pri čemu se povećava propusnost krvnih žila i dolazi do pojave plućnog edema. Virus najviše zahvaća pluća i to pretežno alveolarne stanice tipa II, najčešće u subpleuralnim i perifernim djelovima pluća. U alveolarnim stanicama tipa II virus se brzo razmnožava i uništava ih te nastaje difuzno alveolarno oštećenje s ljuštenjem pneumocita na kojima se očituje citopatski učinak. Osim toga dolazi do formiranja multinuklearnih sincicija i stvaranja hijalinih membrane uz obilne fibrinske naslage (JIN i sur., 2020.). U nekih pacijenata je došlo do razvoja promjene i kliničkih znakova od strane drugih organskih sustava, kao što su oštećenje jetre i srca, otkazivanje bubrega te pojava proljeva. Stoga se pretpostavlja da je receptor ACE 2 ekspresiran u sluznici nosa, bronha, pluća, srca, dušnika, bubrega, mokraćnog mjehura i ileum te se stoga svi ti organi smatraju podložnim infekciji SARS-CoV-2 (ZOU i sur., 2020.). Vežanjem i replikacijom virusa u stanicama drugih organa dolazi do njihovog oštećenja i pojave sistemskog upalnog odgovora što uz već prethodnu nastalu disfunkciju renin angiotenzin sustava dovodi do pojave citokinske oluje koja može rezultirati ARDS-om i smrću. Određena istraživanja ukazuju i na mogućnost pojave neplodnosti pogotovo u mlađih pacijenata (JIN i sur., 2020.).

4.3.5. Klinička slika

COVID-19 se smatra samolimitirajućom zaraznom bolesti, gdje većina bolesnih pokazuje blage kliničke znakove od koje se u potpunosti oporave za 1 do 2 tjedna. Postoje 5 različitih tipova COVID-19 infekcije prema kliničkoj slici; asimptomatske osobe (1,2%), blagi do umjereni slučajevi (80,9%), ozbiljni slučajevi (13,8%), kritični slučajevi (4,7%) i smrtni slučajevi (2,3%) od svih zabilježenih slučajeva u svijetu (JIN i sur., 2020.). Posljednje studije govore da su asimptomatski slučajevi u djece značajno učestaliji, te iznose 15,8% u djece mlađe od 10 godina

(LU i sur., 2020.). Kliničke značajke COVID-19 se značajno podudaraju sa SARS-om i MERS-om. U pacijenata koji razviju teži oblik bolesti klinički znakovi brzo progrediraju te može doći do razvoja akutnog respiratornog distres sindroma, septičkog šoka, a bolesnici najčešće umiru od posljedica multiorganskog zatajenja.

Inkubacija bolesti traje od 1 do 13 dana, a prosjek je 4-7 dana. Tipični klinički simptomi COVID-19 su povišena tjelesna temperatura, umor i suhi kašalj. Atipični klinički simptomi uključuju glavobolju, hemoptizu, mučninu, proljev i povraćanje. Disfunkcija osjetila, prvenstveno gubitak osjeta okusa i mirisa je povezana sa infekcijom, ali se u pravilu osjet povrati za 2 do 4 tjedna. U bolesnika s teškim oblikom COVID-19 najčešći laboratorijski nalaz je limfopenija što upućuje na to da virus inhibira imunološku funkciju stanica domaćina (JIN i sur., 2020.). U istraživanju koje je obuhvatilo hospitalizirane pacijente u kojih je došlo do razvitka pneumonije, uočeno je povišenje CRP-a u 86% slučajeva, feritina u 63% slučajeva i prokalcitonina u 6%. Povišene vrijednosti prokalcitonina obično su bile predskazatelj bakterijske superinfekcije. Različiti stupanj oštećenja jetre ustanovljen je u 76% bolesnika (HENRY i sur., 2020.).

Za RTG snimak pluća karakteristično je prisutvo tzv. zrnatog stakla koje je najčešće lokalizirano subpleuralno i pojavljuje se u početku infekcije. Daljnjim razvojem pneumonije dolazi do pojave konsolidata sa zadebljanjem septi. Zahvaćenost pluća povećava se do desetog dana hospitalizacije, potom, u povoljnom tijeku, bolesti ide u remisiju. Nakon 14 dana dolazi do smanjena broja zahvaćenih lobula i rezolucije konsolidata (PAVLIŠA i sur., 2020.). Ubrzo nakon početka pandemije uočeno je da vrlo vjerojatno imunološki mehanizmi ima ulogu u patogenezi, pogotovo u bolesnika koji su zahtijevali liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja i razvili znakove akutnog respiratornog distres sindroma. Stanje u bolesnika koji razviju sindrom nalik sepsi uz multiorgansko zatajenje pripisuje se pojavi razvoja tzv. citokinske oluje u kojoj dolazi do aktivacije velikog broja upalnih medijatora. Najveći problem u liječenju citokinske oluje je pronaći skupinu medijatora na koju je potrebno djelovati kako bi se ostvario terapijski efekt. Osim izbora lijekova, problematično je i odrediti optimalan trenutak kada započeti terapiju imunomodulatornim lijekovima (KUTLEŠA, 2020.). Prema dosadašnjim saznanjima primjena kortikosteroida u bolesnika na liječenju kisikom nakon sedmog dana bolesti smanjuje potrebu za mehaničkom ventilacijom i smanjuje mortalitet. Njihovo djelovanje na medijatore upale svakako

smanjuje negativne učinke upalne reakcije, a nakon sedmog dana ne utječu na umnažanje virusa stoga ne čudi da su se pokazali učinkovitim (HORBY i sur., 2020.).

4.3.6. Liječenje

Od početka pandemije, specifična antiviralna terapija protiv SARS-CoV-2 još nije definirana niti odobrena kao protokol liječenja. Na sreću, WHO i državne vlade su potakle razvoj cjepiva u svrhu prevencije bolesti. Osim na razvoju cjepiva, mnoge studije se provode u svrhu otkrivanja adekvatnog lijeka koji će pomoći teže oboljelima. Trenutno terapija protiv COVID-19 se sastoji od provođenja asimptomatske i potporne terapije koliko je potrebno za kritične pacijente. U početku pandemije, kod teže oboljelih se primjenjivala terapija inhibitorima proteaze lopinavirom i ritonavirom koji su pokazali određenu učinkovitost kod SARS-a i MERS-a. Također, istraživanja koja su provedena pokazala su pozitivan učinak na skupinu ljudi koja je terapijana lopinavirom i ritonavirom u kombinaciji sa interferonom beta - 1b. Osim toga, prema različitim istraživanjima primjena favipiravira, koji je učinkovit antiviralni lijek kod terapije influence, ebola virusa, flavivirusa, chikungunya virusa, kao i remdesivira pokazala su određenu učinkovitost u inhibiciji djelovanja SARS-CoV-2.

Remdesivir je jedini antivirusni lijek koji je u randomiziranoj kontroliranoj studiji pokazao određene kliničke učinke. Provedena studija pokazala je da su pacijenti koji su primali remdesivir imali brže ozdravljenje i tendenciju niže smrtnosti od bolesnika koji su dobivali placebo. Primjena plazma terapije je još jedan od načina borbe protiv COVID-19. Osobe koje su liječene plazmom 2003. godine za vrijeme SARS-CoV epidemije i 12 godina nakon primijene imale su visok titar protutijela. S trenutnim sve većim brojem osoba koje su preboljele infekciju, otvara se mogućnost primjene plazme u većem opsegu. U trenutno malom broju provedenih istraživanja, primjena plazme imala je učinkovito djelovanje kod oboljelih sa pneumonijom (GUO i sur., 2020.).

Upotreba kortikostreoida je i dalje kontroverzna. Istraživanja su pokazala veći rizik od smrti u ljudi oboljelih od influence, dok je kod MERS-a djelovanje kortikosterioda usporilo uklanjanje virusa iz organizma. Iako su kortikosteroidi bili masovno korišteni u terapiji SARS-a, trenutno ne postoji pouzdan dokaz njihove učinkovitosti. Tako da osim u pacijenata s akutnim pogoršanjem koje zahtjeva terapiju kisikom ili mehaničku ventilaciju te u oboljelih osoba s kroničnom

opstruktivnom bolesti pluća, ne preporuča se primjena kortikosteroida u ostalih oboljelih (HORBY i sur., 2020.)

4.3.7. Patoanatomski nalaz

Uobičajeni makroskopski nalaz obuhvaća edem pluća s vidljivom konsolidacijom i prisutnim fibrinskim eksudatom i fibrozom. Ponekad je uočljiv i gnojni iscjedak kao posljedica sekundarne bakterijske infekcije s mogućim nalazom perikarditisa. Mikroskopski nalaz ovisi o stadiju bolesti; u ranim stadiju bolesti u asimptomatskih i osoba s blagim simptomima promjene na plućima su nespecifične. Uočiti se može hiperplazija pneumocita, upalni infiltrat i mogu biti prisutne multinuklearne stanice, a daljnjim razvojem bolesti dolazi do razvoja difuznog oštećenja alveola s pojavom hijalinih membrana i izrazitog plućnog edema.

Histološki nije bilo specifičnih promjena u srčanom tkivu osim pojave blagog intersticijskog mononuklearnog infiltrata. Na jetri se nalazi manja količina limfocitnog infiltrata i blaga steatoza (MARTINES i sur., 2020.).

4.3.8. Dijagnostika

Akutna infekcija dokazuje se molekularnom detekcijom specifične virusne RNA RT-PCR testom u obriscima nazofarinksa, ždrijela, uzorcima ispljuvka, aspirate traheje ili bronhoalveolarne lavaže. Na tržištu je prisutno već desetak komercijalnih testova koji omogućavaju pouzdanu detekciju virusnog genoma. Najveću osjetljivost ima RT-PCR u uzorcima bronhoalveolarne lavaže (93%), dok je specifičnost testa visoka i ne pokazuje križnu reaktivnost s ostalim koronavirusima, niti drugim respiratornim virusima. Virusna RNK može se dokazati u obrisku nazofarinksa dan prije početka simptoma, a opisani su slučajevi detektibilne RNA i preko 6 tjedna od početka bolesti, no nema dokaza da se ovdje radi o infektivnom virusu. RNK virus može se dokazati i u stolici u 50% oboljelih, čak i dulje nego u nazofarinksu, no nema pouzdanih dokaza za prijenos infekcije feko-oralnim putem, kao ni putem krvi ili mokraće (SETHURAMAN i sur., 2020.). Trenutno još nije pouzdano poznato kada se razvijaju prva protutijela na virus, koliko dugo perzistiraju, koliko zaštitu pružaju, niti koliko dugo zaštita traje. Razvijaju se različiti ELISA

testovi za dokaz IgM i IgG protutijela usmjerenih na nukleokapsidne protein ili S protein koji su sve zastupljeniji na tržištu, ali se njihova specifičnost, osjetljivost te pouzdanost rezultata za epidemiološke smjernice još procjenjuje. Serološko testiranje dokazom protutijela se ne upotrebljava se za dokazivanje aktune infekcije, osim eventualno u osoba koje su imale simptome COVID-19, ali su bile negativne na RT-PCR-u. Prema većini studija IgG protutijela se pojavljuju na detektibilnoj razini u drugom i trećem tjednu od početka znakova bolesti, a IgM koja su detektibilna od 5 do 7 dana nestaje između petog i sedmog tjedna što se može koristiti za prosudbu vremena infekcije. Ne zna se pouzdano koji je zaštitni titar protutijela te koliko dugo protutijela štite od reinfekcije. Usporedba s do sada poznatim koronavirusima koji uzrokuju običnu prehladu ukazuje da je imunost nakon prehlade slaba pa se u istoj godini osoba može ponovno razboljeti. Ipak, pretpostavlja se da će osobe koje su preboljeli teži oblik bolesti imati vjerojatno jači imunološki odgovor uz stvaranje dugotrajnije zaštite (WOLFE i sur., 2020.).

4.3.9. Profilaksa

Preventivne mjere u kontroli širenja infekcije temelje se na općim profilaktičkim mjerama koje uključuju korištenje maske na javnim mjestima, izbjegavanje javnih okupljanja, držanje adekvatne fizičke distance od ostalih, ventilacija zatvorenih prostora, učestalo pranje ruku sa sapunom i dezinficijensom, izbjegavanje dodirivanja sluznice oka, nosa, usta sa neopranim rukama. U većini država uvedena je u različitom trajanju karantena kako bi se spriječio bliski kontakt među ljudima. Uvedene su ograničenja putovanja, zatvaranje škola i fakulteta, trgovina, stadiona, otkazivanje sportskih događanja i slično. Svim osobama kojima je potvrđena dijagnoza COVID-19 i njihovim kontaktima te osobama koji su boravili u područjima sa zabilježenom izrazito visokom incidencijom oboljenja preporučavala se samoizolacija u trajanju od 14 dana (CDC, 2021.) koja je kasnije skraćivana na deset dana. Stečena znanja u pokušajima razvoja cjepiva za SARS i MERS uvelike su olakšali i ubrzali razvitak učinkovitog cjepiva. Tako je već u travnju 2021. godine postojalo 308 kandidata za razvitak cjepiva od kojih je 16 došlo do treće faze testiranja. Danas je 13 cjepiva odobreno od strane nacionalnih regulatornih vlasti u različitim državama ili globalno, a njihova primjena vjerojatno će doprinijeti stavljanju pandemije pod nadzor.

4.3.11. Dokaz infekcije SARS-CoV-2 u životinja

Kao i kod prethodne dvije emergentne zoonoze uzrokovane koronavirusom, i za ovaj novi emergentni koronavirus, SARS-CoV-2, također se smatra da su prirodni rezervoar infekcije šišmiši (LUDWIG I ZARBOCK, 2020.). Istraživanja koja su do sada provedena s ciljem utvrđivanja podrijetla SARS-CoV-2, otkrila su sličnost genoma sa koronavirusom šišmiša od 96,2 % koji u šišmiša ne izaziva kliničke znakove bolesti i patološke promjene (FLORES-ALANIS i sur., 2020.). Stoga se smatra da je velika vjerojatnost da su upravo šišmiši prirodni rezervoari SARS-CoV-2. Kako su u pravilu staništa šišmiša daleko od ljudske civilizacije te između njih i ljudi nije učestao izavni dodir, pretpostavlja da se prijenos virusa na čovjeka dogodio preko međudomaćina kao što je bio slučaj kod SARS-a i MERS-a. Istraživanja koja su do sada provedena utvrdila su sličnost u sekvenci genoma kod malajskog ljuskavca (*Manis javanica*) od čak 85-92% (ZHANG i ZHANG, 2020.). U istraživanju koje je obuhvatilo više od 1000 uzoraka, virus je dokazan u 70% malajskih ljuskavaca, a genom se podudarao 99% sa genomom SARS-CoV-2 izdvojenim iz ljudi (LI i sur., 2020.). Također, mnoga istraživanja diljem svijeta se provode u svrhu pronalaska potencijalnih domaćina za SARS-CoV-2 što je iznimno bitno za razumijevanje bolesti COVID-19 kao i u njenoj prevenciji i kontroli. Od ostalih životinja prirodne infekcije su do sada dokazane u pasa, mačaka, tigrova, lavova i krznaša.

Prvi slučaj zaraze psa SARS-CoV-2 virusom potvrđen je u Hong Kongu 27. veljače 2020. godine kod 17 godina starog pomeranca koji nije pokazivao kliničke znakove bolesti, a čiji je vlasnik bio pozitivan na koronavirus (ALMENDROS, 2020.). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj također je dokazalo infekciju pasa sa virusom SARS-CoV-2. Od ukupno 654 nasumično odabranih uzorka seruma pasa tijekom prvog vala COVID-19 u Hrvatskoj serološkim pretraživanjem mikroneutralizacijskim testom 2 su bila pozitivna, a od 172 uzorka testirana imunoenzimnim testom (ELISA), čak 13 uzoraka je bilo pozitivno (STEVANOVIĆ i sur., 2020.) Također, većina ostalih istraživanja koja su provedena dokazuju infekciju pasa sa SARS-CoV-2, no još uvijek nema dokaza koji bi potvrdili pse kao značajan izvor infekcije za ljude ili druge životinje. Stoga se smatra da se psi zaražavaju od oboljelih vlasnika, a klinički značaj ovakvih infekcija još se istražuje. Osim u pasa, infekcija SARS-CoV-2 je dokazana i u mačaka. U istraživanju koje je obuhvatilo 102 mačke u Wuhanu u Kini, dokazana je prisutnost specifičnih proutijela u 15 mačaka, a tri s najvišim titrom su bile kućni ljubimci SARS-CoV-2 pozitivnih vlasnika (ZHANG i sur., 2020.) Slično

istraživanje je provedeno i u Hrvatskoj kojim su protutijela u niskom titru dokazana u jednom uzorku seruma od njih 131 pretraženog mikroneutralizacijskim testom (STEVANOVIĆ i sur., 2020.). Tako se i mačke smatra slučajnim domaćinom bez veće uloge u epidemiologiji bolesti COVID-19. Prvi slučajevi zaraze među krznašima pojavili su se u travnju 2020. na dvije farme za intenzivni uzgoj američkih vidrica u Nizozemskoj. Pretpostavlja se da su radnici bili izvor zaraze za vidrice koje su pokazivale različite kliničke znakove bolesti koji su uključivali serozni iscjedak iz nosa do akutnog respiratornog distres sindroma i kliničkih znakova poremećaja probavnog sustava (ORESHKOVA i sur., 2020.). Bolest se brzo proširila farmom te je u svrhu sprječavanja daljnjeg širenja bolesti donesena odluka o eutanaziji desetak tisuća američkih vidrica (ENSERINK, 2020.) Usprkos provedenim mjerama, do listopada 2020. godine bolest je potvrđena na 62 farme u Nizozemskoj, kao i farmama u Danskoj, SAD-u i Španjolskoj (OPRIESSNIG i HUANG, 2020.). Stoga se krznaši smatraju najprijemljivijim životinjskim vrstama za SARS-CoV-2 u ovom trenutku. Osim u krznaša, zaraza SARS-CoV-2 je potvrđena u zoološkom vrtu Bronx u New Yorku u malajskog tigra (*Panthera tigris jacksoni*), sibirskog tigra (*Panthera tigris altaica*) i tri afrička lava (*Panthera leo krugeri*). Klinički znakovi bolesti u navedenih životinja su bili blagi, a uključivali su suhi kašalj i otežano disanje (WANG i sur., 2020.).

U svrhu istraživanja virusa i proučavanja patogeneze bolesti te kliničkog tijeka bolesti veliku ulogu imale su pokusne infekcije u životinja. Za svaku virusnu bolest, bitno je otkriti najprijemljiviju vrstu koja će najbliže simulirati infekciju u ljudi. Pogodni životinjski modeli za SARS-CoV-2 infekciju su afrički tvorovi, javanski makakiji, rezus makakiji, bjelouhi marmozeti, hACE-2 modificirani miševi, sirijski i kineski hrčci, mačke i kunići. Afrički tvorovi, rezus makakiji, sirijski i kineski hrčci su razvili kliničke i patološke znakove bolesti najbližije onima kod ljudi pa se upravo one u ovom trenutku smatraju najprikladnijim životinjskim modelima za istraživanje bolesti COVID-19 (SHAN i sur., 2020.).

Tablica 1. Prirodne infekcija SARS-CoV-2 virusom u životinja (OIE, 2021.)

Životinjska vrsta	Država	Datum prve potvrđene infekcije
Pas i mačka	Hong Kong	21.03.2020.
Mačka	Belgija	28.03.2020
Tigar, lav, mačka, leopard, pas, vidrica, gorila	SAD	06.04.2020.
Vidrica	Nizozemska	26.04.2020.
Mačka	Francuska	02.05.2020.
Vidrica	Francuska	25.11.2020.
Mačka	Španjolska	11.05.2020.
Vidrica	Španjolska	16.07.2020.
Lav	Španjolska	21.12.2020.
Mačka i pas	Njemačka	13.05.2020.
Mačka	Rusija	26.05.2020.
Vidrica	Danska	17.06.2020.
Mačka	Ujedinjeno Kraljevstvo	28.07.2020.
Mačka i pas	Japan	07.08.2020.
Puma	Južnoafrička republika	11.08.2020.
Vidrica	Italija	30.10.2020.
Mačka	Italija	09.12.2020.
Vidrica	Švedska	29.10.2020.
Tvor	Slovenija	23.12.2020.
Mačka	Čile	22.10.2020.
Mačka	Švicarska	03.12.2020
Pas	Meksiko	15.12.2020.
Lav	Estonija	22.01.2021.
Pas	Bosna i Hercegovina	03.02.2021.
Vidrica	Poljska	03.02.2021.
Puma	Argentina	18.02.2021.

5. ZAKLJUČCI

Pojava emergentnih zoonoza je sve učestalija na svjetskoj razini s jasno izraženim trendom porasta posljednjih nekoliko desetljeća.

Ovaj trend uvjetovan je čimbenicima emergencije od kojih su najznačajniji izravni utjecaj ljudi i promjene u modernom načinu života, klimatske promjene i ostali ekološki čimbenici te prilagodba samih uzročnika bolesti.

Koronavirusi su virusna skupina pripadnici koje se uzrokuju bolesti u različitim vrsta sisavaca i ptica, a zbog sklonosti mutacijama stalni je rizik od međuvrskog prijenosa.

U posljednja dva desetljeća pojavila su se tri emergentna koronavirusa u ljudi za koje su rezervoari bili šišmiši, a nakon prilagodbe u različitim životinjskim vrstama, kao međudomaćinu, uspješno su se širili među ljudima te uzrokovali pojavu novih bolesti, SARS, MERS i COVID-19.

Bez obzira na jasno vidljiv trend i obrazac pojavljivanja emergentnih koronavirusa zdravstveni sustav nije bio spreman niti na treći ovakav virus te je pandemija COVID-19 uzrokovala milijune umrlih i nesagledive društvene i gospodarske posljedice.

S obzirom na trendove emergencije zaraznih bolesti, prvenstveno zoonoza, pojava novih emergentnih zoonoza, uključivši i one uzrokovne koronavirusima, može se očekivati i u budućnosti.

Jasan trend sve učestalije pojave i širenja emergentnih i re-emergentnih bolesti predstavlja najveći izazov javnom zdravstvu, ali i veterinarskoj medicini, a jedini učinkovit način kontrole i suzbijanja je implementacija doktrine „Jednog zdravlja“ u svakodnevni rad stručnjaka iz različitih područja te njihova bliska suradnja na regionalnoj i globalnoj razini.

6. SAŽETAK

EMERGENTNE ZOONOZE UZROKOVANE KORONAVIRUSOM

Emergentne zoonoze se sve učestalije pojavljuju, a ovaj trend je uvjetovan razvojem današnjeg društva. U najznačajnije čimbenike emergencije pripadaju socio-demografske promjene, klimatske promjene te čovjekov utjecaj na okoliš kao i prilagodba mikroorganizama. Ovakvi društveni i civilizacijski razvojni trendovi će se zasigurno i nastaviti pa je za javno zdravstvo na globalnoj razini važno usmjeriti znanstvena istraživanja upravo na ovakve bolesti.

Tipičan primjer emergentnih zoonoza je pojava emergentnih koronavirusa koji su po gotovo identičnim obrascima u posljednja dva desetljeća uzrokovali SARS, MERS i COVID-19. Koronavirusi uzrokuju bolesti u različitim vrsta životinja i ljudi, te su izrazito skloni mutacijama, tako da je njihov međuvrtni prijenos stalna opasnost što se i potvrdilo u nastanku ovih bolesti. Štoviše, za sva tri uzročnika rezervoari su bili šišmiši te su se preko neke životinjske vrste, koja je imala ulogu međudomaćina, prilagodili i uspješno prenijeli na čovjeka. Nakon toga su se nastavili širiti među ljudima uzrokujući oboljenja s primarno respiratornim kliničkim znakovima i visokom smrtnošću.

Bez obzira što je ovaj istovjetan ponavljajući model nastanka emergentne koronavirusne zoonoze zabilježen 2003. godine pri pojavi SARSA i potvrđen 2012. godine pojavom MERSA, te usprkos upozorenjima svjetske znanstvene zajednice, globalni zdravstveni sustav i društvo u cjelini dočekalo je pandemiju COVID-19 potpuno nespremno. Ovo je rezultiralo sa do sada gotovo tri milijuna umrlih te nesagledivim društvenim i gospodarskim posljedicama.

S obzirom da će se i u budućnosti nastaviti trend sve učestalije pojave i širenja emergentnih zoonoza, dosadašnja iskustva nam ukazuju da je potrebno uspostaviti nove sustave odgovora na ovakve izazove. Jedini način je implementacija doktrine „Jednog zdravlja“ u svakodnevni rad stručnjaka različitih disciplina koji onda kroz blisku suradnju na regionalnoj i globalnoj razini mogu pronaći zajednički odgovor za buduće izazove u očuvanju zdravlja ljudi i životinja.

Ključne riječi: emergentne zoonoze, koronavirus, SARS, MERS, COVID-19

7. SUMMARY

EMERGENT ZOOSES CAUSED BY CORONAVIRUS

Emergent zoonoses are appearing more and more frequently, and this trend is conditioned by the development of today's society. The most important factors of emergence include socio-demographic changes, climate change and human impact on the environment, as well as the adaptation of microorganisms. Such social and civilizational development trends will certainly continue, so it is important for public health at the global level to focus scientific research on such diseases.

A typical example of emergent zoonoses is the appearance of emergent coronaviruses that have caused SARS, MERS and COVID-19 in almost identical patterns in the last two decades. Coronaviruses cause diseases in various species of animals and humans, and are extremely prone to mutations, so that their interspecific transmission is a constant danger, which has been confirmed in the development of these diseases. Moreover, for all three causative agents, the reservoirs were bats and were adapted and successfully transmitted to humans via an animal species that acted as an intermediate host. They then continued to spread among humans causing diseases with primarily respiratory clinical signs and high mortality.

Despite the fact that this identical recurrent pattern of emerging coronavirus zoonosis was recorded in 2003, with the appearance of SARS and confirmed in 2012, with the appearance of MERS, and despite warnings from the world scientific community, the global health system and society as a whole welcomed the COVID-19 pandemic. This has resulted in almost three million deaths so far and incalculable social and economic consequences.

Given that the trend of more frequent occurrence and spread of emergent zoonoses will continue in the future, experience to date indicates that it is necessary to establish new systems for responding to such challenges. The only way is to implement the doctrine of "One Health" in the daily work of experts from different disciplines who can then, through close cooperation at the regional and global level, find a common answer to future challenges in preserving human and animal health.

Keywords: emergent zoonoses, coronavirus, SARS, MERS, COVID-19

8. LITERATURA

ABDELRAHMAN, Z., M. LI, X. WANG (2020.): Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front. Immunol.* 11:552909. doi: 10.3389/fimmu.2020.552909.

AL-ABDALLAT, M.M., D.C. PAYNE, S. ALQASRAWI, B. RHA, R.A. TOHME, G.R. ABEDI, M. AL NSOUR, I. IBLAN, N. JAROOR, N.H. FARAG, A. HADDADIN, T. AL-SANOURI, A. TAMIN, J.L. HARCOURT, D.T. KUCHAR, D.L. SWERDLOW, D.D. ERDMAN, M.A. PALLANSCH, L.M. HAYNES, S.I. GERBER; JORDAN MERS-COV INVESTIGATION TEAM (2014.): Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin. Infect. Dis.* 59(9), 1225-1233. doi: 10.1093/cid/ciu359.

ALMENDROS, A. (2020): Can companion animals become infected with Covid-19?. *Vet. Rec.* 186, 388–389. doi: 10.1136/vr.m1194.

AL-TAWFIQ, J.A., K. HINEDI, J. GHANDOUR, H. KHAIRALLA, S. MUSLEH, A. UJAYLI, Z.A. MEMISH (2014.): Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 59(2), 160-165. doi: 10.1093/cid/ciu226.

ARABI, Y.M., H.H. BALKHY, F.G. HAYDEN, A. BOUCHAMA, T. LUKE, J.K. BAILLIE, A. AL-OMARI, A.H. HAJEER, M. SENGU, M.R. DENISON, J.S. NGUYEN-VAN-TAM, N. SHINDO, A. BERMINGHAM, J.D. CHAPPELL, M.D. VAN KERKHOVE, R.A. FOWLER (2017.): Middle East Respiratory Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 376(6), 584-594. doi: 10.1056/NEJMs1408795.

BANERJEE, A., K. KULCSAR, V. MISRA, M. FRIEMAN, K. MOSSMAN (2019.): Bats and Coronaviruses. *Viruses.* 11(1), 41. doi: 10.3390/v11010041.

BANERJEE, A., A.C. DOXEY, K. MOSSMAN, A.T. IRVING (2020): Unraveling the Zoonotic Origin and Transmission of SARS-CoV-2. *Trends Ecol. Evol.* 36, 180-184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tree.2020.12.002>

BARBIĆ, LJ., T. VILIBIĆ-ČAVLEK, V. STEVANOVIĆ, V. SAVIĆ, A. KLOBUČAR, I. PEM-NOVOSEL, M. SANTINI, N. PANDAK, S. HAĐINA, I. TABAIN, J. KUČINAR, G.

PETROVIĆ, J. MADIĆ (2015): Pristup "Jedno zdravlje" – primjer pojave, praćenja i nadzora emergentnih i re-emergentnih arbovirusa u Republici Hrvatskoj. *Infektološki glasnik*, Vol. 35, 53–60.

BARIC, R.S. (2020.): Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant. *N. Engl. J. Med.* 383(27), 2684-2686. doi: 10.1056/NEJMcibr2032888.

BASSETTI, M., A. VENA, D.R. GIACOBBE (2020.): The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. *Eur. J. Clin. Invest.* 50(3), e13209. doi: 10.1111/eci.13209.

CDC (2021.): How to Protect Yourself & Others, https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/preventgettingsick/prevention.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fprevention.html, Pristup: 13.4.2021.

CHAN-YEUNG, M., R.H. XU (2003.). SARS: epidemiology. *Respirology*. 8 Suppl(Suppl 1), S9-S14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x.

CHENG, Y., R. WONG, Y.O. SOO, W.S. WONG, C.K. LEE, M.H. NG, P. CHAN, K.C. WONG, C.B. LEUNG, G. CHENG (2005.): Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24(1), 44-46. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9.

CHU, H., J.F. CHAN, T.T. YUEN, H. SHUAI, S. YUAN, Y. WANG, B. HU, C.C. YIP, J.O. TSANG, X. HUANG, Y. CHAI, D. YANG, Y. HOU, K.K. CHIK, X. ZHANG, A.Y. FUNG, H.W. TSOI, J.P. CAI, W.M. CHAN, J.D. IP, A.W. CHU, J. ZHOU, D.C. LUNG, K.H. KOK, K.K. TO, O.T. TSANG, K.H. CHAN, K.Y. YUEN (2020.): Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 1(1), e14-e23. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30004-5.

CHU, C.M., V.C. CHENG, I.F. HUNG, M.M. WONG, K.H. CHAN, K.S. CHAN, R.Y. KAO, L.L. POON, C.L. WONG, Y. GUAN, J.S. PEIRIS, K.Y. YUEN; HKU/UCH SARS STUDY GROUP (2004.): Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 59(3), 252-256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658.

CINATL, J., B. MORGENSTERN, G. BAUER, P. CHANDRA, H. RABENAU, H. DOERR (2003.): Treatment of SARS with human interferons. *The Lancet*, 362(9380), 293-294. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13973-6

DING, Y.Q., WANG HJ, SHEN H, LI ZG, GENG J, HAN HX, CAI JJ, LI X, KANG W, WENG DS, LU YD, WU DH, HE L, YAO KT (2003): The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J. Pathol.* 200(3), 282-289. doi: 10.1002/path.1440.

ENSERINK, M. (2020.): Coronavirus rips through Dutch mink farms, triggering culls. *Science*. 368(6496), 1169. doi: 10.1126/science.368.6496.1169.

FALZARANO, D., E. DE WIT, A.L. RASMUSSEN, F. FELDMANN, A. OKUMURA, D.P. SCOTT, D. BRINING, T. BUSHMAKER, C. MARTELLARO, L. BASELER, A.G. BENECKE, M.G. KATZE, V.J. MUNSTER, H. FELDMANN (2013.): Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat. Med.* 19(10), 1313-1317. doi: 10.1038/nm.3362.

FEHR, A.R., S. PERLMAN (2015.): Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 1282, 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

FLORES-ALANIS, A., L. SANDNER-MIRANDA, G. DELGADO, A. CRAVIOTO, R. MORALES-ESPINOSA (2020.): The receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein is the result of an ancestral recombination between the bat-CoV RaTG13 and the pangolin-CoV MP789. *BMC Res. Notes.* 13(1), 398. doi: 10.1186/s13104-020-05242-8.

GONG, S.R., L.L. BAO (2018.): The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models. *Animal Model Exp. Med.* 1(2), 125-133. doi: 10.1002/ame2.12017.

GREENOUGH, T.C., G.J. BABCOCK, A. ROBERTS, H.J. HERNANDEZ, W.D. THOMAS JR., J.A. COCCIA, R.F. GRAZIANO, M. SRINIVASAN, I. LOWY, R.W. FINBERG, K. SUBBARAO, L. VOGEL, M. SOMASUNDARAN, K. LUZURIAGA, J.L. SULLIVAN, D.M. AMBROSINO (2005.): Development and characterization of a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-neutralizing human monoclonal antibody that provides effective

immunoprophylaxis in mice. *J. Infect. Dis.* 191(4), 507-514.
doi: 10.1086/427242.

GU, J., C. KORTEWEG (2007.): Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Pathol.* 170(4), 1136-1147. doi: 10.2353/ajpath.2007.061088.

GUAN, W.J., Z.Y. NI, Y. HU, W.H. LIANG, C.Q. OU, J.X. HE, L. LIU, H. SHAN, C.L. LEI, D.S.C. HUI, B. DU, L.J. LI, G. ZENG, K.Y. YUEN, R.C. CHEN, C.L. TANG, T. WANG, P.Y. CHEN, J. XIANG, S.Y. LI, J.L. WANG, Z.J. LIANG, Y.X. PENG, L. WEI, Y. LIU, Y.H. HU, P. PENG, J.M. WANG, J.Y. LIU, Z. CHEN, G. LI, Z.J. ZHENG, S.Q. QIU, J. LUO, C.J. YE, S.Y. ZHU, N.S. ZHONG; CHINA MEDICAL TREATMENT EXPERT GROUP FOR COVID-19 (2020.): Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*; 382(18), 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

GUAN, Y., B.J. ZHENG, Y.Q. HE, X.L. LIU, Z.X. ZHUANG, C.L. CHEUNG, S.W. LUO, P.H. LI, L.J. ZHANG, Y.J. GUAN, K.M. BUTT, K.L. WONG, K.W. CHAN, W. LIM, K.F. SHORTRIDGE, K.Y. YUEN, J.S. PEIRIS, L.L. POON (2003.): Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 302(5643), 276-278. doi: 10.1126/science.1087139.

GUERY, B., J. POISSY, L. EL MANSOUF, C. SÉJOURNÉ, N. ETTAHAR, X. LEMAIRE, F. VUOTTO, A. GOFFARD, S. BEHILLIL, V. ENOUF, V. CARO, A. MAILLES, D. CHE, J.C. MANUGUERRA, D. MATHIEU, A. FONTANET, S. VAN DER WERF (2013.): MERS-CoV study group. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet.* 381(9885), 2265-2272. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60982-4.

GUO, G., L. YE, K. PAN, Y. CHEN, D. XING, K. YAN, Z. CHEN, N. DING, W. LI, H. HUANG, L. ZHANG, X. LI, X. XUE (2020.): New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and Prevention. *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 410. doi: 10.3389/fcell.2020.00410.

HAAGMANS, B.L., T. KUIKEN, B.E. MARTINA, R.A. FOUCHIER, G.F. RIMMELZWAAN, G. VAN AMERONGEN, D. VAN RIEL, T. DE JONG, S. ITAMURA, K.H. CHAN, M. TASHIRO, A.D. OSTERHAUS (2004.): Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes

against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat.Med.* 10(3), 290-293.
doi: 10.1038/nm1001.

HEMIDA, M.G., R.A. PERERA, P. WANG, M.A. ALHAMMADI, L.Y. SIU, M. LI, L.L. POON, L. SAIF, A. ALNAEEM, M. PEIRIS (2013.): Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013. *Euro. Surveill.* 18(50), 20659. doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.50.20659.

HENRY, B.M., M.H.S. DE OLIVEIRA, S. BENOIT, M. PLEBANI, G. LIPPI (2020.): Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 58(7), 1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.

HENSLEY, L.E., L.E. FRITZ, P.B. JAHRLING, C.L. KARP, J.W. HUGGINS, T.W. GEISBERT (2004.): Interferon-beta 1a and SARS coronavirus replication. *Emerg. Infect. Dis.* 10(2), 317-319.
doi: 10.3201/eid1002.030482.

HORBY, P., W.S. LIM, J.R. EMBERSON, M. MAFHAM, J.L. BELL, L. LINSELL, N. STAPLIN, C. BRIGHTLING, A. USTIANOWSKI, E. ELMAHI, B. PRUDON, C. GREEN, T. FELTON, D. CHADWICK, K. REGE, C. FEGAN, L.C. CHAPPELL, S.N. FAUST, T. JAKI, K. JEFFERY, A. MONTGOMERY, K. ROWAN, E. JUSZCZAK, J.K. BAILLIE, R. HAYNES, M.J. LANDRAY (2021.): Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*; 384(8), 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

HUANG, I.C., B.J. BOSCH, F. LI, W. LI, K.H. LEE, S. GHIRAN, N. VASILIEVA, T.S. DERMODY, S.C. HARRISON, P.R. DORMITZER, M. FARZAN, P.J. ROTTIER, H. CHOE (2006.): SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J. Biol. Chem.* 281(6), 3198-3203.
doi: 10.1074/jbc.M508381200.

HUANG, C., Y. WANG, X. LI, L. REN, J. ZHAO, Y. HU, L. ZHANG, G. FAN, J. XU, X. GU, Z. CHENG, T. YU, J. XIA, Y. WEI, W. WU, X. XIE, W. YIN, H. LI, M. LIU, Y. XIAO, H. GAO, L. GUO, J. XIE, G. WANG, R. JIANG, Z. GAO, Q. JIN, J. WANG, B. CAO (2020.): Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 395(10223), 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

HUI E.K. (2006): Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes Infect.*, Vol. 8, 905-916. doi: 10.1016/j.micinf.2005.06.032.

HUI, D.S., G.W. WONG (2004.): Advancements in the battle against severe acute respiratory syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 5(8), 1687-1693. doi: 10.1517/14656566.5.8.1687

HUI, D.S., P.C. WONG, C. WANG (2003.): SARS: clinical features and diagnosis. *Respirology.* 8 Suppl(Suppl 1), S20-S24. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00520.x.

IACOBUCCI, G. (2021.): Covid-19: New UK variant may be linked to increased death rate, early data indicate. *BMJ.* 372, n230. doi: 10.1136/bmj.n230.

IMAI, Y., K. KUBA, S. RAO, Y. HUAN, F. GUO, B. GUAN, P. YANG, R. SARAO, T. WADA, H. LEONG-POI, M.A. CRACKOWER, A. FUKAMIZU, C.C. HUI, L. HEIN, S. UHLIG, A.S. SLUTSKY, C. JIANG, J.M. PENNINGER (2005.): Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 436(7047), 112-116. doi: 10.1038/nature03712.

JIN, Y., H. YANG, W. JI, W. WU, S. CHEN, W. ZHANG, G. DUAN (2020.): Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 12(4), 372. doi: 10.3390/v12040372.

JONES, K.E., N.G. PATEL, M.A. LEVY, A. STOREYGARD, D. BALK, J.L. GITTLEMAN, P. DASZAK (2008.): Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 451(7181), 990-993. doi: 10.1038/nature06536.

KARIWA, H., N. FUJII, I. TAKASHIMA (2006.): Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology.* 212 Suppl 1(Suppl 1), 119-123. doi: 10.1159/000089211.

KAYALI, G., M. PEIRIS (2015): A more detailed picture of the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Lancet Infect. Dis.* 15, 495-497. doi:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70128-3

KUTLEŠA, M. (2020). The Cytokine Storm and COVID-19. *Medicus* 2020;29(2), 151-153

HUI, E.K. (2006.): Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes Infect.* 8(3), 905-916. doi: 10.1016/j.micinf.2005.06.032.

LAM, T.TY., N. JIA, Y.W. ZHANG, M.H. SHUM, J.F. JIANG, H.C. ZHU, Y.G. TONG, Y.X. SHI, X.B. NI, Y.S. LIAO, W.J. LI, B.G. JIANG, W. WEI, T.T. YUAN, K. ZHENG, X.M. CUI, J. LI, G.Q. PEI, X. QIANG, W.Y.M. CHEUNG, L.F. LI, F.F. SUN, S. QIN, J.C. HUANG, G.M. LEUNG, E.C. HOLMES, Y.L. HU, Y. GUAN, W.C. CAO (2020.): Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 583, 282–285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

LANG, Z.W., L.J. ZHANG, S.J. ZHANG, X. MENG, J.Q. LI, C.Z. SONG, L. SUN, Y.S. ZHOU, D.E. DWYER (2003.): A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Pathology.* 35(6), 526-531. doi: 10.1080/00313020310001619118.

LI, W., M.J. MOORE, N. VASILIEVA, J. SUI, S.K. WONG, M.A. BERNE, M. SOMASUNDARAN, J.L. SULLIVAN, K. LUZURIAGA, T.C. GREENOUGH, H. CHOE, M. FARZAN (2003.): Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 426(6965), 450-454. doi: 10.1038/nature02145.

LI, H., S.M. LIU, X.H. YU, S.L. TANG, C.K. TANG (2020.): Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 55(5), 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.

LU, X., L. ZHANG, H. DU, J. ZHANG, Y.Y. LI, J. QU, W. ZHANG, Y. WANG, S. BAO, Y. LI, C. WU, H. LIU, D. LIU, J. SHAO, X. PENG, Y. YANG, Z. LIU, Y. XIANG, F. ZHANG, R.M. SILVA, K.E. PINKERTON, K. SHEN, H. XIAO, S. XU, G.W.K. WONG (2020.): Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 382(17), 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.

LUDWIG, S., A. ZARBOCK (2020.): Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth. Analg.;* 131(1), 93-96. doi: 10.1213/ANE.0000000000004845.

MACKAY, I.M., K.E. ARDEN (2015.): MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Viol. J.* 12:222. doi: 10.1186/s12985-015-0439-5.

MALIK, M., A.A. ELKHOLY, W. KHAN, S. HASSOUNAH, A. ABUBAKAR, N.T. MINH, P. MALA (2016.): Middle East respiratory syndrome coronavirus: current knowledge and future considerations. *East. Mediterr. Health J.* 22(7), 537-546.

MARTINES, R.B., J.M. RITTER, E. MATKOVIC, J. GARY, B.C. BOLLWEG, H. BULLOCK, C.S. GOLDSMITH, L. SILVA-FLANNERY, J.N. SEIXAS, S. REAGAN-STEINER, T. UYEKI, A. DENISON, J. BHATNAGAR, W.J. SHIEH, S.R. ZAKI (2020.): COVID-19 Pathology Working Group. Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 26(9), 2005-2015. doi: 10.3201/eid2609.202095.

MEMISH, Z.A., S. PERLMAN, M.D. VAN KERKHOVE, A. ZUMLA (2020.): Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 395(10229), 1063-1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0.

MORENS, D.M., A.S. FAUCI (2013.): Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS Pathog.* 9(7), e1003467. doi: 10.1371/journal.ppat.1003467.

MORSE, S.S., J.A. MAZET, M. WOOLHOUSE, C.R. PARRISH, D. CARROLL, W.B. KARESH, C. ZAMBRANA-TORRELIO, W.I. LIPKIN, P. DASZAK (2012.): Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet.* 380(9857), 1956-1965. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61684-5.

MUNSTER, V.J., D.R. ADNEY, N. VAN DOREMALEN, V.R. BROWN, K.L. MIAZGOWICZ, S. MILNE-PRICE, T. BUSHMAKER, R. ROSENKE, D. SCOTT, A. HAWKINSON, E. DE WIT, T. SCHOUNTZ, R.A. BOWEN (2016.): Replication and shedding of MERS-CoV in Jamaican fruit bats (*Artibeus jamaicensis*). *Sci. Rep.* 6, 21878. doi: 10.1038/srep21878.

NAQVI, A.A.T., K. FATIMA, T. MOHAMMAD, U. FATIMA, I.K. SINGH, A. SINGH, S.M. ATIF, G. HARIPRASAD, G.M. HASAN, M.I. HASSAN (2020.): Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta. Mol. Basis Dis.* 1866(10), 165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.

NG, D.L., F. AL HOSANI, M.K. KEATING, S.I. GERBER, T.L. JONES, M.G. METCALFE, S. TONG, Y. TAO, N.N. ALAMI, L.M. HAYNES, M.A. MUTEI, L. ABDEL-WARETH, T.M. UYEKI, D.L. SWERDLOW, M. BARAKAT, S.R. ZAKI (2014.): Clinicopathologic,

Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of a Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol*; 186(3), 652-658. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.10.024.

OIE (2021.): Events in animals, <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019-novel-coronavirus/events-in-animals/> , Pristup 15.4.2021.

OPRIESSNIG, T., Y.W. HUANG (2020.): Further information on possible animal sources for human COVID-19. *Xenotransplantation*. 27(6), e12651. doi: 10.1111/xen.12651.

ORESHKOVA, N., R.J. MOLENAAR, S. VREMAN, F. HARDERS, B.B. OUDE MUNNINK, R.W. HAKZE-VAN DER HONING, N. GERHARDS, P. TOLSMA, R. BOUWSTRA, R.S. SIKKEMA, M.G. TACKEN, M.M. DE ROOIJ, E. WEESENDORP, M.Y. ENGELSMA, C.J. BRUSCHKE, L.A. SMIT, M. KOOPMANS, W.H. VAN DER POEL, A. STEGEMAN. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. 25(23), 2001005. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005.

PARRY J. (2003.): WHO investigates China's fall in SARS cases. *BMJ*. 326(7402), 1285. doi: 10.1136/bmj.326.7402.1285-c.

PAVLIŠA, G., L. LJUBIČIĆ, L. TURK, M. HALAR, M. SAMARŽIJA (2020.): COVID-19 i pneumonija. *Medicus* 29 (2), 179-184.

PEIRIS, J.S., K.Y. YUEN, A.D. OSTERHAUS, K. STÖHR (2003.): The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med*. 349(25), 2431-2341. doi: 10.1056/NEJMra032498.

POON, L.L., Y. GUAN, J.M. NICHOLLS, K.Y. YUEN, J.S. PEIRIS (2004.): The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect. Dis*. 4(11), 663-671. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01172-7

PUNTARIĆ D., D. ROPAC (2016): Higijena i epidemiologija. *Medicinska naklada*. 131-232.

REHMAN, S.U., L. SHAFIQUE, A. IHSAN, Q. LIU (2020.): Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*. 9(3), 240. doi: 10.3390/pathogens9030240.

REUSKEN, C. B., B.L. HAAGMANS, M.A. MÜLLER, C. GUTIERREZ, J.G. GODEKE, B. MEYER, L. SMITS-DE VRIES, V.M. CORMAN, J.F. DREXLER, S.L. SMITS, Y.E.E. TAHIR, R.D. SOUSA, J. VAN BEEK, N. NOWOTNY, K. VAN MAANEN, E. HIDALGO-HERMOSO, B.J. BOSCH, P. ROTTIER, A. OSTERHAUS, C. GORTAZAR-SCHMIDT, C. DROSTEN, M.P.G., M.P. KOOPMANS (2013.): Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 13(10), 859–866. doi:10.1016/s1473-3099(13)70164-6

RICHARDSON, S., J.S. HIRSCH, M. NARASIMHAN, J.M. CRAWFORD, T. MCGINN, K.W. DAVIDSON; THE NORTHWELL COVID-19 RESEARCH CONSORTIUM, D.P. BARNABY, L.B. BECKER, J.D. CHELICO, S.L. COHEN, J. COOKINGHAM, K. COPPA, M.A. DIEFENBACH, A.J. DOMINELLO, J. DUER-HEFELE, L. FALZON, J. GITLIN, N. HAJIZADEH, T.G. HARVIN, D.A. HIRSCHWERK, E.J. KIM, Z.M. KOZEL, L.M. MARRAST, J.N. MOGAVERO, G.A. OSORIO, M. QIU, T.P. ZANOS (2020.): Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 323(20), 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775

SCHWABE C.W. (1984): *Veterinary medicine and human health*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.

SETHURAMAN, N., S.S. JEREMIAH, A. RYO (2020.): Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 323(22), 2249-2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259.

SHAN, C., Y.F. YAO, X.L. YANG, Y.W. ZHOU, G. GAO, Y. PENG, L. YANG, X. HU, J. XIONG, R.D. JIANG, H.J. ZHANG, X.X. GAO, C. PENG, J. MIN, Y. CHEN, H.R. SI, J. WU, P. ZHOU, Y.Y. WANG, H.P. WEI, W. PANG, Z.F. HU, L.B. LV, Y.T. ZHENG, Z.L. SHI, Z.M. YUAN (2020.): Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques. *Cell Res*. 30(8), 670-677. doi: 10.1038/s41422-020-0364-z.

SIMS, A.C., R.S. BARIC, B. YOUNT, S.E. BURKETT, P.L. COLLINS, R.J. PICKLES (2005.): Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J. Virol*. 79(24), 15511-15524. doi: 10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005.

SORBELLO, M., K. EL-BOGHADLY, I. DI GIACINTO, R. CATALDO, C. ESPOSITO, S. FALCETTA, G. MERLI, G. CORTESE, R.M. CORSO, F. BRESSAN, S. PINTAUDI, R. GREIF, A. DONATI, F. PETRINI; SOCIETÀ ITALIANA DI ANESTESIA ANALGESIA RIANIMAZIONE E TERAPIA INTENSIVA (SIAARTI) AIRWAY RESEARCH GROUP, AND THE EUROPEAN AIRWAY MANAGEMENT SOCIETY (2020.): The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 75(6), 724-732. doi: 10.1111/anae.15049.

STEVANOVIĆ, V., T. VILIBIĆ-CAVLEK, I. TABAIN, I. BENVIN, S. KOVAC, Z. HRUSKAR, M. MAURIC, LJ. MILASINCIC, LJ. ANTOLASIC, A. SKRINJARIC, V. STARESINA, LJ. BARBIC (2020): Seroprevalence of SARS-CoV-2 infection among pet animals in Croatia and potential public health impact. *Transbound. Emerg. Dis.* doi: 10.1111/tbed.13924. Pristup 15. travnja 2020.

SU, S., G. WONG, W. SHI, J. LIU, A.C.K. LAI, J. ZHOU, W. LIU, Y. BI, G.F. GAO (2016.): Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 24(6), 490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.

TSANG, K.W., W.K. LAM (2003.): Management of severe acute respiratory syndrome: the Hong Kong University experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168(4), 417-424. doi: 10.1164/rccm.2305012.

TSANG, K.W., P.L. HO, G.C. OOI, W.K. YEE, T. WANG, M. CHAN-YEUNG, W.K. LAM, W.H. SETO, L.Y. YAM, T.M. CHEUNG, P.C. WONG, B. LAM, M.S. IP, J. CHAN, K.Y. YUEN, K.N. LAI (2003.): A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* 348(20), 1977-1985. doi: 10.1056/NEJMoa030666.

VAN DOORN, M. (2014.): The nature of tolerance and the social circumstances in which it emerges. *Current Sociology*. 62(6), 905-927. doi:10.1177/0011392114537281

VAN DOREMALEN, N., T. BUSHMAKER, D.H. MORRIS, M.G. HOLBROOK, A. GAMBLE, B.N. WILLIAMSON, A. TAMIN, J.L. HARCOURT, N.J. THORNBURG, S.I. GERBER, J.O. LLOYD-SMITH, E. DE WIT, V.J. MUNSTER (2020.): Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.*; 382(16), 1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.

JIN, Y., H. YANG, W. JI, W. WU, S. CHEN, W. ZHANG, G. DUAN (2020.): Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.*; 12(4):372. doi: 10.3390/v12040372.

WANG, L., P.K. MITCHELL, P.P. CALLE, S.L. BARTLETT, D. MCALOOSE, M.L. KILLIAN, F. YUAN, Y. FANG, L.B. GOODMAN, R. FREDRICKSON, F. ELVINGER, K. TERIO, K. FRANZEN, T. STUBER, D.G. DIEHL, M.K. TORCHETTI (2020.): Complete Genome Sequence of SARS-CoV-2 in a Tiger from a U.S. Zoological Collection. *Microbiol. Resour. Announc.* 9(22), e00468-20. doi: 10.1128/MRA.00468-20.

WEISS, S.R., S. NAVAS-MARTIN (2005.): Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*; 69(4), 635-664. doi: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.

WHO (2003.): Prevention and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/127601>, Pristup: 15.4.2021.

WÖLFEL, R., V.M. CORMAN, W. GUGGEMOS, M. SEILMAIER, S. ZANGE, M.A. MÜLLER, D. NIEMEYER, T.C. JONES, P. VOLLMAR, C. ROTHE, M. HOELSCHER, T. BLEICKER, S. BRÜNINK, J. SCHNEIDER, R. EHMANN, K. ZWIRGLMAIER, C. DROSTEN, C. WENDTNER (2020.): Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 581(7809), 465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

WONG, R.S., A. WU, K.F. TO, N. LEE, C.W. LAM, C.K. WONG, P.K. CHAN, M.H. NG, L.M. YU, D.S. HUI, J.S. TAM, G. CHENG, J.J. SUNG (2003.): Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ.* 326(7403), 1358-1362. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1358.

XIAO, F., M. TANG, X. ZHENG, Y. LIU, X. LI, H. SHAN (2020.): Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 158(6), 1831-1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.

XU, J, S. ZHONG, J. LIU, L. LI, Y. LI, X. WU, Z. LI, P. DENG, J. ZHANG, N. ZHONG, Y. DING, Y. JIANG (2005.): Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain:

potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.*; 41(8), 1089-1096. doi: 10.1086/444461.

YAO, Y., L. BAO, W. DENG, L. XU, F. LI, Q. LV, P. YU, T. CHEN, Y. XU, H. ZHU, J. YUAN, S. GU, Q. WEI, H. CHEN, K.Y. YUEN, C. QIN (2014.): An animal model of MERS produced by infection of rhesus macaques with MERS coronavirus. *J. Infect. Dis.* 209(2):236-42. doi: 10.1093/infdis/jit590.

YE, Z.W., S. YUAN, K.S. YUEN, S.Y. FUNG, C.P. CHAN, D.Y. JIN (2020.): Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int. J. Biol. Sci.* 16(10), 1686-1697. doi:10.7150/ijbs.45472.

YU, W.B., G.D. TANG, L. ZHANG, R.T. CORLETT (2020.): Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. *Zool. Res.* 41(3), 247-257. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.022.

ZHANG, Q., H. ZHANG, J. GAO, K. HUANG, Y. YANG, X. HUI, X. HE, C. LI, W. GONG, Y. ZHANG, Y. ZHAO, C. PENG, X. GAO, H. CHEN, Z. ZOU, Z.L. SHI, M. JIN (2020.): A serological survey of SARS-CoV-2 in cat in Wuhan. *Emerg. Microbes. Infect.* 9(1), 2013-2019. doi: 10.1080/22221751.2020.1817796.

ZHANG, T., Q. WU, Z. ZHANG (2020.): Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol.* 30(7), 1346-1351.e2. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.

ZHENG, B.J., K.H. WONG, J. ZHOU, K.L. WONG, B.W. YOUNG, L.W. LU, S.S. LEE (2004.): SARS-related virus predating SARS outbreak, Hong Kong. *Emerg. Infect. Dis.* 10(2), 176-178. doi: 10.3201/eid1002.030533.

ZHU, N., D. ZHANG, W. WANG, X. LI, B. YANG, J. SONG, X. ZHAO, B. HUANG, W. SHI, R. LU, P. NIU, F. ZHAN, X. MA, D. WANG, W. XU, G. WU, G.F. GAO, W. TAN (2020.): CHINA NOVEL CORONAVIRUS INVESTIGATING AND RESEARCH TEAM. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382(8), 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

ZOU, X., K. CHEN, J. ZOU, P. HAN, J. HAO, Z. HAN (2020.): Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 14(2), 185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

ZUMLA, A., D.S. HUI, S. PERLMAN (2015.): Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 386(9997), 995-1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8.

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 11. rujna 1995. u Zadru gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Nakon završetka Medicinske škole Ante Kuzmanić u Zadru, gdje sam proglašen najboljim učenikom generacije upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam apslovent. Član sam muške odbojkaške i košarkaške ekipe Veterinarskog fakulteta svih 6 godina u sklopu kojih sam predstavljao Fakultet na Sveučilišnoj ligi i na sportskom edukacijskom druženja studenata biomedicinskih fakulteta Hrvatske i Bosne i Hercegovine „Humanijada”. Sve ispite na studiju sam položio s prosjekom ocjena 3,9.