

# Pregled emergentnih transmisivnih zaraznih bolesti na području Republike Hrvatske u razdoblju od 2010.-2017.

---

**Uzelac, Dragana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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:178:884358>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET**

**Dragana Uzelac**

**PREGLED EMERGENTNIH TRANSMISIVNIH  
ZARAZNIH BOLESTI NA PODRUČJU REPUBLIKE  
HRVATSKE U RAZDOBLJU OD 2010.-2017.**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad je izrađen 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. Izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina
3. Prof. dr. sc. Ljubo Barbić
4. Prof. dr. sc. Nevenka Rudan (zamjena)

## ZAHVALE

*Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Ljubi Barbiću na podršci i povjerenju koje mi je ukazao. Također se zahvaljujem na pruženoj prilici, unatoč činjenici da imate puno obaveza, da pod Vašim vodstvom izradim Diplomski rad i, što je još važnije, na svim dodatno stečenim znanjima.*

*Divim se Vašoj ljubavi za ovaj posao, nesebičnosti i Vašoj metodi predavanja, te komunikaciji sa studentima.*

*Posebno se zahvaljujem svojim prijateljima na njihovom bezrezervnom trudu i mnogobrojnim savjetima, bez kojih ovaj Diplomski rad sigurno nikad ne bi uspjela završiti. Hvala Vam za sve kave i ugodne trenutke provedene na fakultetu.*

*Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima i braći kojima i posvećujem ovaj Diplomski rad. Hvala Vam na beskonačnom strpljenju, razumijevanju i ljubavi.*

*Hvala svim mojim dragim ljudima koji su mi najljepše godine odrastanja učinili nezaboravnima. Hvala Vam na zajedničkim trenucima, iskustvima i razgovorima koji su od mene načinili osobu. To mi se, ipak, čini najvažnijim.*

*Nadam se da ću Vam se svima moći odužiti!*

## POPIS I IZVORI SLIKA

**Slika 1.** Globalni prikaz emergentnih i re-emergentnih zaraznih bolesti

(izvor: <http://www.bu.edu/today/2016/neidl-symposium-infectious-diseases/>)

**Slika 2.** Razvojni stadiji krpelja *Ixodes ricinus*

(izvor: <https://www.pescuitul.ro/ps/page.php/id/capusele/>)

**Slika 3.** Životni ciklus komaraca roda *Culex* spp.

(izvor: <http://www.ct.gov/mosquito/cwp/view.asp?a=3486&q=415040>)

**Slika 4.** Širenje bolesti kvrgave kože

(izvor: [http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/news\\_201017b.htm](http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/news_201017b.htm))

# SADRŽAJ

<b>1.UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2.EMERGENTNE I RE-EMERGENTNE ZARAZNE BOLESTI.....</b>	<b>3</b>
2.1. ČIMBENICI EMERGENCIJE.....	6
2.2. ZOONOZE I EMERGENTNE TRANSMISIVNE VIRUSNE INFEKCIJE NA PODRUČJU RH.....	8
<b>3. EMERGENTNE I RE-EMERGENTNE ARBOVIRUSNE ZARAZNE BOLESTI NA PODRUČJU RH 2010.-2017. ....</b>	<b>13</b>
3.1 KRPELJNI ENCEFALITIS.....	13
3.1.1. Etiologija .....	13
3.1.2. Epizootiologija .....	14
3.1.3. Patogeneza .....	14
3.1.4. Klinička slika .....	15
3.1.5. Dijagnostika .....	15
3.1.6. Diferencijalna dijagnostika .....	16
3.1.7. Profilaksa .....	16
3.1.8. Pojavnost krpeljnog encefalitisa u Republici Hrvatskoj .....	16
3.2. BOLEST ZAPADNOG NILA .....	18
3.2.1. Etiologija .....	18
3.2.2. Epizootiologija .....	18
3.2.3. Patogeneza .....	19
3.2.4. Klinička slika .....	20
3.2.5. Dijagnostika .....	20
3.2.6. Diferencijalna dijagnostika .....	21
3.2.7. Liječenje i profilaksa .....	21
3.2.8. Pojavnost bolesti Zapadnog Nila u Republici Hrvatskoj .....	21
3.3 USUTU VIRUSNA INFEKCIJA .....	24
3.3.1. Etiologija .....	24
3.3.2. Epizootiologija .....	24
3.3.3. Patogeneza .....	25

3.3.4. Klinička slika .....	25
3.3.5. Dijagnostika .....	26
3.3.6. Diferencijalna dijagnostika .....	26
3.3.7. Prrofilaksa .....	26
3.3.8. Pojavnost Usutu virusne infekcije u Republici Hrvatskoj .....	26
3.4. DENGUE GROZNICA .....	28
3.4.1. Etiologija .....	28
3.4.2. Epizootiologija .....	28
3.4.3. Patogeneza .....	29
3.4.4. Klinička slika .....	29
3.4.5. Dijagnostika .....	29
3.4.6. Diferencijalna dijagnostika .....	30
3.4.7. Profilaksa .....	30
3.4.8. Pojavnost dengue groznice u Republici Hrvatskoj .....	30
3.5. CHIKUNGUNYA GROZNICA .....	31
3.5.1. Etiologija .....	31
3.5.2. Epizootiologija .....	31
3.5.3. Patogeneza .....	32
3.5.4. Klinička slika .....	32
3.5.5. Dijagnostika .....	33
3.5.6. Diferencijalna dijagnostika .....	33
3.5.7. Profilaksa .....	33
3.5.8. Pojavnost Chikungunya groznice u Republici Hrvatskoj .....	33
3.6. ZIKA VIRUSNA INFEKCIJA .....	35
3.6.1. Etiologija .....	35
3.6.2. Epizootiologija .....	35
3.6.3. Patogeneza .....	36
3.6.4. Klinička slika .....	36
3.6.5. Dijagnostika .....	37
3.6.6. Diferencijalna dijagnostika .....	37

3.6.7. Profilaksa .....	37
3.6.8. Pojavnost Zika virusne infekcije u Republici Hrvatskoj .....	38
<b>3.7. BOLEST KVRGAVE KOŽE .....</b>	<b>39</b>
3.7.1. Etiologija .....	39
3.7.2. Epizootiologija .....	39
3.7.3. Patogeneza.....	40
3.7.4. Klinička slika .....	40
3.7.5. Dijagnostika .....	41
3.7.6. Diferencijalna dijagnostika .....	41
3.7.7. Profilaksa .....	41
3.7.8. Prijetnja epizootije bolesti kvrgave kože Republici Hrvatskoj .....	42
<b>4. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>44</b>
<b>5. SAŽETAK .....</b>	<b>45</b>
<b>6. SUMMARY .....</b>	<b>46</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>47</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>60</b>



## 1.UVOD

Unazad nekoliko godina, dapače i desetljeća, jasno se može zamjetiti povećan broj evidentiranih zaraznih bolesti, posebice transmisivne prirode, bilo da se radi o emergentnim bolestima ili re-emergentnim. Ovoj nagloj ekspanziji svakako pogoduje činjenica da su to većinom vektorske zarazne bolesti, koje su u velikom dijelu posljedica makroklimatskih promjena koje na koncu dovode do adaptacije vektora na određeno područje, a samim time i većoj opasnosti od daljnjih epidemija. Svjetski trend pojavljivanja novih bolesti, na novim područjima se nastavlja i dalje. Rapidno širenje, te sve veća zahvaćena područja zaraznim bolestima su svakako posljedica čimbenika emergencije. Glavni čimbenici emergencije su povezani s virusom kao uzročnikom, ljudskim faktorom i čimbenicima samog okoliša. Daleko najznačajniji čimbenici su povezani s ljudskom djelatnošću. Čimbenici emergencije povezani s mikroorganizmom kao uzročnikom se odnose na samu adaptaciju mikroorganizma, posebice na mutacije, koje su neizbježne, no ipak čovjek može doprinijeti i njima, što se i događa u velikoj većini slučajeva. Čovjek svojom djelatnošću evidentno utječe na prirodne cikluse i predstavlja najznačajniji uzrok emergenciji zaraznih bolesti. Uz to, kao značajan čimbenik emergencije prepoznato je i rapidno povećavanje populacije ljudi, deforestacija, te sve bliži kontakt s vektorima i rezervoarima. Dakako, ne smiju se zanemariti i socio-ekonomski čimbenici, razina standarda higijena koja varira drastično od zemlje do zemlje te intenziviranje putovanja ljudi diljem svijeta.

Integrirajući ove sve čimbenike, mikroorganizmi su dobili povoljnu izvorišnu osnovu, za svoje širenje, zadržavanje i nedvojbeno izazivanje novih, većih epidemija koje mogu poprimiti i pandemijske razmjere. Neosporno je da su epidemije određenih bolesti potresle svijet. Svakako tu trebamo spomenuti epidemije influence 2009. godine, ebola od 2014. do 2016. godine u Zapadnoj Africi, te kontinuirane epidemije AIDS-a, hepatitisa E, bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS) te teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS).

Uzorak, koji prati svjetsku populaciju, nije dakako zaobišao niti našu zemlju. Ovaj uzorak širenja bolesti, pojavljivanja novih te pojava i autohtonih slučajeva oboljenja, može se zamijetiti i na našoj populaciji, bilo humanoj, bilo životinjskoj. Premda je epidemiološka situacija u Republici Hrvatskoj općenito izrazito povoljna, posebice što se tiče bolesti povezanih sa niskim standardom života, očekuje se da će se i ona, posebice sa strane transmisivnih bolesti, u budućnosti drastično mijenjati.

Zadnjih nekoliko godina, dokazane su po prvi put na području Republike Hrvatske autohtone infekcije ljudi dengue virusom, virusom Zapadnog Nila i Usutu virusom, što nedvojbeno potvrđuje promjenu epidemiološke situacije u našoj zemlji. Uz to zasigurno postoji i potencijalni rizik za javno zdravstvo od unošenja i širenja drugih arbovirusnih infekcija.

U Hrvatskoj su 2012. godine po prvi puta evidentirani autohtoni slučajevi bolesti Zapadnog Nila, a te iste godine su utvrđene asimptomatske akutne infekcije u konja u tri istočne hrvatske županije. Iduće godine broj oboljelih kao i seroprevalencija VZN su rasle unatoč adulticidnim i larvicidnim tretmanima vektora. 2014. godine zabilježen je samo jedan slučaj bolesti Zapadnog Nila, na području istočne Hrvatske, 2015. godine prijavljen je jedan oboljeli slučaj, a 2016. godine 2 slučaja oboljenja. Iako su 2016. godine prijavljena svega dva slučaja bolesti Zapadnog Nila, zabilježen je i prvi smrtni ishod. Zbog općenite mogućnosti pojave i širenja novih bolesti u svijetu pod utjecajem klimatskih promjena i drugih razloga, situacija se i dalje mora smatrati i potencijalno nesigurnom, a to znači ovisnom o daljnjem

neprekidnom protuepidemijskom i preventivnom radu. Osim prisutne bolesti Zapadnog Nila, trend i opasnost od emergentnih vektorskih bolesti potvrđen je 2016. godine sa po prvi puta prijavljenim oboljenjem nakon infekcije Chikungunya virusom, te se slučaj smatra importiranim slučajem u Hrvatsku. 2016. godinu obilježila je u cijelom svijetu i epidemija Zika virusne infekcije što je iniciralo neophodno uvođenje laboratorijskog testiranja na ovu bolest. U 2016. godini zabilježena su 2 slučaja dengue groznice, oba importirana. Međutim, u Hrvatskoj je 2010. godine prvi puta utvrđeno postojanje i autohtone dengue groznice. Mijenjanjem epidemiologije krpeljnog encefalitisa došlo je do re-emergentnosti ove infekcije u našoj zemlji, unatoč činjenici da je ona sveprisutna na našem području. Osim ovih navedenih infekcija, tijekom 2016. godine došlo je do izrazite ekspanzije bolesti kvrgave kože po teritoriju država jugoistočne Europe. Širenje je zabilježeno u Bugarskoj, Makedoniji, Srbiji, Albaniji te Crnoj Gori što je izravno zaprijetilo i RH. Radi spriječavanja epidemije i sačuvanja našeg stočnog fonda donešene su mjere provođenja preventivnog programa cijepljenja populacije goveda na području RH.

Kako bi se epidemiološka situacija održala razmjerno povoljnom, potreban je daljnji sistematični rad na sprečavanju i suzbijanju zaraznih bolesti i implementacija svih preventivnih i protuepidemijskih mjera protiv zaraznih bolesti, te multidisciplinarni pristup nadzoru i suzbijanju zaraznih bolesti kroz zajedničko djelovanje i liječničke i veterinarske struke kao i drugih povezanih struka. Ovaj pristup se naziva „Jedno zdravlje“ i jedini je pouzdani način kontrole, nadzora i sprječavanja zaraznih bolesti.

Zbog svega navedenoga, a prvenstveno potaknuta nedostatkom cjelovitog prikaza emergentnih i re-emergentnih arbovirusnih zaraznih bolesti koje su se pojavile na području RH posljednjih nekoliko godina, u ovom radu prikazujem osnovne značajke emergentnih zaraznih bolesti i čimbenika emergencije općenito, te prvi puta zabilježene bolesti kao i one od kojih se povećala opasnost ili su nam predstavljale veliku prijetnju u razdoblju od 2010. godine do danas.

## 2. EMERGENTNE I RE-EMERGENTNE ZARAZNE BOLESTI

Svijet je u posljednjim desetljećima suočen s pojavom potpuno novih naglo izbijajućih zaraznih bolesti koje nazivamo emergentne bolesti kao i s iznenadnim povratkom nekih davno poznatih, već zaboravljenih, koje se pojavljuju s novim epizootiološkim i epidemiološkim značajkama te mogu izazivati vrlo visok morbiditet i smrtnost u životinja, ali i ljudi. Ovakve bolesti nazivamo re-emergentne bolesti. Ovaj trend je sve izraženiji i njegov nastavak može se očekivati i u budućnosti.

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. Među njima je značajan broj virusnih zaraznih bolesti. Glavni čimbenici koji pridonose emergenciji se mogu podijeliti u tri kategorije: povezani s virusom kao uzročnikom, ljudski faktori i čimbenici 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. Među emergentnim zaraznim bolestima postoji velik udio zoonotskih infekcija, čak preko 73% (VAN DOORN, 2014.).

Nedvojben je svjetski trend pojavljivanja sve većeg i većeg broja emergentnih zaraznih bolesti, bilo da se radi isključivo o bolestima od kojih oboljevaju isključivo ljudi ili su zoonoze. Većina od njih pripada transmisivnim bolestima, izrazito su brzoga širenja i pojavljuju se na sve većim područjima, što se konkretno može povezati upravo s mikroklimatskim i makroklimatskim promjenama diljem svijeta. Ove promjene zapravo omogućavaju prijenosnicima dulje preživljavanje te mogućnost opstanka kao i razmnožavanja na dotad njima nedostupnim područjima. Ove bolesti se prenose sa čovjeka na čovjeka izravno, neizravno ili su to najčešće transmisivne zarazne bolesti koje se prenose vektorima što predstavlja posebnu poteškoću u nadzoru i suzbijanju. Takvih primjera je sve više, a očekuje se još i veća pojavnost tijekom predstojećih godina. Najveći dio pozornosti usmjeren je upravo na zoonoze, iz očitog razloga, međutim postoje i dodatne prijetnje. Jedna od takvih je upravo prilagodba mikroorganizama na lijekove, odnosno njihova rezistencija, a kao najčešća rezistencija na antibiotike je sveprisutni meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). Velika pozornost je usmjerena na virus influence koji, kada se pojavi novi soj, poprimi pandemijske razmjere. Upravo takva jedna pandemija je zabilježena 2009. godine. 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 epidemije i sveprisutne su AIDS, hepatitis E, bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS) te teški akutni respiratorni sindrom (SARS). Svjetski trend pojave i širenja emergentnih zaraznih bolesti nije zaobišao ni našu zemlju.

Vektorske zarazne bolesti su mnogobrojne, a od njih najučestalije virusne poput Žute groznice, Groznice Zapadnog Nila, Denga groznice, Zika groznice, Papatači groznice, Krimsko-Kongo hemoragijske groznice, Krpelnog encefalitis, Japanskog encefalitisa i mnoge druge. Njihovi su uzročnici i drugi različiti mikroorganizmi kao što su rikecije (Pjegavi tifus, Brill-Zinsserova bolest, Rovovska groznica..), različite vrste protozoa (Malarija, Babezioza, Lišmanijaza, Tripanozomijaza), zatim različite bakterije (Kuga, Borelioza/lajmska bolest), te napokon helminti (Filarijaza) (PUNTARIĆ i ROPAC, 2016.).

Transmisivne zarazne bolesti mogu biti obligatno transmisivne (kada je u prijenosu uzročnika vektor jedini put u prirodi (npr. pjegavi tifus, malarija, borelijoza/lajmska bolest)) ili dominantno vektorske gdje vektorski prijenos prevladava, ali se u određenim okolnostima uzročnici mogu i drugačije prenijeti (npr. Krimska – Kongo hemoragijska groznica dominantno se prenosi krpeljima, ali može i kontaktom s krvlju oboljele osobe). Određene zarazne bolesti mogu biti fakultativno (alternativno) vektorske bolesti - kod kojih je vektorski prijenos jedan od putova prenošenja u prirodnim žarištima iako su za čovjeka mnogo značajniji drugi npr. aerogeni, alimentarni ili kontaktni put ( Q-groznica, tularemija) (CVETNIĆ, 2013.).

Čimbenici emergencije utječu na pojavu emergentnih bolesti. Dakako, ako se ostvare adekvatni uvjeti, sve emergentne bolesti koje se pojavljuju širom svijeta mogu se pojaviti, ili se već javljaju, i u nas kao importirane ili autohtone bolesti. Od virusnih bolesti primjeri su virus gripe H5N1 (ptičja gripa), virus nove (pandemijske) gripe A(H1N1), novi virusi gripe (kao npr. H7N9), corona virusi (SARS – teški akutni respiratorni sindrom i MERS-CoV), virus Zapadnog Nila virus dengue groznice (DENV), chikungunya virus (CHIKV), kao i mnoge druge. 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.).

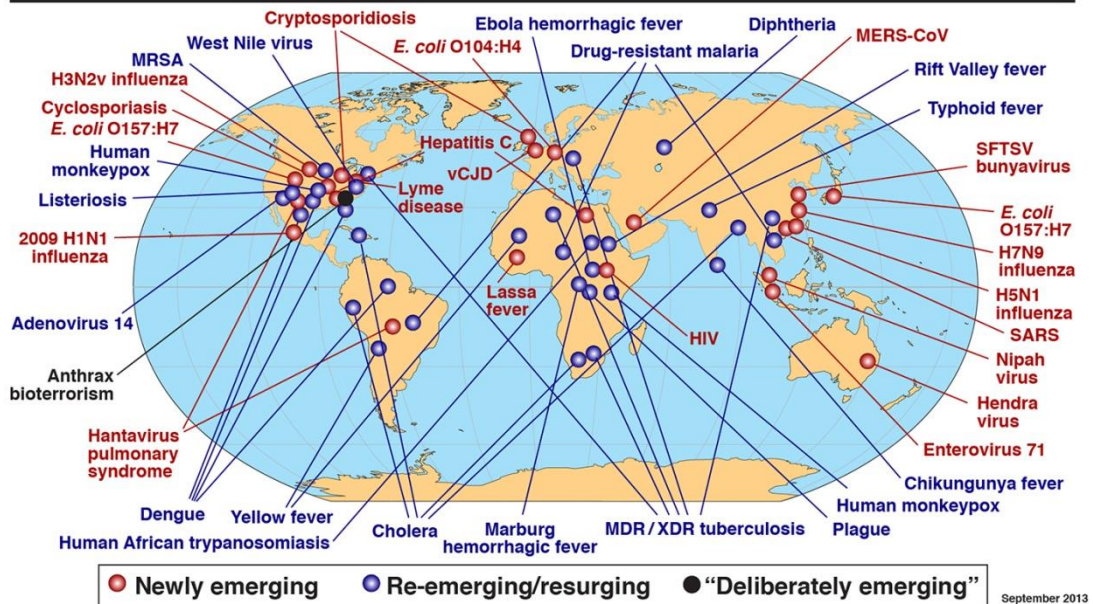
Možda ponajbolji primjer je nedavno širenje ebole koji zorno oslikava kakav utjecaj ovakve zoonoze mogu imati na globalnoj razini te koliko je bitno razumijevanje procesa emergencije .

Zarazne bolesti koje prenose vektori ubiju godišnje u svijetu više od milijun ljudi i danas je više od pola svjetske populacije pod rizikom obolijevanja, a 77000 Europljana svake godine oboli od ovih bolesti.

Ovi trendovi učestale pojave i širenja emergentnih i re-emergentnih bolesti su zabilježeni i u RH tako da su je samo u posljednja dva desetljeća zabilježena pojava bolesti plavog jezika, autohtoni slučajevi Dengue groznice, širenje bolesti Zapadnog Nila te dokaz Usutu virusne infekcije konja i oboljenja ljudi. Dapače, tijekom 2016. godine zabilježeni su i prvi importirani slučajevi oboljenja ljudi uzrokovani Chikungunya virusom i Zika virusom. Glavni uzrok ovog trenda su zasigurno promjene klime, demografske promjene te sve veća i veća globalizacija koja rezultira intenzivnim prometom robe, ali i životinja i ljudi.

Posljednjih desetljeća jasno uočljiv globalni trend porasta učestalosti emergentnih i re-emergentnih zaraznih bolesti koje ugrožavaju čovječanstvo kroz pojavu novih i širenja postojećih emergentnih i re-emergentnih zoonoza zasigurno će se 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 zdravstva pod nazivom "Jedno zdravlje". Implementacija ovog novog pristupa koji podrazumijeva multidisciplinarnu suradnju na regionalnoj i globalnoj razini predstavlja jedini adekvatan odgovor na nastalu situaciju. (SCHWABE, 1984.).

# Global Examples of Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases



**Slika 1.** Globalni prikaz emergentnih i re-emergentnih zaraznih bolesti  
(izvor: <http://www.bu.edu/today/2016/neidl-symposium-infectious-diseases/>)

## 2.1. ČIMBENICI EMERGENCIJE

Emergentne i re-emergentne bolesti u zadnja dva desetljeća uzimaju se više maha. Emergencija zaraznih bolesti je složen proces i u početku najčešće ograničen na samo jedno područje, a njezino daljnje širenje određeno je čimbenicima emergencije koji omogućavaju uzročniku da se proširi u novim područjima ili populacijama (JONES i sur., 2008.). Mikroorganizmi se šire oduvijek, no razlika je u brzini širenja, koja se u novije vrijeme rapidno povećava i obuhvaća sve veća geografska područja. Emergencija zaraznih bolesti je zapravo proces koji se sastoji od dva koraka. Prvim korakom možemo smatrati unos nekog organizma u novu populaciju ili njegovo ponovno pojavljivanje na nekom području, a pod drugim korakom daljnje širenje tog organizma u navedenoj populaciji. Čimbenike emergencije ugrubo možemo podijeliti na tri glavne skupine, odnosno one koje se odnose na samog uzročnika, ekološke čimbenike te čimbenike povezane s ljudskom djelatnošću.

Kada se govori o čimbenicima koji se odnose na uzročnika bolesti, tu se ponajprije misli na prilagodbu mikroorganizma, bilo virusa ili bakterija, te na njegove evolucijske mehanizme. 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 kromosomskoga 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 ko-inficiraju istu stanicu. Najučestalije je kod virusa influence, a kolokvijalno se još naziva i antigensko skretanje „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. Osim promjena u samom uzročniku, emergencija može biti posljedica promjena u populaciji primarnih domaćina, a kao reprezentativan primjer možemo navesti dramatičan porast incidencije krpeljnog encefalitisa (KE) u Europi u posljednjih dvadesetak godina što se, između ostalih čimbenika emergencije, pripisuje i značajnom porastu i povećavanju populacije glodavaca koji su prirodnih rezervoari uzročnika (SUMILO i sur., 2008.).

No, ovi svi navedeni mehanizmi adaptacije virusa na novu okolinu i dalje nisu glavni uzroci emergencije virusa. Daleko veći utjecaj imaju čimbenici koji su povezani s ljudskom djelatnošću i utjecajem na ekosustav. Čovjek svojom djelatnošću značajno utječe na prirodne cikluse i predstavlja možda najznačajniji uzrok emergenciji zaraznih bolesti. Uz to, kao značajan čimbenik emergencije prepoznato je i rapidno povećavanje populacije ljudi s posljedičnim naseljavanjem u nove prostore, narušavajući do tada stabilne ekosustave. Nadalje, ne smiju se zanemariti i socio-ekonomski čimbenici koji dovode

do češćeg boravka ljudi u prirodi, bliže vektorima ili rezervoarima, uz ubrzanje i intenziviranje putovanja ljudi diljem svijeta, izrazito utječu na emergenciju zaraznih bolesti što se možda i ponajviše očituje u skupini arbovirusnih zoonoza (SMOLINSKI i sur., 2003.).

Budući da svaki uzročnik treba određene uvjete da bi došlo do zatvaranja Vogralikova lanca a time i infekcije, među kojima su i primljivi domaćini te određena gustoća populacije da bi se proširio među jedinkama, sve mnogobrojnija ljudska populacija svakako doprinosi emergenciji. Svakako je i urbanizacija jedan od ključnih čimbenika emergencije, koja je sa sobom donijela probleme sa sanitacijom i siromaštvom koji svakako pogoduju širenju i održavanju virusa u pojedinim područjima. Napretkom tehnologije, ubrzao i intenzivirao se i promet, posebice s kontinenta na kontinent, postao je pristupačniji masama, a samim time je došlo i do znatno bržeg širenja bolesti, dotad ograničenih na nekom području, na nova sve udaljena područja. Čimbenik koji doprinosi bržoj pojavi bolesti, te pojavi bolesti u novih domaćina je deforestacija i širenje ljudskih zajednica na nova područja, te kontakt s novim virusima, dotad potpuno nepoznatima (FEVRE i sur., 2006.). Glavne promjene u demografiji se vide u izrazitom i brzom rastu ljudske populacije te u sve razvijenijom turizmu. Ovi čimbenici su utjecali na širenje virusa ZN, krpelnog encefalitisa, Dengue groznice, Chikungunye i mnogih drugih. Još jedan od ljudskih utjecaja je vidljiv u ekspanziji međunarodnog transporta i trgovine ljudi, životinja i robe, koji je sve brži i zahvaća sve širi dio svijeta, a posebno ovdje treba istaknuti zračni transport. Sve bržim napretkom tehnologije i promjenama u industriji u vidu intenziviranja stočarske proizvodnje, te promjenama u proizvodnji i preradi hrane također su omogućeni uvjeti za progresiju zaraznih bolesti.

Sveukupno najznačajniji čimbenik emergencije zaraznih bolesti su svakako ekološke promjene kao posljedica izrazitog ekonomskog i poljoprivrednog razvoja. Ekološki čimbenici pripomažu razvoju bolesti na način da jedinka dolazi u bliži kontakt sa rezervoarom bolesti ili prirodnim domaćinom iste. Karakteristična poveznica između virusa i ekoloških čimbenika je vidljiva u činjenici da zbog globalnog zatopljenja sve više vektora može preživjeti u, dotad za njih, neadekvatnim uvjetima. Također tome pridonose i ekstremne poplave, suše te sve izraženije i drastičnije promjene temperature. Primjeri su Lymška borelijoza prilikom epidemije u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje se zbog opsežne reforestacije, broj jedinki jelena, a time i jelenskog krpelja, vektora Lymške borelijoze, značajno povećao. Rapidni poljoprivredni razvoj, sve veće površine koje se obrađuju te lakši pristup većim količinama hrane, doveo je do ekspanzije broja glodavaca koji su rezervoari i prirodni domaćini mnogim zaraznim bolestima. Klima je odlučujući faktor o kojem ovisi ciklus vektora pojedinih bolesti te njegova rasprostranjenost, stoga globalno zatopljenje te sve drastičnije promjene temperature svakako utječu na učestalost pojava zaraznih bolesti. Ovo je posebno vidljivo u područjima u kojima do tada opstanak vektora nije bio moguć, no pod utjecajem klimatskih promjena omogućen je opstanak vektora i njegovo razmnožavanje, a time i uvjeti za moguću epidemiju. Tako, kao primjere možemo navesti iznenadnu pojavu i brzo širenje virusa Zapadnog Nila u Sjevernoj Americi, pojačanu učestalost infekcija virusom Riftske groznice na Arapskom poluotoku, a nešto bliže našem području kao primjer svakako možemo navesti infekciju Chikungunya virusom u sjevernoj Italiji te prijetnju virusa plavoga jezika u sjevernoj Europi.

U zadnjem desetljeću, ljudski i životinjski patogeni arbovirusi, kao što su virus ZN, virus plavog jezika i Chikungunya virus, su se pojavljivali i izazvali epidemije širom Europe, Sjeverne Amerike i Arapskog poluotoka. Najznačajniji učinak na njihovu emergenciju svakako ima globalno zatopljenje, odnosno promjene u klimi, no postoje i drugi čimbenici koji doprinose pojavi epidemija. Neki od njih su socio-ekonomski razvoj, komercijalni prijevoz robe i ljudi, urbanizacija, deforestacija, sve veća populacija

artropoda, ljudi i životinja, neadekvatna primjena javnozdravstvenih mjera te političke i vojne aktivnosti koje dovode do masivnih evakuacija ljudi.

Osim klimatskog utjecaja, na pojavu epidemije imaju utjecaj i drugi čimbenici, pa tako za pojavu epidemije virusom ZN utjecaj imaju i prirodni putevi migracije ptica. Na pojavu virusa plavog jezika utječe i komercijalni promet stokom, dok je za infekciju Chikungunya virusom osim promjena klime značajan i promet ljudi koji ga prenose prilikom putovanja. U budućnosti, praćenjem dosadašnjeg trenda, očekuje se i daljnje širenje komaraca roda *Aedes* van dosadašnjih granica gdje su obitavali, pa s tim možemo zaključiti da će se epidemije Chikungunye pojaviti i na mnogim drugim područjima (GOULD i HIGGS, 2009.).

U posljednjih nekoliko godina od virusnih zoonoza dokazane su po prvi put na području Republike Hrvatske autohtone infekcije ljudi dengue virusom, virusom Zapadnog Nila i Usutu virusom, što nedvojbeno potvrđuje promjenu epidemiološke situacije u našoj zemlji (MARKOTIĆ i sur., 2009.).

Uz to zasigurno postoji i potencijalni rizik za javno zdravstvo od unošenja drugih arbovirusa poput Zika virusa (IOOS i sur., 2014.) ili virusa groznice Riftske doline (CHEVALIER i sur., 2010.).

Upravo na svim dosadašnjim primjerima pojave i širenja emergentnih i re-emergentnih zoonoza jasno je vidljiva potreba za integriranim multidisciplinarnim pristupom zaraznim bolestima, kako životinjskim, ljudskim tako i zajedničkim zoonozama. 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.).

## **2.2. ZOOZOZE I EMERGENTNE TRANSMISIVNE VIRUSNE INFEKCIJE NA PODRUČJU RH**

U razdoblju od 1940. godine do danas zabilježeno je 335 ili više novih emergentnih i reemergentnih bolesti, a čak više od 70 % tih bolesti su zoonoze. Prema definiciji stručnjaka Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 1979.) zoonoze su bolesti u domaćih i divljih životinja, koje se u prirodnim uvjetima mogu prenijeti i na čovjeka te izazvati bolest (KOTTON i sur., 2010.).

Činjenica da je većina ovih opasnih bolesti uzrokovana visoko patogenim i kontagioznim mikroorganizmima, najčešće rezistentnim na lijekove, dodatno uvećava njihovo javnozdravstveno značenje i učinak na globalno gospodarstvo. Također, značenje zoonoza očituje se i u opasnosti njihovog korištenja kao bioterorističko oružje (*B. anthracis*, *F. tularensis*, *Y. pestis*, *Brucella spp.*, *C. burnetii*) zbog čega predstavljaju ozbiljnu javnozdravstvenu prijetnju (ROPAC, 2003.).

Svjetski trend pojavljivanja sve većeg broja emergentnih bolesti, kao i re-emergentnih, nije zaobišao niti Republiku Hrvatsku. Epidemiološka situacija, kao i dosadašnjih godina, generalno je prilično povoljna. Pa tako su bolesti povezane sa siromaštvom, slabom sanitacijom i niskim stupnjem obrazovanja rijetke ili sporadične, kao što su trbušni tifus, šigelozna i hepatitis A. Bolesti protiv kojih se cijepi sukladno masovnom programu cijepljenja su suprimirane (zaušnjaci, hripavac, tetanus), neke od



njih čak eliminirane (ospice, rubela) ili eradikirane (difterija, dječja paraliza). Incidencija HIV infekcije i dalje je niska i ne mijenja se značajno sve od prvo zabilježenog slučaja infekcije. Klasične spolno prenosive bolesti, poput gonoreje, sifilisa i drugih su pod kontrolom, s izrazito niskom incidencijom pojavljivanja. Nema evidentiranih epidemija uzrokovanih industrijski proizvedenom hranom dok se iznimno i rijetko pojavljuju epidemije uzrokovane vodom iz javnih vodocrpilišta.

S druge strane, epidemiološka se situacija može procijeniti i potencijalno nesigurnom budući da postoje određeni rizični faktori kao što su nedovoljno dobra sanitacija na pojedinim područjima, posebice poteškoće sa zbrinjavanjem otpada, poplave, značajne migracije ljudi: ekonomske migracije, turističke itd. kao i postojanje povećanog rizika od pojave emergentnih bolesti u svijetu. Dodatno, postoje mogući rizici povezani s međunarodnim prometom združeni s globalnim zatopljenjem što je dovelo do širenja nekih vrsta komaraca posebice *Aedes albopictus* koji može prenijeti neke bolesti poput dengue, Chikungunya itd. Promjena klime, intenziviranje poljoprivrede i industrijalizacija izazovi su i što se tiče sigurnosti hrane kao i povećanje broja putovanja i promjene u navikama potrošača.

U kontinentalnom dijelu Hrvatske, naročito u sjeverozapadnom, pored salmoneloza najčešće zabilježene zoonoze su različiti klinički oblici Lajmske borelioze (MULIĆ i sur., 2006.), epidemije hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom (MARKOTIĆ i sur., 2012.), osobito tijekom tzv. mišijih godina, u priobalnom području i na otocima različite riketsijske bolesti (RADULOVIĆ, 1996.), posvuda i često različiti klinički oblici bolesti mačjeg ogreba (DŽELALIJA i sur., 2003), sve češća pojava listerioze s teškim kliničkim oblicima kao što su meningitis, meningoencefalitis, rabdomioliza i akutna renalna insuficijencija (KUTLEŠA i sur., 2009.).

Nadalje, 2010. i 2012. godine su prijavljeni, po jedan svake godine, importirani slučajevi trbušnog tifusa, a isti trend je zabilježen i 2016. godine, kada je zabilježen također importiran slučaj. Bez ijednog domaćeg slučaja nastavlja se izuzetno povoljno stanje u pojavnosti ove bolesti. U 2016. godini evidentirano je samo 6 prijava *Dysenteriae bacillaris* čime se nastavlja povoljno stanje jer je mali broj prijava zabilježen i godinama prije. Prateći trend, hepatitis A posljednjih godina pokazuje vrlo povoljno stanje, s malim godišnjim brojevima oboljelih. U 2016. prijavljeno je 5 oboljelih, godinu dana ranije 4 oboljela. Tri gore navedene bolesti: trbušni tifus, bacilarna dizenterija (šigelozna) i zarazna žutica (hepatitis A) poznate su kao bolesti prljavih ruku i niskog standarda higijene. Njihovo posve rijetko javljanje upućuje da su se naša zemlja i ljudi izjednačili s ostalim razvijenim zemljama, iako se još i na ovoj stavci može još poraditi. Učestalost salmoneloza razmjerno je visoka no to nije bolest niskog higijenskog i životnog standarda kao prethodne tri, već je vezana uz visok standard, koji je povezan s masovnom proizvodnjom hrane životinjskog porijekla i razvijenom javnom masovnom prehranom. Brojnost se lako može razumjeti kada se zna da se radi o antropozoonozama (zoonozama) čestoj u gotovo svih životinja uključujući one koje služe za ljudsku hranu, a također i u ljudi. Ipak zahvaljujući stalnoj provedbi preventivnih i protuepidemijskih mjera broj se u posljednjem desetljeću smanjuje. U 2016. godini četiri osobe su umrle od infekcije *Salmonella sp.* od kojih su tri starije i jedno dijete muškog spola u dobi od četiri godine. Dijete se zarazilo u sklopu obiteljske epidemije koja je ujedno bila dio i veće međunarodne epidemije. Slično kao salmoneloze i kampilobakterioza, bakterijska crijevna zaraza, u nas, a i u drugim razvijenim zemljama je razmjerno česta. Podaci o kampilobakteriozi izdvojeno se prate od 2009. godine dok su se ranije mogle naći među uzročnicima unutar sindroma enterokolitisa. U 2016. bilo je 1547 oboljelih, što je na razini broja prijava prethodnih godina. Što se tiče trihineloze, ona je posljednjih godina pod punim nadzorom zahvaljujući velikom naporu veterinarske službe i zdravstva, no pak propusti postoje te je 2016. zabilježeno 5 oboljelih koji su prisustvovali jednom

kolinju krajem godine. Botulizam, bolest koja nastaje konzumacijom hrane u kojoj je pod anaerobnim uvjetima došlo do namnažanja bakterije *Clostridium botulinum* i stvaranja toksina botulinuma, kod nas je rijetka i odavno se nije javila u vezi s industrijski proizvedenom hranom. Dakako, rijetki slučajevi obolijevanja u pravilu su povezani s konzumacijom domaćih suhomesnatih proizvoda, što se dogodilo i 2015. godine kada je prijavljeno 5 oboljelih osoba, dok je 2016. godine registrirano dvoje oboljelih. Nastavila se povoljna epidemiološka situacija i u svezi s brucelozom. 2015. godine nije zabilježen niti jedan oboljeli, a 2016. godine zabilježena su 2 slučaja. Listerioza je bolest koja se u Hrvatskoj rijetko prijavljuje. Tijekom 2016. godine zabilježena su 4 oboljela, no niti jedan smrtni slučaj usprkos visokom letalitetu ove bolesti. Bolest uzrokovana enterohemoragičnom *Esherichijom coli* (infekcija s E.coli koja producira shiga/vero toksin) je bolest koja uzrokuje sporadične slučajeve oboljenja. Broj novooboljelih od hepatitisa B i dalje je nizak. U 2016. zabilježeno je 88 slučaja. Nizak broj oboljelih može se pripisati sustavnom cijepljenju koje je uvedeno za učenike u 6. razredu osnovne škole 1999. godine, a od 2007. godine u dojenačku dob. Pobol od tetanusa je stalno nizak, zahvaljujući cijepljenju. U 2016. nije zabilježen niti jedan slučaj bolesti. Nakon epidemije ospica 2015. godine kad je samo te godine zabilježeno 206 slučajeva, 2016. godine zabilježeno je svega 4 oboljela slučaja. Epidemije ospica prisutne su kontinuirano zadnjih godina u Europi dok je u Hrvatskoj još uvijek to rijedak slučaj koji međutim kad se dogodi ide sa značajnom stopom oboljenja. Učestalost tuberkuloze pokazuje povoljan nastavak trenda pada sa 454 zabilježena slučaja u 2016. no uz nastavak svih aktivnosti prema Nacionalnom programu borbe protiv tuberkuloze, može se očekivati daljnje poboljšanje stanja. Stanje u Hrvatskoj što se tiče HIV/AIDS-a razmjerno je povoljno zahvaljujući sustavnim mjerama s niskom prevalencijom infekcija. Broj novootkrivenih HIV infekcija je u blagom porastu, dok broj novootkrivenih AIDS-a stagnira. Hrvatska je službeno eradicirala malariju 1964. nakon deset godina bez domaćeg slučaja; posljednji autohtoni slučaj oboljenja bio je 1954. Od tada se bilježe samo tzv. importirani slučajevi, zabilježeni u naših ljudi koji odlaze zbog posla, turizma ili drugih razloga u endemična područja, ili su pak stranci iz malaričnih zemalja došli ovamo i tu se razboljeli. U 2015. registriralo se ukupno 7 importiranih slučajeva dok su 2016. godine zabilježena 4 importirana slučaja. Lajmska boreliozna je znatno češća od krpeljnog encefalitisa među krpeljima prenosivim bolestima. U 2016. prijavljeno je 468 oboljelih od ove bolesti. Sezona obolijevanja ljudi odgovara sezoni aktivnosti krpelja. Nakon epidemije hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom 2014. godine s prijavljenih 209 oboljelih, u 2016. godini prijavljeno je 32 oboljelih, a prethodne 2015. godine 10 oboljelih. Nakon opsežne epidemije leptospiroze 2014. godine, u 2016. godini prijavljeno je 16 oboljelih, a 2015. godine 36 oboljelih. U sezoni gripe 2016/2017. zabilježeno je 51 386 oboljelih i 27 smrtnih ishoda u Hrvatskoj. Sezoni 2016/2017. obilježilo je sljedeće: sezona je započela u Europi pa tako i u Hrvatskoj ranije nego što počinju uobičajeno sezone gripe, u cirkulaciji je dominirao A(H3N2) podtip virusa influence. Epidemiološka situacija u Hrvatskoj u pogledu zaraznih bolesti u 2016. godini, može se kao i prethodnih godina ocijeniti kao razmjerno povoljna. Povoljna procjena situacije temelji se na slijedećim glavnim pokazateljima i činjenicama: bolesti koje su karakteristične za niski životni standard i loše higijenske prilike uz neprosvijećenost ljudi, danas su kod nas posve rijetke ili čak i odsutne (trbušni tifus, bacilarna dizenterija, hepatitis A). Bolesti protiv kojih se provodi sustavno cijepljenje potisnute su, neke i eliminirane ili iskorijenjene (poliomijelitis, difterija) iako nas 2015. godina upozorava na stalnu mogućnost unosa zaraznih bolesti kao što su ospice i brzo širenje u neprocijepljenim podskupinama stanovništva. Rijetke i pod kontrolom su klasične spolne bolesti, gonoreja i sifilis, nizak je intenzitet HIV/AIDS-a svih ovih godina od prvog registriranog slučaja. (DŽELALIJA i sur., 2015.). Uz ove povoljne činjenice kao i do sada ne treba zanemariti da ponegdje postoje nezadovoljavajuće sanitarno higijenske prilike, osobito u pogledu odlaganja otpadnih tvari, moguće se klimatološke promjene koje će

pogodovati izvanrednim stanjima kao što su ove godine bile poplave, sve je veća mobilnost ljudi i mogućnost unosa do sada nepostojećih zaraznih bolesti u našu zemlju. Kao posljedica intenzivnog međunarodnog prometa ljudi i roba, komarac *Aedes albopictus* potencijalni vektor raznih humanih zaraza postao je stalan stanovnik naših krajeva, zadajući dodatne poslove i aktivnosti u provedbi sustavne dezinfekcije.

Općenito povoljna epidemiološka situacija sa do sada opisanim bolestima dodatno naglašava trend pojave emergentnih vektorskih bolesti koje postaju, a zasigurno će i ostati najveći izazov u javnom zdravstvu.

U Hrvatskoj su 2012. godine po prvi puta registrirani domaći slučajevi oboljenja od bolesti Zapadnog Nila (tijekom kolovoza i rujna), a također su iste godine utvrđene asimptomatske akutne infekcije u konja u tri istočne hrvatske županije. 2013. godine broj prijavi oboljelih je porastao kao i broj potvrđenih slučajeva oboljenja testom neutralizacije koji je iznosio 20. Oboljeli su tijekom srpnja, kolovoza, rujna i listopada 2013. godine. U obje epidemije provedene su protuepidemijske mjere suzbijanja vektora (adulticidni i larvicidni tretmani). 2014. godine zabilježen je samo jedan slučaj bolesti Zapadnog Nila, na području istočne Hrvatske, 2015. godine prijavljen je jedan oboljeli slučaj, a 2016. godine 2 slučaja oboljenja. Iako su 2016. godine prijavljena svega dva slučaja bolesti Zapadnog Nila, zabilježen je nažalost i prvi smrtni ishod od ove zarazne bolesti u Hrvatskoj. Zbog spomenutih nepovoljnih čimbenika, a i zbog općenite mogućnosti pojave i širenja novih bolesti u svijetu pod utjecajem klimatskih promjena i drugih razloga, situacija se i dalje mora smatrati i potencijalno nesigurnom, a to znači ovisnom o daljnjem neprekidnom protuepidemijskom i preventivnom radu. Osim prisutne bolesti Zapadnog Nila, trend i opasnost od emergentnih vektorskih bolesti potvrđen je 2016. godine sa po prvi puta prijavljenim oboljenjem nakon infekcije Chikungunya virusom, u osobe koja se zarazila na Kostarici te se slučaj smatra importiranim slučajem u Hrvatsku. Radi se o virusnoj bolesti koja je identificirana u 60 zemalja Azije, Afrike, Europe i Amerike. Virus se prenosi s čovjeka na čovjeka ubodom zaraženih ženki komaraca, najčešće se radi o komarcima *Aedes aegypti* i *Aedes albopictus* koji je proširen i u našoj državi. Dodatno, 2016. godinu obilježila je u cijelom svijetu i epidemija Zika virusne infekcije što je potaklo intenzivna planiranja i mjere pripravnosti i u Hrvatskoj s uvođenjem laboratorijske dijagnostike ove infekcije. 2016. godine prijavljen je jedan slučaj importirane Zika virusne infekcije u Hrvatskoj što ne predstavlja trenutnu opasnost, ali uz postojanje kompetentnih vektora zasigurno upozorava.

U 2016. godini zabilježena su 2 slučaja dengue groznice, oba importirani slučajevi. Međutim u Hrvatskoj je 2010. godine prvi puta utvrđeno postojanje domaće, autohtone dengue bolesti (VILIBIĆ-ČAVLEK, 2012.). Autohtona epidemija i importirani slučajevi potvrda su mogućnosti i opasnosti od unošenja i širenja arbovirusnih uzočnika u situaciji postojanja kompetentnih vektora koje imamo na području RH.

Kako bi se epidemiološka situacija održala povoljnom, odnosno kako bi se dodatno i poboljšala, potreban je daljnji sistematični rad na sprečavanju i suzbijanju zaraznih bolesti i implementacija svih preventivnih i protuepidemijskih mjera protiv zaraznih bolesti.

U Hrvatskoj su tako prvi slučajevi autohtone denga groznice zabilježeni 2010. godine rezultirali proširenim i pojačanim mjerama kontrole komaraca u zemlji te potaknuli epidemiološka istraživanja koja su provedena i tijekom 2011. godine. Ova istraživanja su nastavljena i u predstojećim godinama dodatno poticana pojavom bolesti Zapadnog Nila, oboljenja od Usutu virusne infekcije te importiranim slučajevima oboljenja od drugih emergentnih arbovirusnih infekcija. Može se zaključiti kako je kontrola

vektora od neprocjenjive vrijednosti u prevenciji i kontroli bolesti koje prenose vektori, a one čine 16% globalnog tereta zaraznih bolesti i zato ovu temu u povodu Svjetskog dana zdravlja prati slogan koji opisuje vektore: mala stvorenja – velika prijetnja.

Osim ovih bolesti koje se prenose primarno komarcima značajne emergentne i re-emergentne bolesti su i arbovirusne bolesti koje se prenose krpeljima. Ovakve bolesti su prisutne i na području RH, od kojih je najznačajnija krpeljni encefalitis.

Da se krpeljni encefalitis pojavljuje endemijski u sjeverozapadnoj i djelovima istočne Hrvatske poznato je već dugo vremena, međutim trend porasta incidencije te pojava oboljenja ljudi u novim područjima RH govori u prilog re-emergentnosti ove flavivirusne zoonoze. Uz to mijenja se i epidemiologija bolesti te se bilježe alimentarne infekcije o čemu će biti detaljnije pisano u nastavku ovog teksta.

Osim ovih navedenih arbovirusnih emergentnih i re-emergentnih zoonoza, tijekom 2016.godine došlo je do izrazito brzoga širenja bolesti kvgave kože po teritoriju država jugoistočne Europe. Točnije te iste godine pojava bolesti i širenje bilježeno je redom u Bugarskoj, Makedoniji, Srbiji, Albaniji te Crnoj Gori što je izravno zaprijetilo i RH. Ova izrazita ekspanzija je dovela do situacije da do tada postojeće preventivne mjere (pokušaji suzbijanja bolesti neškodljivim uklanjanjem cijelih uzgoja u kojima se pojavila bolest i/ili provođenjem parcijalnog cijepljenja životinja u zaraženom, odnosno ugroženom području) nisu bile dostatne te su se sve do tad moguće snage preusmjerile na provođenje preventivnog programa cijepljenja populacije goveda na području RH. Iako ova bolest nije zoonoza i ona je primjer značaja arbovirusnih emergentnih bolesti osim za javno zdravstvo i za cjelovito gospodarstvo neke države, a potvrda je promjene socio-epidemioloških i ekoloških čimbenika koji će i u budućnosti omogućavati širenje ovakvih bolesti.

U posljednjih nekoliko godina dokazane, po prvi put na području Republike Hrvatske, infekcije ljudi emergentnim arbovirusnim bolestima, re-emergencija krpeljnog encefalitisa kao i prijetnja od bolesti kvgave kože ili recentna od afričke svinjske kuge nedvojbeno potvrđuje promjenu epidemiološke i epizootiološke situacije u našoj zemlji te naznačava i buduće trendove.

Kompleksnost procesa unošenja i širenja ovih bolesti zahtjeva i specifičan način otkrivanja i uspostave sustava nadzora navedenih bolesti koji se očituje u nužnosti multidisciplinarnog rada inastavak uvođenja pristupa "Jedno zdravlje" u svakodnevni rad, kao obveze svih srodnih struka i jedino jamstvo uspješnog osiguravanja javnog zdravlja u današnjem modernom svijetu.

### 3. EMERGENTNE I RE-EMERGENTNE ARBOVIRUSNE ZARAZNE BOLESTI NA PODRUČJU RH 2010.-2017.

#### 3.1 KRPELJNI ENCEFALITIS

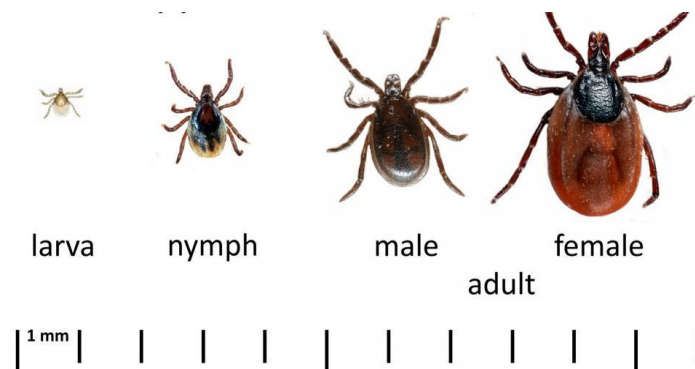
Krpeljni encefalitis je arbovirusna zarazna bolest koja je desetljećima prisutna na području RH. Iako su kontinuirano bilježeni slučajevi oboljenja ljudi posljednjih godina se uočava trend porasta broja oboljelih što je dijelom uvjetovano unaprijeđenjem dijagnostičkih metoda i podizanjem svijesti o opasnosti od ove bolesti, ali nedvojbeno i promjenama epizootologije i epidemiologije bolesti. Navedeno je svrstava u re-emergentne zarazne bolesti.

##### 3.1.1. ETIOLOGIJA

Virus krpeljnog encefalitisa je mali virus koji pripada porodici *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*. *Flavus* na latinskom jeziku znači žut. Flavivirusi imaju jednolančani RNK genom. Virion je veličine 45-60 nm, kubične simetrije sa lipoproteinskom ovojnicom i peplomerama. Genom čini jednolančana pozitivna RNK koja kodira tri strukturalna proteina: protein nukleokapside (C), glikoprotein ovojnice (E) i membranski protein (M) te sedam nestrukturalnih proteina: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 (LINDENBACH, 2007.) Glikoprotein E odgovoran je za adsorpciju virusa na stanicu domaćina te fuziju virusne ovojnice sa staničnom membranom tijekom procesa umnažanja. Nadalje, E protein je glikoprotein ovojnice odgovoran za adsorpciju virusa na stanicu domaćina (LEONOVA, 2007.) kao i fuziju virusne ovojnice (BARRET i sur., 2008.). Replikacija virusa se događa u citoplazmi, a sklapanje novih virusnih čestica u staničnoj membrani. Nakon vezanja glikoproteina E za stanični receptor, virus u stanicu ulazi endocitozom. Niski pH u endosomu uzrokuje konformacijske promjene E proteina, nakon čega dolazi do fuzije virusne ovojnice s membranom endosoma i otpuštanja RNK u citoplazmu. Genom djeluje kao mRNK i prevodi se u poliprotein. Zatim se sintetizira negativno (-) usmjeren lanac RNK, koji služi kao kalup za sintezu pozitivno (+) usmjerenog lanca genoma. Novosintetizirana genomski RNK spaja se s proteinom kapside i tvori nukleokapsidu. Virus dobiva ovojnicu pupanjem kroz citoplazmatske vakuole, a iz stanice se oslobađa egzocitozom ili lizom (LINDENBACH, 2007.). Virusi ove porodice osjetljivi su na povišenu temperaturu, organska otapala i kiselu sredinu (niska pH vrijednost). Većina pripadnika ove porodice pokazuje sposobnost hemaglutinacije (CVETNIĆ, 1993.). U porodicu *Flaviviridae* ubrajaju se rodovi: *Flavivirus* - primjer: virus žute groznice, virus dengue; *Hepacivirus* - primjer: hepatitis C virus i njemu slični virusi; *Pestivirus* - primjer virusa svinjske kuge. Postoje tri podtipa virusa KE: europski, dalekoistočni i sibirski koji se razlikuju po zemljopisnoj rasprostranjenosti, vektoru koji ih prenosi i kliničkom očitovanju infekcije u ljudi. Bolest je rasprostranjena na širokom području od srednje Europe i Skandinavskog poluotoka do Japana (ECKER i sur., 1999.).

### 3.1.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Virus se održava endemski u prirodnim žarištima gdje obitavaju rezervoari (mali glodavci) i vektori (krpelji roda *Ixodes*). U prirodnom ciklusu prijenosa virus KE se održava zahvaljujući trajno inficiranim vektorima i rezervoarima između kojih se, tijekom hranjenja krpelja, uzročnik može prenositi u oba smjera zbog čega je moguć prijenos uzročnika na sljedeće generacije (MOSHKIN, 2009.) U glodavaca je dokazana mogućnost vertikalnog prijenosa virusa KE transplacentno ili preko mlijeka (BAKHALOVA, 2009.). *I. ricinus* je vektor europskog podtipa, a *I. persulcatus* dalokoistočnog i sibirskog podtipa virusa. Virus se u krpeljima prenosi transstadijski i transovarijski pa oni predstavljaju i rezervoare infekcije. U svom razvojnem ciklusu krpelj prolazi kroz tri oblika: larva, nimfa i odrasli oblik. Obrok krvi nužan je krpeljima u svakoj razvojnoj fazi te se hrane tri puta na različitim domaćinima. Larve i nimfe uobičajeno se hrane na malim šumskim glodavcima (miševi, voluharice), a adulti na većim divljim (jeleni, lisice) i domaćim životinjama (DANIELOVA, 2002.). Infekcija u ljudi najčešće nastaje nakon hranjenja zaraženog krpelja, ali je moguća i konzumacijom mlijeka i mliječnih proizvoda od zaraženih životinja, u našem podneblju najčešće kozjeg mlijeka. U tipičnom obliku, bolest uzrokovana europskim podtipom virusa KE ima bifazičan tijek (50-77 % inficiranih). Od domaćih životinja, klinički oblici bolesti opisuju se sporadično u pasa (ACHAZI i sur., 2011.) i konja (HOLZMANN, 2003.) u kojih je dokazana kratkotrajna niska viremija te nisu izravno izvor infekcije za ljude, odnosno oni su time krajnji domaćini. Supkliničke infekcije domaćih preživača imaju znatno veće značenje za zdravlje ljudi jer se uzročnik može izlučivati mlijekom te je u posljednje vrijeme sve veći broj opisanih epidemija KE nastalih konzumacijom nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda od inficiranih koza i goveda (BARBIĆ i sur., 2014.).



**Slika 2.** Razvojni stadiji krpelja *Ixodes ricinus*

(izvor: <https://www.pescuitul.ro/ps/page.php/id/capusel/>)

### 3.1.3. PATOGENEZA

Jedna od značajki virusa KE je sposobnost izazivanja perzistentne infekcije na što upućuju degenerativne promjene u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Infekcija u ljudi većinom nastaje tijekom uzimanja obroka krvi zaraženog krpelja, ali i konzumacijom nepasteriziranog mlijeka zaraženih životinja. Te su infekcije obično blaže s bifazičnim tijekom (CAINI i sur., 2012.). U čak 30 % zaraženih ubod krpelja ostaje nezapažen. Virus KE se najprije umnaža na mjestu ulaska u organizam

(Langerhansove stanice kože), a potom u regionalnim limfnim čvorovima nakon čega dolazi do viremije koja traje nekoliko dana. Hematogenim širenjem virus dolazi u retikuloendotelni sustav (slezena, jetra, koštana srž) gdje se nastavlja daljnje umnožavanje. Za vrijeme viremije virus KE prelazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u SŽS. Primarno mjesto infekcije su neuroni ali točan način ulaska u SŽS još nije potpuno razjašnjen (RUŽEK i sur., 2008.). Najznačajnije patološke promjene kod KE uključuju edem i hiperemiju mozga te difuzne mikroskopske lezije u svim dijelovima SŽS-a. Promjenama su osobito zahvaćene Purkinjeove stanice maloga mozga te stanice prednjih rogova kralježnične moždine (GELPI i sur., 2005.).

#### **3.1.4. KLINIČKA SLIKA**

Bolest u čovjeka obično nastaje 7-14 dana nakon uboda krpelja, no inkubacija može iznositi od jednog do 28 dana. Seroepidemiološke studije pokazale su da u endemskim područjima veliki postotak humanih infekcija prolazi asimptomatski. Kod trećine zaraženih infekcija se očituje kao nespecifična febrilna bolest, s potpunim oporavkom. Febrilni je oblik bolesti ("febrilna glavobolja") karakteriziran visokom temperaturom do 39°C, jakom glavoboljom, ali bez neuroloških znakova. Nešto rjeđe se KE manifestira kao subakutni meningoencefalitis s potpunim oporavkom ili umjerenim znakovima koji su prisutni duže vrijeme i koji postupno prestaju (MANSFIELD i sur., 2009.). Može se razviti i encefalitis s teškim i trajnim neurološkim posljedicama pa i smrću, a najčešće ga karakterizira visoka temperatura, glavobolja, opća slabost, mučnina, povraćanje te vrtoglavica a oporavak je postupan tijekom 7-14 dana. Meningoencefalitis se pojavljuje rjeđe. Očituje se različitim stupnjevima poremećaja svijesti, nemirom, hiperkinezijom, tremorom, hemiparezom ili hemiplegijom i epilepsijom. Karakterističan znak infekcije virusom KE je ataksija (KAISER, 2012.). Meningoencefalomijelitis je najteži oblik bolesti koji se očituje parezama, obično 5-10 dana nakon razdoblja remisije. Pojavi pareza prethode jaki bolovi u ekstremitetima. Gornji ekstremiteti su zahvaćeni češće od donjih. Tijek bolesti je težak, a oporavak dugotrajan s najčešće trajnim posljedicama. U slučaju zahvaćanja produžene moždine i moždanog debla prognoza je izrazito loša a popraćena je smrtnim ishodom. Za poliradikulitis su karakteristična oštećenja perifernih živaca. Tijek bolesti je bifazičan, kao što je ranije navedeno, a za drugu fazu bolesti su karakteristični žarišni neurološki ispadi, no oporavak je obično potpun (GRITSUN i sur., 2003.). Ponekad se manifestira hepatitisom, pankreatitisom i miokarditisom, međutim ovakvo kliničko očitovanje je izrazito rijetko (MIŠIĆ-MAJERUS i sur., 2005.). Kronična infekcija opisana je samo kod infekcija sibirskim podtipom virusa. Opisana su dva oblika kronične infekcije među kojim prvi oblik nastaje kao posljedica nekog od akutnih oblika KE kod kojih dolazi do postupnog pogoršanja simptoma tijekom više mjeseci ili čak godina. Međutim, kronični oblik KE može početi i bez tipičnih simptoma akutne infekcije, a u mnogim slučajevima dolazi do postupnog razvoja neuroloških simptoma nakon uboda zaraženog krpelja, ponekad i nakon više godina (GRITSUN i sur., 2003.).

#### **3.1.5. DIJAGNOSTIKA**

Za vrijeme akutne, febrilne faze, virus se može izdvojiti iz krvi bolesnika inokulacijom u stanične kulture. Također se molekularnim metodama (RT-PCR) može dokazati virusna RNK (SAKSIDA i sur., 2005). Pomoću RT-PCR moguće je razlikovati podtip virusa, što je osobito važno u područjima gdje cirkulira više podtipova (ACHAZI i sur., 2011.). Međutim, ove su metode u rutinskoj dijagnostici manje pouzdane

budući da se bolesnici obično javljaju liječniku tek kada se pojave znaci infekcije SŽS-a, a tada virus više nije prisutan u krvi. Stoga se dijagnostika KE obično provodi serološkim metodama. Protutijela u serumu i likvoru su obično detektabilna pri pojavi neuroloških simptoma, budući da je statističkim metodama dokazano da se u prvih tjedan dana u 50% oboljelih navedena protutijela pojavljuju u likvoru, ovo je pouzdan znak infekcije (HOLZMANN, 2003.). Najčešće se koriste imunoenzimni test (ELISA) ili indirektni imunofluorescentni test (IFA) kojima se određuju IgM i IgG protutijela (NIEDRIG i sur., 2001.). Zbog mogućih križnih reakcija s drugim flavivirusima (virus Zapadnog Nila, virus dengue, Usutu virus, virus žute groznice i dr.), za potvrdu infekcije virusom KE koriste se neutralizacijski testovi kao što su neutralizacijski test redukcije plakova i brzi test inhibicije fluorescentnih žarišta (VENE i sur., 1998.).

### **3.1.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

Od virusa je potrebno isključiti Epstein-Barrov virus, virus parainfluence, adenoviruse, te virus Zapadnog Nila zbog slične kliničke slike, Dengue virus, budući da pripada istoj porodici pa su serološki moguće unakrižne reakcije. Od bakterijskih bolesti u obzir dolaze vektorski prenosive bolesti kao što su borelijoza, anaplazmoza, babezioza, te rjeđe i bruceloza, tularemija, Q-groznica, mikoplazmoza i tuberkuloza (DUMPIS i sur., 1999.).

### **3.1.7. PROFILAKSA**

Uz opće preventivne mjere (duga odjeća prilikom izlaska u prirodu, pregledavanje tijela, prilikom uočavanja krpelja ukloniti ga odmah, pasterizacija mlijeka) postoji i imunoprofilaksa. Specifična zaštita od krpeljnog encefalitisa postiže se aktivnom imunizacijom, odnosno cijepljenjem. Primarno se cijepljenje provodi trokratno, u tri doze prema pouzdanoj shemi s aplikacijom druge doze 1-3 mjeseca nakon prve te posljednje doze nakon 9-12 mjeseci od prvog cijepljenja. Nakon provedenog primarnog cijepljenja potrebno je docjepljivanje svakih tri do pet godina jednom dozom. Cijepljenje se preporučuje osobama koje su zbog prirode posla ili rekreacijski često izložene krpeljima u endemskom žarištu. Zbog relativno kratke inkubacije bolesti, cjepivo se ne može koristiti za postekspozicijsku zaštitu (STEFANOFF i sur., 2011.).

### **3.1.8. POJAVNOST KRPELJNOG ENCEFALITISA U REPUBLICI HRVATSKOJ**

Krpeljni encefalitis se pojavljuje endemski na području od srednje Europe i Skandinavskog poluotoka do Japana. Godišnje se u svijetu bilježi 10,000-15,000 slučajeva KE, od čega 3,000 na području Europe (SUSS, 2011.). Kao čimbenici koji utječu na porast incidencije KE navode se klimatske promjene što uzrokuje povećanje populacije rezervoara i vektora (RANDOLPH, 2010.), migracije stanovništva te promjene navika ljudi – boravak i aktivnosti u prirodi (BARBIĆ i sur., 2014.). Promjene temperature, količina oborina i vlažnost zraka kao klimatske promjene imaju značajan učinak na biologiju i ekologiju krpelja (MIŠIĆ-MAJERUS i sur., 2008.). U širenju virusa na nova područja važnu ulogu imaju ptice selice koje prenose zaražene krpelje, iako one zbog niske viremije nisu značajni rezervoari bolesti (WALDENSTROM i sur., 2007.). Pojavnost bolesti je sezonska i izravno vezana uz aktivnost vektora. U



središnjoj Europi, vrijeme maksimalne aktivnosti krpelja *I. ricinus* je tijekom travnja i svibnja te ponovno u rujnu i listopadu (GRITSUN i sur., 2003.), dok je *I. persulcatus* najaktivniji od kraja travnja do početka lipnja (GRYGORCZUK i sur., 2002.). U Hrvatskoj je KE prvi puta opisan 1953. godine u okolici Križevaca (VESENJAK-HIRJAN, 1973.). Prema podacima Referentnog centra za epidemiologiju Ministarstva zdravlja, u Hrvatskoj je u razdoblju od 1993.-2013. godine prijavljeno ukupno 777 oboljelih od KE, u rasponu od 11 do 87 godišnje. Najviša je incidencija KE zabilježena u sjeverozapadnim hrvatskim županijama (Koprivničko-križevačka, Bjelovarsko-bilogorska, Krapinsko-zagorska te Međimurska županija). Među oboljelima najmanji je udio djece predškolske dobi, djeca školske dobi i adolescenti čine 10 % oboljelih, nakon čega se opaža porast te je 88 % oboljelih u dobi starijoj od 20 godina. Većina infekcija (73 %) zabilježena je u razdoblju od svibnja do srpnja (PEM NOVOSEL i sur., 2013.), što je i logično s obzirom na ciklus razmnožavanja krpelja. Što se tiče incidencije krpeljnog encefalitisa u Republici Hrvatskoj, ona je niska, te prema podacima iznosi  $<1/100000$  (ALERAJ, 2010.). Endemski se pojavljuje u nekoliko područja kao što su sjeverozapadni dijelovi države između rijeka Save i Drave te neki dijelovi u Gorskom Kotaru (PUNTARIĆ i sur., 2015.). U zadnjih nekoliko godina konzumacija sirovog kozjeg mlijeka i mliječnih proizvoda je prepoznata kao veliki javnozdravstveni problem kao potencijalni izvor infekcije krpeljnog encefalitisa (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2015.). Inficirane koze, vjerojatno i krave i ovce, ne pokazuju evidentne kliničke simptome bolesti, no izlučuju virus mlijekom tijekom nekoliko dana ili u nekim slučajevima i tjednima (BALOGH i sur., 2012.). Postoje tri moguća razloga zašto se pojavljuju epidemije KE u ljudi uzrokovane konzumacijom mlijeka koza, a to su: duža viremija u koza u odnosu na ostale preživače, intenzivnija viremija te trend da se mlijeko konzumira sirovo jer se smatra zdravijim od kuhanog ili pasteriziranog. Ovakva epidemija potvrđena je i u Hrvatskoj, a pojavila se u razdoblju od travnja do svibnja 2015. godine u sjeverozapadnim dijelovima države. U svibnju 2015. članovi dvije obitelji sa ukupno sedam pacijenata s potvrđenom dijagnozom KE su hospitalizirani, a infekcija je povezana s konzumacijom sirovog kozjeg mlijeka porijeklom sa male farme koza blizu Bjelovara. Prvi potvrđeni slučaj je zabilježen 6. svibnja 2015. kada je zaprimljen šestnaestogodišnji dječak kojem je kasnijim pretragama potvrđena dijagnoza krpeljnog encefalitisa. Idući dan je zaprimljen 22-godišnjak sa istim simptomima kojem je također serološki dokazana infekcija. Sljedeći dokazani slučaj je bila pedesetosmogodišnjakinja iz iste obitelji, koja je zaprimljena 10. svibnja, a istoga dana je zaprimljen i 44-godišnjak, kojemu je naknadno potvrđena ista dijagnoza. Dana 12. svibnja je zaprimljen novi pacijent, kojem se prvo sumnjalo da ima moždani udar, da bi mu kasnije bila potvrđena dijagnoza KE serološkom dijagnostikom. Idućeg dana, brat ranije zaprimljenog pacijenta je hospitaliziran. Svi pacijenti su imali slične ili iste kliničke simptome, te im je objektivnim dijagnostičkim metodama dokazana infekcija virusom krpeljnog encefalitisa. Posljednji oboljeli pacijent tijekom ove obiteljske epidemije, zaprimljen je 18. svibnja. Pacijent je bio u dobi od 38 godina te mu je također potvrđena dijagnoza. Prema anamnestičkim podacima cijepljena protutijela protiv virusa krpeljnog encefalitisa su isključena jer niti jedan od navedenih pacijenata nije bio cijepljen. Izvor infekcije u domaćinstvu je potvrđen temeljem podataka da pacijenti nisu putovali u endemske krajeve gdje se pojavljuje KE. Svim pacijentima protutijela su dokazana u serumu koristeći imunoenzimni test (ELISA) uz dinamiku koja potvrđuje akutnu infekciju, dok kod niti jedan pacijent nije imao detektibilna protutijela u likvoru (MARKANOVIĆ i sur., 2015.).

Temeljem kliničkih znakova, dinamike epidemije i epidemioloških podataka te seroloških nalaza opisana epizootija smatra se prvom dokazanom epidemijom KE nastalom alimentarnom infekcijom nepasteriziranim kozjim mlijekom i sirom.

## 3.2. BOLEST ZAPADNOG NILA

Bolest Zapadnog Nila predstavlja klasičan primjer emergentne virusne zarazne bolesti od koje su oboljenja ljudi zabilježena prvi put 2012. godine, a od tada se bolest kontinuirano pojavljuje svake godine te je već možemo smatrati udomaćenom na području RH. Kako je ova bolest klasična zoonoza tipičan je primjer, i dokaz, novih trendova u širenju arbovirusnih zoonoza uočenih posljednjih godina na svjetskoj razini, ali i u RH.

### 3.2.1. ETIOLOGIJA

Virus Zapadnog Nila je (ZN) malen (~50 nm), ovijen, kuglast virus koji spada u porodicu *Flaviviridae*, rod *Flavivirus*, a svrstava se u serokompleks japanskog encefalitisa (LINDENBACH i sur., 2007.). Budući da, kao i krpeljni encefalitis, pripada istoj porodici, nećemo detaljnije opisivati etiologiju flavivirusa jer je prethodno opširno napisana.

Virus Zapadnog Nila (VZN) prvi je put izdvojen 1937. godine iz krvi febrilne žene na području okruga Zapadni Nil u sjevernoj Ugandi, po čemu je i dobio ime (SMITHBURN i sur., 1940.).

Filogenetskim analizama virusa ZN utvrđeno je sedam linija genoma, a svaka se linija razlikuje te varira u geografskoj proširenosti, odnosno području u kojem se pojavljuje. Najznačajnije linije su linija 1 i 2, dok su ostale manjim dijelom zastupljene (LANCIOTTI i sur., 1999.). Linija 1 uključuje sojeve izdvojene na području Afrike, Srednjeg istoka, Europe, Sjeverne Amerike, Australije i Indije. Linija 2 obuhvaća sojeve s područja Južne Afrike i Madagaskara (MAY i sur., 2011.). Međutim, 2004. godine dolazi do naglog širenja linije 2 te se njezina pojavnost bilježi i u središnjoj Europi, a potom 2008. godine i u istočnoj Europi (PLATONOV i sur., 2008.). Tijekom 2010. godine opisane su epidemije uzrokovane linijom 2 VZN-a u Rumunjskoj i Grčkoj (PAPA i sur., 2011.), a tijekom 2011. godine prvi put je zabilježena epidemija i u Italiji (BAGNARELLI i sur., 2011.). Smatra se, u pravilu, da je linija 1 virulentnija od linije 2 i češće uzrokuje klinički oblik bolesti (BEASLEY i sur., 2004.). U liniju 3 svrstan je soj virusa izoliran iz komaraca *Culex pipiens* u Češkoj (BAKONYI i sur., 2005.), a u liniju 4 soj izoliran iz krpelja *Dermacentor marginatus* na području Kavkaza, te sojevi izolirani na području Volgograda (LVOV i sur., 2004.). Virusima ZN linija 5 i 6 pripadaju sojevi izolirani na području Indije (BONDRE i sur., 2007.) i Španjolske (VAZGUEZ i sur., 2010.). Afrički virus Koutango usko je povezan s VZN-om te se smatra linijom 7 (DE FILLETE i sur., 2012.).

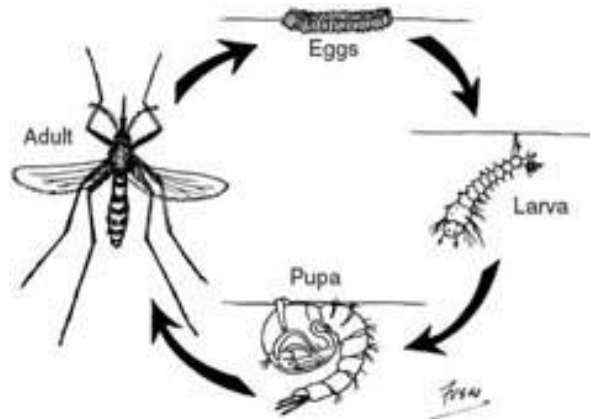
### 3.2.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Primarni domaćini i rezervoari virusa zapadnog Nila su različite vrste ptica, a glavni način prijenosa je preko vektora. Najčešći vektori su komarci i to pripadnici rodova *Culex*, *Aedes* i *Ochlerotatus* (MARRA i sur., 2004.).

Ptice kao rezervoari najčešće ne pokazuju znakove bolesti, međutim u nekim slučajevima može doći i do klinički manifestne bolesti pa samim time i velikih uginuća ptica određenih vrsta na nekom području. U njih se razvija visoki stupanj viremije pa su one izvor infekcije za ostale životinje i ljude, kod kojih pak viremija ima nizak stupanj te su oni krajnji domaćini (KOMAR, 2000.). Ptice se međusobno zaraze

direktnim i indirektnim kontaktom, budući da se virus izlučuje i fekalnim i oralnim sekretima i ekskretima (MCLEAN i sur., 2001.). Istraživanja provedena na pticama su pokazala da su neke vrste ptica osjetljivije na infekcije, te češće ugibaju. Kao primjer osjetljivijih vrsta ptica možemo navesti čavke i vrane. Također u SAD-u tijekom prvog izbijanja bolesti zabilježena je izrazita smrtnost u ptica porodice *Corvidae* (EIDSON i sur., 2001.), dok je u Europi najveća smrtnost zabilježena u ptica grabljivica kao što su kobac (*Accipiter nisus*), jastreb (*Accipiter gentilis*) te veliki sokol (*Falco rusticolus*) (WODAK i sur., 2011.). Klinička slika u domaće peradi je rijetko zabilježena, no opisani su klinički znakovi u domaće guske (GLAVITS i sur., 2005.).

Komarci se inficiraju hranjenjem na pticama, a zatim šire virus na druge životinje i ljude. Uz to dokazano je da se virus u komaraca prenosi i transovarijalno, a postoji mogućnost da virus ima sposobnost prezimljavanja u njima (ANDERSON i sur., 2008.). Komarci su glavni način prijenosa bolesti na ljude, međutim ne trebaju se zanemariti ni drugi načini prijenosa kao što su transfuzijom krvi, transplacentarno, dojenjem, ubodom kontaminiranim iglama te prilikom razudbe, najčešće ptica i konja. Navedeni načini su izrazito rijetki, no ipak mogući.



**Slika 3.** Životni ciklus komaraca roda *Culex spp.*  
(izvor: <http://www.ct.gov/mosquito/cwp/view.asp?a=3486&q=415040>)

### 3.2.3. PATOGENEZA

Ubodom zaraženog komarca, virus ulazi u organizam i inficira keratinocite, a potom i Langerhansove stanice koje limfogeno dolaze u regionalne limfne čvorove gdje se virus umnaža (JOHNSTON i sur., 1996.).

Nakon primarnog umnožavanja u limfnim čvorovima virus dolazi u krv te se pojavljuje kratkotrajna viremija s niskom razinom koja nestaje prilikom pojave IgM-protutijela. Virus hematogeno odlazi u organe kao što su bubreg, jetra i slezina gdje se umnaža po drugi put, takozvano sekundarno umnažanje virusa (RIOS i sur., 2006.). Virus ima sposobnost da se veže na makrofage i monocite čime može povisiti stupanj viremije, a samim time i probiti hematoencefalnu barijeru i doprijeti do mozga i izazvati meningoencefalitis (LIM i sur., 2011.). Prilikom ulaska u mozak virus zarazi neurone sive tvari i kralježnične moždine i posljedično uzrokuje pojavu kliničke slike (CECCALDI i sur., 2004.).

### 3.2.4. KLINIČKA SLIKA

Inkubacija bolesti Zapadnog Nila traje u prosjeku 2-16 dana. Bolest u većini slučajeva prolazi asimptomatski, prema dostupnim podacima u 80% infekcija. U 20% slučajeva se klinička slika očituje kao febrilna bolest (vrućica Zapadnog Nila). Teži oblik bolesti, u starijih i imunokompromitiranih osoba ili ljudi koji boluju od nekih drugih bolesti, naziva se encefalitis Zapadnoga Nila, koji se očituje kao neuroin vazivni oblik infekcije ovim virusom. Infekcija virusom ZN, ako je zahvaćen mozak, se manifestira kao meningitis, encefalitis ili poliomijelitis (SEJVAR, 2007.). Klinički najčešći oblik je vrućica Zapadnog Nila, samolimitirajuća bolest koja je u velikom broju slučajeva poddijagnosticirana budući da se vrlo lako može zamijeniti s drugim bolestima, posebice uzrokovanim drugim flavivirusima. Karakterizira ju opći infekciozni sindrom (vrućica, otečeni limfni čvorovi, opća slabost, glavobolja, bol u mišićima) (BERNER i sur., 2002.). Od neuroin vazivnih oblika, meningitis je najpovoljniji oblik bolesti najčešće bez dugotrajnih posljedica po zdravlje pojedinca, a klinički znakovi koji se pojavljuju suukočenost vrata i fotofobija (KLEE i sur., 2004.). Teži neuroin vazivni oblik bolesti je encefalitis Zapadnog Nila, koji ima daleko veći mortalitet te moguće dugotrajne posljedice u vidu ataksija i tremora (CARSON i sur., 2006.). Daleko najteži neuroin vazivni oblik je polioencefalomijelitis s posljedičnim zatajavanjem respiratornog sustava i visokim letalitetom. Klinički znakovi koji prate ovaj oblik su asimetrična mlohava kljenut povezana s gubitkom refleksa (SEJVAR i sur., 2005.).

Inkubacija bolesti Zapadnog Nila u konja iznosi od tri do 15 dana. Virus ZN sporadično izaziva klinički oblik jer u konja infekcija najčešće prolazi asimptomatski, a klinički teži oblik se pojavljuje kao encefalitis Zapadnog Nila. Konji se inficiraju gotovo isključivo ubodom komaraca, a kao i drugi sisavci ne predstavljaju izvor infekcije zbog izrazito niskog stupnja viremije. Najčešće se bolest klinički manifestira kao sindrom sličan influenci s blagim kliničkim znakovima kao što je vrućica i anoreksija, a životinja je najčešće depresivna. Oporavak slijedi najčešće tijekom 3-7 dana. Kao što je prethodno napisano, sporadično se pojavljuje i teži klinički oblik, encefalomijelitis. Manji broj konja, oko 30% od ukupno oboljelih, razvija progresivne neurološke poremećaji sa smrtnim ishodom. Klinički znakovi koji se pojavljuju pri encefalomijelitičkom obliku su: fascikulacije i tremor mišićne mase, poremetnje ponašanja i svijesti, opća slabost i ataksija, paraliza te potpuna nemogućnost ustajanja. Nešto su manje izraženi klinički znakovi deficita kranijalnih živaca poput opuštenosti usne, igre nosnica te fascikulacije mišića lica. U oboljelih konja često izostaje porast tjelesne temperature, a u slučajevima ako se pojavi, onda prethodi kliničkim znakovima poremećaja SŽS-a. U manjem broju slučajeva uočavaju se hiperestezija, škriganje zubima, fotofobija i gubitak vida, narkolepsija i poremećaji spavanja (MURGUE i sur., 2001.). Ostali poremećaji u ponašanju poput somnolencije, preosjetljivosti, pa čak i agresivnosti također se mogu pojaviti pri infekciji konja VZN-om. U većine oboljelih konja do kliničkog poboljšanja dolazi nakon 3 do 7 dana od pojave prvih znakova bolesti.

Pojava i intenzitet kliničkih znakova ovisi o liniji i soju virusa pri čemu se kod infekcije s VZN linijom 1 češće pojavljuju klinički oblici bolesti, dok kod infekcije VZN linijom 2 su to češće subkliničke infekcije.

### 3.2.5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika infekcije je moguća izravno izdvajanjem virusa ili neizravno serološkim metodama ([www.cdc.gov/az/w.html](http://www.cdc.gov/az/w.html)-pristupljeno 25.2.2018). Virus se izravno može dokazati u krvi, cerebrospinalnom likvoru ili postmortalno u tkivima metodom PCR ili RT-PCR (HAYES i sur., 2005.).

Serološki se detektiraju protutijela u serumu ili likvoru, posebice IgM protutijela čiji se nalaz u likvoru smatra izrazito dijagnostički značajnim budući da ova vrsta protutijela ne prolazi hematoencefalnu barijeru (LANCIOTTI i sur., 2000.). Zbog mogućih križnih reakcija s drugim flavivirusima u izvođenju serološke dijagnostike imunoenzimnim testom (ELISA) pozitivne rezultate potrebno je dodatno potvrditi neutralizacijskim testovima i to PRNT metodom (engl. *plaque-reduction neutralization test*) te mikroneutralizacijskim testom (ROEHRING i sur., 2003.).

### **3.2.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

Diferencijalno dijagnostički u ljudi bi trebalo isključiti infekcije herpes simplex virusom tip 1 i Epstein-Barrovim virusom kao i ostale uzročnike encefalitisa. Svakako od virusnih bolesti koje treba isključiti prilikom postavljanja dijagnoze treba uzeti u obzir i ostale bolesti uzokovane flavivirusima. Od ostalih uzročnika bolesti svakako treba uzeti u obzir i ostale uzročnike encefalitisa kao što su La Crosse encefalitis, St. Louis encefalitis, konjski encefalitis, istočni konjski encefalitis, Kalifornijski encefalitis te bjesnoću u područjima u kojima se ona pojavljuje (TARDEI i sur., 2000.).

### **3.2.7. LIJEČENJE I PROFILAKSA**

Liječenje je kao i kod svih bolesti virusne etiologije uglavnom simptomatsko, dok etiološka terapija ne postoji (ANDERSON i RAHAL, 2002.). Registrirane imunoprofilakse za ljude u ovom trenutku još nema, no očekuje se odobreno registrirano cjepivo u budućnosti (LEDGERWOOD i sur., 2011.). Zbog ovog razloga se sve metode suzbijanja temelje na nespecifičnoj profilaksi koja obuhvaća mjere dezinfekcije, kako bi se smanjila populacija vektora, te na mjerama osobne zaštite u vidu dugačke odjeće i upotrebe repelenata (ANGELINI i sur., 2010.) Imunoprofilaksa u konja se provodi inaktiviranim cjepivom u Sjedinjenim Američkim Državama i nekim Europskim zemljama.

### **3.2.8. POJAVNOST BOLESTI ZAPADNOGA NILA U REPUBLICI HRVATSKOJ**

Gledajući područje Europe veće i značajnije epidemije ove bolesti su se pojavljivali u Rumunjskoj 1996. godine, Rusiji 1999. i na Mediteranu 2010. godine. Od tada se bilježi porast pojavnosti ove bolesti sa sve više i više evidentiranih epidemija u Španjolskoj 2011., potom u Italiji 2012. te niz epidemija u Grčkoj 2012. godine (<https://ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc> pristupljeno 16.3.2018).

Budući da su se epidemije virusa Zapadnoga Nila pojavljivale diljem Europe, nije bilo nelogično pretpostaviti da je virus također prisutan i na našem području, budući da postoje svi preduvjeti, a kao najbitniji je svakako prisutnost vektora u našem podneblju.

Istraživanje infekcija uzrokovanih arbovirusima opsežnije je započelo 1953. godine u Jugoslaviji, potaknuto epidemijom krpeljnog encefalitisa iste godine. Među ostalim virusima, dokazano je i prisustvo virusa ZN (VESENJAK-HIRJAN i sur., 1980.).

Prvi dokaz infekcije čovjeka virusom Zapadnog Nila u Republici Hrvatskoj opisan je 1980. godine (VESENJAK-HIRJAN, 1980.). Ista autorica opisuje serološki dokaz infekcije ljudi virusom Zapadnog Nila i 1991. godine (VESENJAK-HIRJAN i sur., 1991.), a infekcije u ljudi zabilježene su i krajem 90-ih godina 20. stoljeća (TURKOVIĆ i BRUDNJAK, 1999.).

U veterinarskoj je medicini infekcija virusom Zapadnog Nila dokazana nalazom specifičnih protutijela u serumu smeđeg medvjeda. Serološkim pretraživanjem su pronađena četiri pozitivna medvjeda od ukupno 15 pretraženih jedinki (MADIĆ i sur., 1993.). Serološki pozitivni konji po prvi su put potvrđeni na području Đakova (MADIĆ i sur., 2007.).

Pojavnost virusa Zapadnoga Nila u Hrvatskoj sustavno se prati godinama. 2011. godine, prilikom jednog istraživanja, dokazana su protutijela u jednog pacijenta u grupi od nekoliko stotina nasumično izabраних ljudi. Infekcije ovim virusom dokazuju se sporadično i u životinja. Istraživanjem na konjima tijekom 2010.-2011. godine dokazano je da se ovaj virus najvjerojatnije endemski pojavljuje u nekim područjima naše države (BARBIĆ i sur., 2012.). 2012. godine potvrđene su prve infekcije virusom ZN u ljudi na području RH s kliničkim očitovanjem neuroinvazivnog oblika bolesti, prilikom kojih je dokazano da se na istom području pojavljuju i infekcije u konja koje su najčešće bez izraženih kliničkih znakova bolesti (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2013.).

U istraživanju provedenom između listopada 2010. godine i travnja 2011., načinjena je serološka dijagnostika na velikom broju životinja, točnije na 2098 konja i 2695 goveda koje su pretraživane na protutijela za virus Zapadnoga Nila. Životinje su rutinski pretražene ELISA-om, a kasnije virus neutralizacijskim testom pa potom i PRNT testom da bi se izbjegli lažno pozitivni nalazi uvjetovani unakrižnim reakcijama s ostalim flavivirusima. Od početnog broja konja ELISA-om je bilo pozitivno 100 životinja koje su dalje pretražene potvrdnom metodom PRNT te je dokazano da su 72 životinje pozitivne na infekciju virusom ZN. Velika većina pozitivnih životinja se nalazila u istočnoj i središnjoj Hrvatskoj. S druge strane od svih testiranih goveda sedam ih je bilo pozitivno ELISA testom, dok su tri infekcije potvrđene i PRNT testom. Zaključak ovog istraživanja je bio da je virus ZN svakako prisutan u Republici Hrvatskoj, a da je seroprevalencija, za razliku od one dokazane od 2001.-2002., narasla 8,5 puta, do tadašnjih 3,43% (BARBIĆ i sur., 2012.).

U rujnu 2012. godine serološkim testovima je dokazana infekcija u sedam ljudi na području Republike Hrvatske, točnije u istočnim županijama RH-a uz granicu sa Srbijom. Prvi pacijent je zaprimljen 6. rujna 2012., muškarac starosti 65 godina, a do 21. rujna je evidentirano još šest pacijenata. Od navedenih sedam osoba, pet ih je došlo s klinički manifestnim meningoencefalitisom, a ostalih dvoje su imali nespecifične znakove općeg infekcioznog simptoma (PEM-NOVOSEL i sur., 2012.).

Još jedno istraživanje je provedeno od lipnja do prosinca 2013. godine na 95 ljudi koji su pokazivali kliničke znakove koje je moguće povezati s bolesti ZN. U osam pacijenata je postavljena sumnja na vrućicu Zapadnog Nila, a 87 neuroinvazivni oblik bolesti. Od navedenih pacijenata njih 20 je, s obzirom na laboratorijske i kliničke kriterije, bilo pozitivno na infekciju virusom ZN. Svi potvrđeni slučajevi su bili na području sjevero-zapadnih županija Republike Hrvatske. Na istom području je dokazana visoka virusna aktivnost pretraživanjem konja, u kojih se serološki nadzor provodi od 2010. godine, a seroprevalencija se kretala od 2,7 do 10,00% (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2014.).

U sljedećim godinama svake sezone je bilježeno oboljenje u ljudi te se ova bolest može smatrati endemijskom na području RH.

Budući da virus Zapadnoga Nila, kao i Usutu virus, pripadaju porodici *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*, česte su unakrižne reakcije između navedenih virusa. Često su postavljene i krive dijagnoze zbog činjenice da je općenito klinička slika svih flavivirusa vrlo slična. Samom ovom činjenicom, a budući i da imaju iste vektore kao i rezervoare te se njihovi ciklusi u velikoj mjeri preklapaju, prisustvo jednoga virusa navodi na mogućnost da je i drugi prisutan, te se i u budućnosti epidemije uzrokovane s oba uzročnika mogu očekivati posebice jer je cirkulacija obje vrste virusa dokazana na prostoru RH.

### 3.3 USUTU VIRUSNA INFEKCIJA

Usutu virusna infekcija je bolest koja je od prvog opisa, prije više od 50 godina, bila zanemarena do pojave u Europi kada je zabilježeno masovno uginuće ptica u Austriji 2001. godine. Od tada je uzročnik potvrđen u većem broju europskih država, a poseban značaj bolest dobiva nakon potvrde oboljenja ljudi. Uz nedvojbene zoonotske značajke ova bolest predstavlja još jednu tipičnu emergentnu arbovirusnu zoonozu koja se posljednjih godina pojavila i udomaćila u Europi, ali i pojavila na području RH gdje su potvrđene infekcije životinja kao i oboljenja ljudi.

#### 3.3.1. ETIOLOGIJA

Usutu virus (USUV) je maleni (~50 nm), ovijeni kuglasti virus koji pripada porodici *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*, serokompleksu japanskog encefalitisa zajedno s genetski srodnim virusom japanskog encefalitisa, virusom Zapadnog Nila (VZN), virusom denge i virusom žute groznice (CALISHER i GOULD, 2003.). Na temelju analize E-gena do sada je opisana jedna genska linija, a analizom NS5-gena dokazane su dvije genske linije (PELETTO i sur., 2012.). USUV izoliran je prvi put 1959. godine iz komaraca roda *Culex* uz rijeku Usutu u Svazilandu u Južnoj Africi po kojoj je virus i dobio svoje ime (WILLIAMS i sur., 1964.). Genom USUV-a se sastoji od jednolančane, pozitivne (+) RNK koja sadržava jedno veliko otvoreno područje čitanja te dvije kratke nekodirajuće regije na 3' i 5' kraju.

Produkt prevođenja tog otvorenoga područja jest poliprotein koji se posttranslacijski cijepa na tri strukturalna (protein nukleokapside C, membranski protein M te glikoprotein E) i sedam nestrukturalnih proteina (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). Virus se umnožava u citoplazmi stanice, a iz nje izlazi egzocitozom ili lizom stanice (LINDENBACH i sur., 2007.).

#### 3.3.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Prirodni ciklus USUV-a sličan je ciklusu virusa Zapadnog Nila budući da pripadaju istoj porodici virusa. Rezervoari virusa su različite vrste divljih ptica, a glavni vektori komarci roda *Culex* iako se virus može izolirati i iz drugih vrsta komaraca. U Africi USUV je izoliran u najvećem broju slučajeva iz komaraca vrste *Culex neavei*, a rjeđe iz vrsta *Cx. perfuscus* i *Cx. quinquefasciatus*. Spominju se i još neki rodovi osim *Culexa*, a to su komarci iz rodova *Aedes*, *Mansonia* i *Coquillettidia* (NIKOLAY i sur., 2011.). Diljem Europskog kontinenta USUV je dokazan u komaraca *Cx. pipiens*, *Ae. albopictus*, *Ae. maculipennis* i *Ae. caspius* u Italiji (TAMBA i sur., 2011.), *Cx. pipiens* i *Cx. perexignus* u Španjolskoj (BUSQUETS i sur., 2008.), te *Cx. pipiens* u Njemačkoj. U širenju virusa, kao i kod širenja virusa Zapadnog Nila, veliku ulogu imaju ptice selice (SANCHEZ-SECO i VAZQUEZ, 2013.).

Na području Europe bolest se pojavljuje sezonski (od srpnja do listopada), vezano naravno uz aktivnost vektora (BRUGGER i RUBEL, 2009.). Iako potpuno značenje USUV-a u humanoj medicini nije u potpunosti objašnjeno, postoje opisi nekolicine infekcija u ljudi s različitim klinički manifestnim znakovima bolesti, a ova činjenica podupire mišljenje da ovaj virus ima izraziti antropozoonotski značaj (WEISSENBOCK i sur., 2007.). Ovo je posebno naglašeno dokazom prvih neuroinvasivnih oblika bolesti u dva imunokompromitirana bolesnika u Italiji oboljela u kasno ljeto 2009. godine (PECORARI i sur.,



2009.; CAVRINI i sur., 2009.). Neuroinvazivni oblici opisani su i u Hrvatskoj 2013. godine (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2014.; SANTINI i sur., 2014.).

### **3.3.3. PATOGENEZA**

Umnožavanje virusa se događa u svim stanicama sisavaca. Razlika u patogenetskim mehanizmima ovisi o interferirajućim česticama, imunosnom odgovoru domaćina te o rezistenciji domaćina. USUV virus se može izolirati iz mozga, srca, jetre, bubrega, pluća i crijeva. Specifično svojstvo Usutu virusa je demijelinizacija zaraženih neurona. Važna smjernica patogeneze i virusne replikacije je autofagija. Virusi ovog tipa koriste autofagični proces, tako da virus inkorporira neke komponente ovog procesa u vlastitoj replikaciji tijekom infekcije (ASHRAF, 2015.).

### **3.3.4. KLINIČKA SLIKA**

Veliku ulogu u širenju virusa imaju ptice selice, slično kao i kod virusa Zapadnoga Nila (SANCHEZ-SECO i VAZQUEZ, 2013.). U njih se infekcija može manifestirati ili velikim uginućima ili asimptomatski. Koji oblik će se pojaviti ovisi o imunosnom sustavu ptice kao i o vrsti ptice, pri čemu su najosjetljivije zapravo neke vrste kosova i sovki. U izrazito osjetljivih jedinki virus pokazuje široki tropizam, a samim time se umnaža u različitim vrstama tkiva kao što je središnji živčani sustav, mišićima, dišnom, mokraćnom i probavnom sustavu, limfnom sustavu, a sve navedeno dovodi do višestrukog zatajavanja organa.

Tijek bolesti obično je akutan ili perakutan, bez izrazitog razvoja imunosnog odgovora. Najvažnije histološke te patološke promjene u ptica nalazimo u ŠŽS na neuronima, zatim miokardu u obliku miocitolize, slezeni u vidu nekrotizirajuće upale te u vidu multifokalnih nekroza jetre (CHVALA i sur., 2004.). Simptomi bolesti u ptica rijetko se uočavaju, a ako se uoče najčešće su to apatija, anoreksija, nakostriješenost perja, nemogućnost letenja te nekontrolirani pokreti (GARIGLIANY i sur., 2014.). U ostalih manje osjetljivih vrsta ptica dolazi do supkliničke infekcije. Mortalitet u divljih ptica varira od niskoga do vrlo visokog, ponekad gotovo stopostotnih uginuća.

Do danas je opisano svega nekoliko humanih slučajeva klinički manifestne infekcije uzrokovane USUV-om. Pretpostavlja se da inkubacija iznosi od 2 do 14 dana. Uz većinom asimptomatske infekcije USUV može u ljudi uzrokovati usutsku groznicu, blagu febrilnu bolest s osipom, žuticom i glavoboljom te neuroinvazivnu bolest (meningitis, encefalitis) u imunokompromitiranih bolesnika. Prvi humani potvrđeni slučaj infekcije USUV-om opisan je 1981. godine u Srednjoafričkoj Republici u bolesnika s vrućicom i osipom. Drugi zabilježeni slučaj jest bolesnik s vrućicom i žuticom opisan 2004. godine na području Burkine Faso (NIKOLAY i sur., 2011.). Neuroinvazivni oblici bolesti opisivani su u Italiji (PECORARI i sur., 2009.; CAVRINI i sur., 2009.), ali i Hrvatskoj što je detaljnije opisano u nastavku (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2014.; SANTINI i sur., 2014.).

### **3.3.5. DIJAGNOSTIKA**

Dijagnostika virusa je dvojaka, odnosno možemo izolirati sam virus ili detektirati virusna protutijela. USUV se može umnožavati na raznim staničnim kulturama. Nakon otprilike četiri dana dolazi do pojave vidljivog citopatogenog učinka u vidu zaokruživanja stanica (BAKONYI i sur., 2005.). Od molekularnih metoda koristi se RT-PCR i to u uzorcima seruma i likvora (WILLIAMS i sur., 1964.). U klasičnom se RT-PCR-testu rabe početnice usmjerene prema E-genu a sama metoda je osjetljivija i specifičnija, dok su u RT-PCR u stvarnom vremenu početnice usmjerene na NS3 i NS5-gen (VILIBIĆ ČAVLEK i sur., 2014.). Osim staničnih kultura može se izolirati na kokošjim embrijima i miševima, no daleko su bitniji serološki postupci jer je razina viremije kod infekcije izrazito niska. Serološku dijagnostiku je moguće načiniti ELISA-om, imunofluorescentnim testom, a zbog mogućih unakrižnih reakcija s ostalim flavivirusima pozitivne rezultate ELISA-testa potrebno je potvrditi neutralizacijskim testovima (VILIBIĆ ČAVLEK i sur., 2013.). U slučaju križne reaktivnosti, četverostruki ili veći titar protutijela na USUV u odnosu na titar heterolognih protutijela potvrđuje infekciju (STIASNY i sur., 2013.). Protutijela na USUV mogu se dokazati i testom inhibicije hemaglutinacije, no specifičnost ovog testa daleko je manja od virus neutralizacijskog testa (WEISSENBOCK i sur., 2007.).

### **3.3.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

Najčešće diferencijalne dijagnoze koje treba isključiti su upravo bolesti uzrokovane uzročnicima koji pripadaju istom rodu virusa, a to su krpeljni encefalitis, Dengue groznica, bolest Zapadnog Nila, a i drugi uzročnici iz serokompleksa Japanskog encefalitisa.

### **3.3.7. PROFILAKSA**

Specifična profilaksa ne postoji zato su sve mjere usmjerene upravo na nespecifičnu profilaksu. Od mjera nespecifične profilakse najbitnije su dezinfekcijske mjere protiv adulticidnih i larvicidnih stadija komaraca. Ostale mjere su iste kao kod drugih transmisivnih bolesti, odnosno primjena repelenata i nošenje duge odjeće za vrijeme najveće aktivnosti vektora (PAULI i sur., 2014.).

Program kontrole ovog virusa nije uspostavljen, ali se prati zbog istog načina prijenosa, istim vektorima te ciklusa bolesti, zajedno s nadzorom bolesti Zapadnog Nila (VAZQUEZ i sur., 2011.).

### **3.3.8. POJAVNOST USUTU VIRUSNE INFEKCIJE U REPUBLICI HRVATSKOJ**

U Europi je prisutnost USUV-a dokazana prvi put 2001. godine u Austriji, a sljedećih godina i u drugim europskim državama (BRUGGER I RUBEL, 2009.). Pretpostavlja se da je virus unesen u Europu pticama selicama inficiranim u endemskim područjima Afrike.

Epidemiološki su čimbenici još nedostatno istraženi, no dokazana endemska pojavnost u mnogim europskim državama upućuje na to da se virus udomaćio u ovom području te da treba imati u vidu mogući utjecaj na zdravlje ljudi. Prisutnost USUV-a na području Hrvatske prati se od 2011. godine tijekom koje su prvi put potvrđena dva seropozitivna konja na području Zagrebačke i Sisačko-moslavačke županije (BARBIĆ i sur., 2013.). Tijekom ovog istraživanja provedenog na konjima 2011.

godine, 1380 konja serološki je pretraženo ELISA-a testom za VZN od kojih je 69 bilo pozitivno. Od seropozitivnih 69 konja, dva konja su bila pozitivna na USUV potvrdnim metodama, a od preostalih 67 životinja 48 je bilo pozitivno na VZN. Navedeno dokazuje križne reakcije u dijagnostici ELISA metodom, ali i kocirkulaciju ovih srodnih virusa na istim prostorima RH. U istom razdoblju je nasumično odabranim zdravim ljudima analizirana krv radi dokaza protutijela za iste bolesti te je od 306 pretraženih, koji su došli na rutinsko testiranje u dva dokazana infekcija VZN (BARBIĆ i sur., 2013.). U istom je razdoblju testirano 306 uzoraka seruma ljudi u dobi od 30 do 60 godina. Dva su uzorka pokazala pozitivan rezultat na USUV imunoenzimskim (ELISA) testom, ali su na potvrdnom testiranju dokazana neutralizacijska protutijela na virus Zapadnog Nila koja su dala križnu reakciju s USUV-om. Istraživanje proširenosti USUV-a nastavljeno je tijekom 2012. i 2013. godine kada su neutralizacijska protutijela dokazana i u jednome humanom uzorku seruma asimptomatskog ispitanika s područja Vukovarsko-srijemske županije (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2014.). Tijekom epidemije uzrokovane VZN u razdoblju od 24. srpnja do 7. listopada 2013. godine zabilježeni su prvi klinički slučajevi humane infekcije USUV-om kada su opisana tri slučaja neuroinvazivne bolesti uzrokovane USUV-om. U pitanju su bila tri pacijenta, u dobi od 29, 56 i 61 godinu. Od troje navedenih pacijenata, dvoje starijih su imali i popratne bolesti kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i dijabetes, dok je najmlađa pacijentica bila bez komorbiditeta. Klinički znakovi koje su pacijenti manifestirali su bili glavobolja, vrućica, nugalna rigidnost, tremor ruku i hiperrefleksiju, što se može povezati sa meningitisom i meningoencefalitisom (SANTINI i sur., 2014.). Klinička slika (meningitis i meningoencefalitis) nije se razlikovala od neuroinvazivne infekcije VZN. Ni jedan bolesnik nije putovao izvan mjesta boravka niti je imao anamnestički podatak o cijepljenju protiv krpeljnog encefalitisa (KE), žute groznice i japanskog encefalitisa, što je upućivalo na autohtonu infekciju USUV-om. Oboljele osobe bile su s područja grada Zagreba i Zagrebačke županije (SANTINI i sur., 2014.). Budući da je klinička slika kod ove bolesti izrazito rijetka, a dvoje od troje pacijenata opisanih u ovom slučaju imaju neke druge bolesti u pozadini, može se zaključiti da je prilikom infekcije komorbiditet utječe na patogenost virusa. Uzorci pacijenata su testirani i za unakrižne reakcije sa Denguom, krpeljnim encefalitisom i virusom Zapadnog Nila kako bi se sa sigurnošću isključile križne reakcije što je uobičajeni postupak (SEJVAR, 2008.).

USUV protutijela se generalno u našoj državi dokazuju sporadično, a vrlo često zajedno s dokazom infekcija VZN, vjerojatno uvjetovano sličnim ciklusom i zajedničkim vektorima.

### 3.4. DENGUE GROZNICA

Dengue groznica je arbovirusna zarazna bolest koja se ranije u Europi bilježila isključivo kroz importirane slučajeve. Međutim posljednjih godina bilježe se sporadično autohtoni slučajevi u Europi uključujući i autohtone slučajeve na području RH 2010. Navedeno joj daje obilježja tipične emergentne zarazne bolesti u Europi kao i na našem području, a širenje kompetentnih vektora ukazuje na potencijalnu opasnost od daljnjeg širenja u budućnosti.

#### 3.4.1. ETIOLOGIJA

Uzročnik Dengue groznice je virus iz porodice *Flaviviridae*, rod *Flavivirus*, kao i do sada opisanih krpeljnog encefalitisa, Zapadnog Nila i Usutu virusne infekcije.

Virus Dengue groznice ima 4 serotipa, DENV 1-4, a sva četiri serotipa mogu uzrokovati potpuno različiti klinički spektar bolesti. Infekcija pojedinim serotipom i preboljenje ostavljaju doživotnu imunost, međutim ne postoji križna zaštita za infekciju različitim serotipovima. Još jedna bitna stavka vezana uz serotipove se odnosi na činjenicu da simultana infekcija s više serotipova dovodi to težeg oblika kliničke bolesti (WHITEHORN i FARRAR, 2010.). Virus Dengue groznice je RNA virus. Njegov genom sadrži oko 11.000 nukleotida, koji kodiraju 3 proteina virusne čestice (C, prM i E) te još sedam drugih bjelanjčevina koje su zadužene za replikaciju samog virusa (RODENHUIS-ZYBERT i sur., 2010.).

#### 3.4.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Virus Dengue prenosi nekolicina komaraca roda *Aedes*, najčešće *Aedes aegypti*, rjeđe *Ae. albopictus*. *Ae. Aegypti* osim Dengue virusa prenosi i Zika virus te virus žute groznice. Karakteristika životnog ciklusa ovih komaraca je ta da oni obitavaju na nadmorskoj visini manjoj od 1000 metara, najčešće se hrane danju, a virus prenose samo inficirane ženke komarca. Osim komaraca prethodno navedenih značajni su i *Ae. polynesiensis* i *Ae. scutellaris* (WHITEHORN i sur., 2010.).

*Ae. albopictus* je sekundarni vektor Dengue u Aziji, ali ovaj vektor se proširio po svijetu, uključujući i Europu, najvećim dijelom zbog prometa različitim robom, posebice automobilskim gumama. Kako je ova vrsta komarca izrazito prilagodljiva, pa time može preživjeti i na nižim temperaturama, a osim toga može i hibernirati, naglašen je njegov značaj u prijenosu ove bolesti .

Glavni domaćini virusa su ljudi no mogu biti i drugi primati (WHO, 2018.). Za epizootologiju je značajno da nakon infekcije komarca virusom Dengue on ostaje inficiran cijeli svoj životni vijek. Osim ovog najznačajnijeg i daleko najčešćeg načina prijenosa Dengue groznice, ona se može prenijeti i putem zaražene krvi transfuzijom te transplantacijom organa (WILDER-SMITH, 2009.). Rijetko se uzročnik može prenositi i vertikalno tijekom trudnoće i poroda. Na globalnoj razini virus Dengue groznice je drugi po značaju uzročnik vrućice u ljudi, odmah poslije malarije, kod osoba u kojih je zabilježena povijest putovanja u zemlje trećeg svijeta.

### **3.4.3.PATOGENEZA**

Prilikom hranjenja zaraženog komarca izlučuje se virus putem komarčeve slinice te on ulazi u krv i kožu. U krvi se veže na bijele krvne stanice, ulazi u njih i tamo se replicira. Leukociti prilikom ove invazije proizvode interferon koji je odgovoran za veliku većinu simptoma koji se pojavljuju kao što su hipertermija te teški i jaki bolovi. Nakon prodiranja u kožu, virus se veže za Langerhansove stanice u koži te u njih ulazi endocitozom. Te stanice putuju do regionalnog limfnog čvora. Kod težih oblika infekcije virus može zahvatiti i jetru i koštanu srž, a ako se pojavi u koštanoj srži dovodi do redukcije broja trombocita, što rezultira problemima s koagulacijom te pojave kliničkih znakova povezanih s tim (MARTINA, 2009.).

### **3.4.4.KLINIČKA SLIKA**

Velika većina inficiranih osoba nema klinički manifestnih simptoma ili ako dođe do kliničke slike, ona je nespecifična. Tek u manjem broju slučajeva infekcija dovodi do težih kliničkih oblika. Inkubacija kod Dengue groznice je najčešće od 3 do 14 dana (ECKER i sur., 1999.). Klinički tijek možemo podijeliti na febrilnu, akutnu fazu i fazu oporavka (SIMMONS i sur., 2012.).

Za febrilnu fazu karakteristični su naglo povišenje tjelesne temperature i to preko 40° C, a patognomonična je retrobulbarna bol, osip nalik ospicama te bolovi u zglobovima i mišićima pa otud i naziv kostolomna groznica. Krivulja vrućice je bifazna, tako da se temperatura vraća se u normalu za jedan do dva dana (GOULD i SOLOMON, 2008.). Bolest može iz febrilne faze progredirati u akutni stadij, koji kao i stadij vrućice traje jedan do dva dana. Zbog velike permeabilnosti kapilara dolazi do hidrotoraksa i hidroascitesa, što posljedično smanjuje količinu krvi u krvotoku te uzrokuje šok (denga sindrom šoka). Osim šoka javlja se i denga hemoragijska vrućica, u manje od 5% slučajeva, koja je u slučaju reinfekcija znatno češća (RANJIT i KISSOON, 2010.). U fazi oporavka reapsorbira se tekućina nazad u krvotok. Ovaj stadij najčešće traje oko 2 dana. U ovoj fazi su češći dermatološki simptomi kao što su makulopapularni ili vaskulitični osip ili jaki svrbež (SIMMONS i sur., 2012.).

Izrazito su rijetke komplikacije u vidu poremećaja mijelinizacije kao što su mijelitis i Guillain-Barreov sindrom (VARATHARAJ, 2010.).

### **3.4.5.DIJAGNOSTIKA**

Dijagnoza se postavlja na temelju poznavanja epidemiološke situacije to jest boravka osobe u endemskom području te na temelju kliničke slike. Najkarakterističniji znakovi su izrazito povišena temperatura, najčešće iznad 41° C, osip, najčešće lokaliziran na leđima i sakrumu te pozitivan Rumpel Leede test. Kao i u drugih virusnih bolesti, dijagnoza se može postaviti ili izolacijom samog virusa ili serološki. Izolacija virusa može se načiniti na kulturi stanica, a moguće je i dokazati virusnu nukleinsku kiselinu iz uzorka seruma molekularnim metodama.

Serološki se protutijela dokazuju ELISA testom, međutim zbog unakrižnih reakcija s ostalim flavivirusima koristan je PRNT test.

### 3.4.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Diferencijalno dijagnostički je potrebno isključiti ostale flaviviruse, Chikungunya virus, Zika virusnu infekciju, te Ebolu, mišju groznicu, tifus, žutu groznicu i leptospirozu kao i malariju (MOORE, 2017.).

### 3.4.7. PROFILAKSA

Zaštita protiv Dengue groznice temelji se na mjerama nespecifične profilakse kao što su suzbijanje populacije komaraca mjerama dezinfekcije. Sljedeći način je nošenje duge odjeće radi prevencije uboda komaraca i nanošenje repelenata. Izrazito je bitno uništavati mjesta u kojima se sakupljaju i razmnožavaju komarci (KLIMPEL, 1996.).

Specifična imunoprofilaksa postoji od kraja 2015.godine, a koristi se živo rekombinantno tetravalentno cjepivo pod nazivom Dengvaxia (CYD-TDV). Provođenje imunoprofilakse preporuča u zemljama visokog rizika to jest u endemičnim područjima.

(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> pristupljeno 6.3.2018).

### 3.4.8. POJAVNOST DENGUE GROZNICE U REPUBLICI HRVATSKOJ

U listopadu 2010. godine je evidentiran prvi autohtoni slučaj Dengue groznice u Republici Hrvatskoj. Sumnja na infekciju na području RH postavljena je posljedično oboljenju njemačkog turista kojemu je u Njemačkoj, nakon povratka iz Hrvatske, 30. rujna 2010. bolest potvrđena. Anamnestički podaci su ukazivali da je inficiran tijekom boravka na našem poluotoku Pelješcu. Dana 22. listopada 2010. godine je oboljela pacijentica iz istog mjesta u kojem je boravio Njemačac, sa simptomima koji odgovaraju Dengue groznici, a serološki je potvrđena sumnja te se ovaj slučaj smatra drugim autohtonim slučajem Dengue groznice u Republici Hrvatskoj. Temeljem ova dva evidentirana slučaja provedena su dva odvojena istraživanja prisustva i proširenosti uzročnika. Prvo od njih je uključivalo 14 osoba iz mjesta potvrđenih slučajeva, a rezultati su pokazali da je devet od njih pozitivno ili su imali granične nalaze. Drugo istraživanje je uključivalo serološko testiranje 112 uzoraka seruma kojim je potvrđeno šest pozitivnih seruma. Da bi dokazali prisutnost virusa u vektorima, analiziran je 61 uzorak komaraca s istog područja, od kojih je velika većina (49) identificirana kao *Ae. albopictus*, poznati vektor Dengue groznice. Međutim niti jedan komarac nije bio pozitivan. Protutijela specifična za Dengue virus su pronađena u postotku od 5,4% nasumično izabranih seruma stanovnika s područja Korčule i Pelješca (PEM NOVOSEL i sur., 2015.).

Osim ove autohtone epidemije, sporadični uvezeni slučajevi su povremeno potvrđivani (VILIBIĆ-ČAVLEK, 2012.). U razdoblju od 2011.-2012.godine je provedeno istraživanje na populaciji od 1180 ispitanika gdje su serološki pretraživani uzorci seruma ljudi na protutijela Dengue virusa ELISA metodom. Pozitivni i granični uzorci su dalje pretraživani testom imunofluorescencije. Osim humanih uzoraka seruma skupljani su i komarci sistematično na širem području države u trenutku njihove najveće aktivnosti. Rezultati su pokazali sedam pozitivnih uzoraka serumaljudi od 1180 ispitanih dok je jedan uzorak bio granično pozitivan. U konačnici seroprevalencija je bila, ovisno o regiji, od 0-2,21%. Daleko češći su bili pozitivni rezultati u obalnom južnom dijelu države. Među uzorcima komaraca nije pronađen niti jedan pozitivan metodom RT-PCR (PEM-NOVOSEL i sur., 2015.).

### 3.5. CHIKUNGUNYA GROZNICA

Chikungunya groznica je arbovirusna emergentna zoonoza slučajevi koje su se sporadično bilježili u Europi nakon povratka turista iz endemijskih područja. Međutim posljednjih nekoliko godina na području Europe bilježe se i ograničene epidemije sa dokazanim autohtonim prijenosom uzročnika. S obzirom na promjene ekoloških čimbenika, prvenstveno klimatoloških uz širenje kompetentnih vektora, ova bolest će se zasigurno u bliskoj budućnosti pojaviti i vjerojatno udomaćiti i endemizirati i u Europi. S obzirom na zemljopisni položaj i klimatološke te ekološke značajke izvjesna je mogućnost pojave i širenja ove bolesti i u RH.

#### 3.5.1. ETIOLOGIJA

Chikungunya virus, uzročnik Chikungunya vrućice, pripada porodici *Togaviridae*, rodu *Alphavirus*. Virusna čestica se sastoji od četiri nestrukturna proteina i tri strukturna proteina. Strukturni proteini su kapsida i dva glikoproteina ovojnice E1 i E2 (WEAVER i sur., 2012.). Bolest se endemijski pojavljuje u mnogim dijelovima Azije i Afrike, gdje mu je seroprevalencija izrazito visoka. U Africi se virus održava u silvatičkom ciklusu između primata i šumskih komaraca, dok je u Aziji taj ciklus urbane prirode, a održava se između ljudi i komaraca roda *Aedes spp.* (THIBOUTOT i sur., 2010.).

Virus Chikungunye je RNK virus. Postoje tri velike skupine virusa, ovisno o porijeklu, pa su tako podijeljene na grupu zapadno-afričkih virusa, te središnje-afrički i azijski genotip (CAGLIOTI i sur., 2013.).

Riječ chikungunya je porijeklom riječ iz kimakonde jezika koja znači „biti iskrivljen“ što se odnosi na klinički simptom koji bolesnik zauzima zbog jake bolnosti zglobova (WHO, 2016.).

#### 3.5.2. EPIZOOTIOLOGIJA

U urbanom ciklusu Chikungunya virus se prenosi među ljudima ugrizom komaraca, i to pripadnika roda *Aedes*, od kojih su najčešći vektori vrste *Ae. albopictus* i *Ae. aegypti*.

Za razliku od ostalih arbo-virusa kao što su Denga, Zika, žuta groznica, ljudi kod infekcije Chikungunya virusom nisu krajnji domaćini i bitna su karika u ciklusu prijenosa bolesti inficirajući komarce roda *Aedes*. Upravo zbog ove činjenice, pri pojavi bolesti žarišta i opsežnije epidemije su neminovne. Osim toga, inficiranju većeg broja ljudi pogoduje i činjenica da *Ae. aegypti* prilikom jednog obroka vrlo često grize i nekoliko ljudi (REITER, 2007.).

Drugi česti vektor je *Ae. albopictus*. Njegov značaj se očituje u vrlo dobroj aklimatizaciji na nova područja, za razliku od *Ae. aegypti* koji većinom obitava u tropskim i subtropskim područjima. Prilagodбом na niže temperature *Ae. Albopictus* dolazi do stvaranja novih žarišnih točaka i mogućih epidemija (PAUPY i sur., 2009.).

### 3.5.3. PATOGENEZA

Virus ulazi u kožu tijekom hranjenja inficiranog komarca. Patogeneza Chikungunye nije još u potpunosti razjašnjena, no čini se da virus ima sposobnost umnažanja na mjestu ulaska, odnosno u ljudskim epitelnim i endotelnim stanicama, primarno fibroblastima, ali i makrofagima (ENSERIK, 2007.).

Tijekom umnažanja virus pokazuje značajan stupanj citopatogenosti, a inficirani fibroblasti domaćina proizvode interferon tipa 1 i interferon beta koji su značajni u patogenezi. U akutnoj fazi virus Chikungunye se umnaža i dokazuje u najvećoj količini na mjestima gdje su simptomi i prisutni, posebice su to mišići i zglobovi.

Akutnu fazu infekcije možemo podijeliti na dva stadija. Prvi od njih je virusni stadij koji traje prvih pet do sedam dana a karakteriziran je viremijom (WEAVER i LECUIT, 2015.). Drugi stadij, konvalescentni stadij, traje oko desetak dana, a u ovom stadiju virus se ne može izdvojiti iz krvi (THIBERVILLE i sur., 2013.).

### 3.5.4. KLINIČKA SLIKA

Inkubacija bolesti može biti u rasponu od jednog do dvanaest dana, no najčešće iznosi tri do sedam dana. Bolest može proći i asimptomatski, međutim u većem broju slučajeva se razviju klinički simptomi (SIMON-DJAMEL i sur., 2013.). Klinička slika je akutnog tijeka, najčešće s izrazito visokom temperaturom, bolovima u zglobovima, umorom, probavnim poremećajima i konjuktivitisom (POWERS i LOGUE, 2007.).

Kronični oblik bolesti je opisan, ali pojavljuje se izrazito rijetko.

U akutnom obliku temperatura bude povišena od nekoliko dana do par tjedana, a doseže vrijednost i do 40 ° C. Ponekad može biti i bifazična (SCOTT i sur., 2015.).

Ostali simptomi kao što su izraziti umor, nesanica i glavobolja, potraju i preko sedam dana nakon pojave IgM protutijela u krvi kao posljedica viremije (CHABRA i sur., 2008.).

Nakon pojave temperature pojavljuje se bol u zglobovima, koja nema određeni raspon trajanja, odnosno može trajati tjednima, mjesecima, a u nekim slučajevima i godinama. Bol u zglobovima se pojavljuje u gotovo svim manifestnim kliničkim slučajevima oboljenja, a nerijetko zahvaća i više od jednoga zgloba (SIMON-DJAMEL i sur., 2013.).

Karakteristično je da su zglobovi koji su prethodno oštećeni ili su zahvaćeni nekim drugim oboljenjem kao što je artritis češće zahvaćeni od zdravih zglobova. Također se oboljenje zgloba najčešće dogodi bilateralno, odnosno isti zglob i na jednom i na drugom ekstremitetu (BURT i sur., 2012.).

Osim temperature i bolova u zglobovima pojavljuje se i osip. Osip se pojavljuje otprilike u polovici slučajeva i to dva do pet dana nakon nastupa simptoma, a makroskopski je to najčešće makulopapularni osip. Rjeđi simptomi su od strane probavnoga sustava i to u vidu proljeva, povraćanja, abdominalnih bolova te mučnine (SIMON-DJAMEL i sur., 2013.).

Rijetko se pojavljuju promjene na očima u obliku konjuktivitisa, iridociklitisa, uveitisa i lezija na mrežnici (MAHENDRADAS i sur., 2008.).



Izrazito rijetko se pojavljuju klinički simptomi zbog oštećenja jetre, te neurološki poremećaji. Ako se pojave onda se očituju meningoencefalitisom, flacidnom paralizom, neuropatijama te poremećajima mijelinizacije kao što je Guillain-Barreov sindrom (POWERS i LOGUE, 2007.).

Kronični oblik se pojavljuje značajno rjeđe, a povezan je visokom životnom dobi i prethodnim reumatološkim bolestima (SCHILTE i sur., 2013.).

### **3.5.5. DIJAGNOSTIKA**

Gotovo kao i zasvaku drugu bolest postoje razni načini za dijagnostiku, pa tako prvotnu dijagnostiku temeljimo na epidemiološkoj situaciji i kliničkoj slici u pacijenta. Klinički znakovi koji pobuđuju sumnju na oboljenje su svakako akutni nastup vrućice i bol u zglobovima. Epidemiološki značajna su endemijska područja, međutim isto tako ako je osoba putovala u endemijske krajeve ili krajeve gdje su evidentiran epidemije. Laboratorijski kriteriji su također nespecifični, a uključuju nizak broj limfocita i trombocita. Sigurna dijagnoza se postavlja izolacijom virusa u stadiju viremije ili serološkim testovima.

Virusna RNK se može dokazati RT-PCR-om. Serološki najznačajniji test je ELISA, koja detektira IgM specifična protutijela u serumu. Trenutno ne postoji potpuno specifični test za Chikungunyu, budući da su ELISA-om moguće križne reakcije s drugim uzročnicima pripadnicima kompleksa Semliki šumskog virusa (HALSTEAD, 2009.).

### **3.5.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

Svakako treba isključiti ostale virusne bolesti koje se prenose komarcima kao vektorima, kao što su dengue i malarija te ostale infekcije sa sličnim kliničkim značajkama (MORENS i FAUCI, 2014.).

### **3.5.7. PROFILAKSA**

Profilaksa svakako uključuje nespecifične mjere kao kod svake bolesti koju prenose komarci. Takve mjere su uništavanje staništa komaraca i mjesta njihovog razmnožavanja, čime se smanjuje njihova populacija. Osim ovoga bitni su i repelenti te mjere dezinfekcije, no tu veliku poteškoću radi rezistencija komaraca na ove preparate. Specifična profilaksa još nije registrirana.

### **3.5.8. POJAVNOST CHIKUNGUNYA GROZNICE U REPUBLICI HRVATSKOJ**

U Europskim sredozemnim zemljama tijekom epidemije 2007. godine u Italiji evidentirani su prvi klinički slučajevi oboljenja od Chikungunye (ANGELINI i sur., 2007.), a 2014. godine u Francuskoj je zabilježeno dvanaest slučajeva (GOULD i sur., 2010.).

Što se tiče Republike Hrvatske, protutijela protiv virusa su dokazivana sporadično u osoba koje su putovale u endemična područja. 2011.-2012. godine je provedeno istraživanje koje je pokazalo da je 0,9% stanovnika s područja priobalne Hrvatske serološki pozitivno na virus. Prvi importirani klinički

slučaj Chikungunye zabilježen je 2014. godine kada je 26. ožujka 2014. zaprimljena na odjel zaraznih bolesti stujardesa koja je provela dva mjeseca u Kostarici. Simptome je primijetila netom po povratku 21. ožujka 2014., a manifestirali su se u obliku dugotrajne artralgijske i osipa. Iz anamneze se doznalo da se navedena pacijentica prisjeća ugriza komarca budući da je oko ugriza nastao hematoma i papula. Također, doznajemo da je pet dana nakon ugriza, odnosno prvi dan klinički manifestne bolesti pacijentica osjetila bilateralno simetričnu bol u zglobovima gležnja, koljena, zapešća i lakta. Potom je, treći dan bolesti, nastupila i temperatura od 38.5°C. Peti dan bolesti, kada je i zaprimljena, pojavio se osip sa svrbežom na trupu, a kasnije se proširio i po licu, ekstremitetima, tabanima i dlanovima. Tijekom dva dana osip se povukao, a pacijentica je postala afebrilna međutim artralgijska je ostala tijekom 10 dana. Oboljenje ove pacijentice s obzirom na klinički tijek bolesti, svrstano je u kronični oblik Chikungunye. Iako je ovo bio importirani slučaj bolesti, nije nelogično zaključiti da su velike mogućnosti i za prve autohtone slučajeve Chikungunye, budući da je na našoj obali, a već i u unutrašnjosti, prisutan kompetentan vektor *Ae. albopictus* (LUKŠIĆ i sur., 2017).

### 3.6. ZIKA VIRUSNA INFEKCIJA

Bolest koja je posljednjih godina možda i najviše zaokupljala pažnju stručne, ali i opće javnosti je Zika virusna infekcija. Ova arbovirusna emergentna bolest se na svjetskoj razini proširila na veliko područje, a u Europi za sada nema autohtonih slučajeva. S druge strane bilježena su oboljenja ljudi, uključujući i RH, nakon povratka iz područja u kojima je bolest prisutna. Uz intenzivne epidemiološke i epizootiološke promjene u modrenom svijetu, prije svega globalizaciju i klimatske promjene te širenje kompetentnih vektora, u bliskoj budućnosti je izgledno pojavljivanje i udomaćivanje i ove bolesti u europskim državama, uključujući i RH.

#### 3.6.1. ETIOLOGIJA

Zika virus je arbo virus iz porodice *Flaviviridae*, rod *Flavivirus* (SIROHI i sur., 2016.) Virus ima ovojnicu i ikozaedrnog je oblika (KOSTYUCHENKO i sur., 2016.). Prvi slučaj infekcije ovim virusom potvrđen je u majmuna no nedugo poslije su utvrđeni i prvi humani slučajevi u Africi (DARWISH i sur., 1983.). Prvi importirani slučaj Zika virusa u Europi je potvrđen 2013. godine u Njemačkog državljanina po povratku s putovanja iz Tajlanda (TAPPE i sur., 2014.). Nakon tog slučaja, sve više i više importiranih infekcija je zabilježeno kontinuirano tijekom godina. Zika virus je RNK virus a srodan je s uzročnikom dengue, žute groznice, bolesti Zapadnog Nila, Usutu virusom te virusom japanskog encefalitisa kao i krpeljnog encefalitisa (HAYES, 2009.). Postoje dvije glavne linije, Azijska i Afrička. Afrička se pojavljuje na područje Afrike dok je azijska linija proširena u Aziju, zapadnom dijelu Pacifika, Americi i Zelenortskim otocima (WHO, 2018.). Azijski i Afrički genomi virusa su u potpunosti sekvencionirani (LADNER i sur., 2016.). Filogenetskim analizama se došlo do zaključka da su trenutni epidemijski sojevi nastali rekombinacijom više sojeva Azijskog virusa čime su postali mnogo virulentniji za ljude (YUAN i sur., 2017.).

#### 3.6.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Glavni način prijenosa na ljude je ugrizom inficiranog komarca i to vrsta iz roda *Aedes*. Među njima najčešći vektor je *Aedes aegypti* čije je stanište najčešće vezano uz tropsku klimu, no Zika virus može prenositi i *Aedes albopictus* koji je značajnije prilagodljiv i na druge klimatske uvjete (HAYES, 2009.).

Kao što je već navedeno iste vrste komaraca prenose i Chikungunyu, dengue i bolest Zapadnog Nila premda kod njega imaju značajniju ulogu komarci roda *Culex*. Postoji mogućnost da Ziku prenosi i komarac *C. quinquefasciatus* (ALIOTA i sur., 2016.) no to još nije pouzdano dokazano. Smatra se da su glavni rezervoari ljudi i primati (VOROU, 2016.). Drugi nevektorski načini prijenosa su transplacentarno, seksualnim odnosom, dojenjem te transfuzijom krvi. Postoje neosporni dokazi da je virus u sjemenu i urinu daleko duže prisutan nego u krvi ili slini.

Opisani su i rjeđi načini prijenosa perkutano preko kontaminiranih igala ili preko sluznica prilikom kontakta sa krvlju, tkivom ili drugim kontaminiranim tjelesnim tekućinama (VOROU, 2016.)

Lokalne epidemije najčešće nastanu kada asimptomatski viremični pacijenti unesu virus u područje gdje su prošireni kompetentni vektori, komarci iz roda *Aedes* (BOGOCH i sur., 2016.). Koinfekcije s

drugim virusima su moguće, a najčešće su u pitanju dengue i chikungunya (VILLAMIL-GOMEZ i sur., 2016.).

Zika virus se prenosi u dva jasno odvojena ciklusa, prvi od kojih je silvatični ciklus u kojem sudjeluju primati i šumski komarci, a drugi je urbani ciklus čiji su glavni vektori gradski komarci, a domaćini ljudi (WEAVER, 2016.).

### 3.6.3. PATOGENEZA

Razdoblje inkubacije poslije inokulacije virusa značajno varira te se kreće između 3 i 114 dana (KROW-LUCAL i sur., 2017.). Sama patogeneza infekcije je nejasna, no općenito svi flavivirusi se inicijalno umnožavaju u dendritičnim stanicama blizu mjesta inokulacije i potom se šire u krv i limfne čvorove (BUCKLEY i GOLUD, 1988.). Viremija traje najviše do tjedan dana u ljudi s klinički manifestnom bolesti.

Zika virus je neurotropan virus koji ciljano napada živčane progenitorske stanice, a manjim dijelom i neurone u raznim stadijima zrelosti (COSTELLO i sur., 2016.).

Unatoč oskudnim kliničkim simptomima, infekcija Zika virusom tijekom gestacije je povezana sa smrću fetusa, insuficijencijom placente, slabijim razvitkom fetusa te poremećajima SŽS-a (BRASIL i sur., 2016.). Najveći rizik od mikrocefalije je tijekom infekcije trudnice Zika virusom u prvom tromjesečju i rano u drugom tromjesečju graviditeta (CUEVAS i sur., 2016.). Istraživanja upućuju na to da virus mijenja normalan metabolizam stanice i preživljavanje neuralnih progenitorskih stanica tijekom kritičnog perioda razvoja ploda (MERFELD i sur., 2017.). Uloga placente tijekom infekcije virusom još nije u potpunosti razjašnjena. Na modelima životinja je potvrđeno da koinfekcija s drugim flavivirusima dovodi te težih kliničkih simptoma Zika infekcije (BARDINA i sur., 2017.).

### 3.6.4. KLINIČKA SLIKA

Velika većina Zika virusnih infekcija prolazi asimptomatski, točnije njih oko 80 %. Međutim, kada dođe do pojave kliničke slike ona se manifestira u obliku vrućice, makulopapularnog osipa, konjuktivitisa, artritisa ili artralgijske, mijalgije i umora. U rjeđim slučajevima se može pojaviti retroorbitalna bol, edem ekstremiteta te limfadenopatije (SAMPATHKUMAR i SANCHEZ, 2016.). U područjima gdje Zika virus epidemijски cirkulira, česti su spontani pobačaji te fetalna mikrocefalija (ZE-ZE i sur., 2016.). Neurološki poremećaji koji se pojavljuju prilikom infekcije su meningoencefalitis, mijelitis i Guillan-Barré sindrom (MECHARLES i sur., 2016.). Simptomi koji se pojave su najčešće blagog tijeka i prolaze u razdoblju od dva do sedam dana. Klinička slika vrlo nalikuje kliničkoj slici Dengue groznice (WHO, 2018.). Infekcija trudnice, tijekom prvog tromjesečja trudnoće dovodi do mikrocefalije te oštećenja i malformacije mozga fetusa (RASMUSSEN i sur., 2016.). Osim mikrocefalije čest nalaz u djece postnatalno su i korioretinalni ožiljci (PAULA FREITAS i sur., 2016.). Rjeđe malformacije kod djeteta su *hydrops fetalis*, gdje dolazi do abnormalnog nakupljanja tekućine u fetusu (SARNO i sur., 2016.). Abnormalnosti fetusa dovode do intelektualnih problema, napadaja, problema s vidom i sluhom te hranjenjem, kao i zaostajanja u rastu (BOEUF i sur., 2016.). CT i MR snimanje kongenitalno inficiranih fetusa pokazala su hipoplaziju cerebeluma, ventrikulomegaliju, uvećanu cisternu magnu, odgođenu mijelizaciju, kalcifikacije i kortikalne malformacije (FATIMA VASCO ARAGAO i sur., 2016.).

Infekcija u odraslih ljudi dovodi do Guillan-Barréovog sindroma. Guillan-Barré sindrom je karakteriziran demijelinizacijom neurona odnosno to je akutna upalna demijelinatna polineuropatija, autoimuna bolest perifernog živčanog sustava, najčešće potaknuta akutnim upalnim procesom. Spada u širu skupinu perifernih neuropatija. Bolest je najčešće jako opasna, a izaziva paralizu koja započinje u nogama, a kao prvi simptomi navode se slabost u nogama, potom se širi se na gornje udove i lice i konačno rezultira potpunim gubitkom svakog refleksa i potpunom paralizom cijelog tijela (ANDARY i sur., 2017.).

### **3.6.5. DIJAGNOSTIKA**

Dijagnostika Zika virusne infekcije temeljem kliničke slike je izrazito teška zbog preklapanja s kliničkom slikom uzrokovanom drugim arbovirusima u određenim područjima (BUCKLEY i GOULD, 1988).

Laboratorijski nalazi su također nespecifični pa tako biokemija kao i analiza pune krvi ne daju previše informacija. U nekim slučajevima infekcije bilježene su leukopenija, trombocitopenija i povišene jetrene transaminaze (CARLSON i sur., 2016.).

Dokaz virusne RNK se može načiniti RT-PCR-om u akutno bolesnih pacijenata, no budući da vrijeme viremije može biti vrlo kratko preporuka je da se testiranje RT-PCR-om provede na serumu prikupljenom u razdoblju od jedan do tri dana po nastupu bolesti ili kao druga mogućnost na uzorku sline skupljenom u prvih 3-5 dana bolesti (OSTER i sur., 2016.).

Postoji mogućnost i analize urina i do 14 dana po nastupu bolesti budući da virus preživljava najduže u urinu (OUSSAYEF i sur., 2016.).

Serološka dijagnostika Zike u endemičnim područjima je izrazito zahtjevna zbog križnih reakcija s ostalim flavivirusima, a moguće su i koinfekcije s drugim arbovirusima zbog istih ili sličnih vektora.

Najčešće korištena metoda je ELISA i to dokazivanjem IgG protutijela protiv Zika virusa.

### **3.6.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti široki spektar bolesti među kojima su prvenstveno dengua, leptospiroza, infekcije rikecijama, streptokokima, ospice, parvoviroza, malarija, adenovirusne infekcije, infekcije alfavirusima te još nekolicina drugih bolesti.

### **3.6.7. PROFILAKSA**

Specifična profilaksa je još u fazi istraživanja, no vjeruje se da neće proći još dugo vremena do njenoga izlaska na tržište (COHEN, 2016.).

Nespecifična profilaksa je ista kao za sve arbovirusne infekcije, odnosno temelji se na kontroliranju populacije komaraca kao vektora, upotrebi repelenata i zaštiti dijelova tijela od ugriza komaraca.

Budući da se Zika virus prenosi i seksualnim odnosima, uputno je koristiti zaštitu i ne izlagati se nezaštićenim spolnim odnosima.

### **3.6.8. POJAVNOST ZIKA VIRUSNE INFEKCIJE U REPUBLICI HRVATSKOJ**

Postoje dokazi o većem broju kliničkih slučajeva u osoba koje su nakon putovanja, te po povratku u Europu oboljele od Zika infekcije. Prvi klinički slučaj Zika virusne infekcije u Republici Hrvatskoj je bio importirani slučaj putnika koji se vratio iz Brazila. Inače zdrava dvadesetgodisnjakinja, posjetivši Brazil i Portugal razvila je temperaturu, pruritični osip po trupu i licu, opću slabost, mijalgiju, artralgiiju i edeme po nogama. Simptome je primjetila 14. veljače 2016., a po povratku u Hrvatsku početkom ožujka simptomi su već bili odsutni. Anamnezom saznajemo da je pacijentica primijetila višestruke ubode komaraca po tijelu, unatoč upotrebi repelenata prilikom boravka u Brazilu i Portugalu. Prethodno nije cijepljena protiv flavivirusnih infekcija, žute groznice i krpelnog encefalitisa. Pacijentica je serološki testirana troklatno 32., 64. i 98. dan od pojave prvih kliničkih simptoma ELISA metodom. Da bi se isključile križne reakcije s virusom dengue proveden je i potvrdni PRNT test. Rezultat je bio negativan na dengue groznicu, a potvrđeno pozitivan na Zika virus.

Diferencijalno dijagnostički je bitno isključiti infekciju Chikungunya virusom i dengue groznicu. Za razliku od ove dvije infekcije, temperatura kod Zika infekcije nije visoka nego samo blago povišena, a osip je daleko češći kod Zika virusa nego kod ostale dvije navedene infekcije (WAGGONER i sur., 2016.).

Budući da je vektor ove bolesti *Ae. albopictus*, stalno prisutan u određenim obalnim regijama Hrvatske, ne sumnja se da je potencijalno moguće unošenje virusa te posljedice epidemije.

Stoga, treba kontrolirati populaciju komaraca te pri pojavi simptoma sličnih ostalim flavivirusnim infekcijama, treba uzeti u obzir i moguću infekciju Zika virusom (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2017.).

### 3.7. BOLEST KVRGAVE KOŽE

Za razliku od do sada opisanih emergentnih i re-emergentnih zaraznih bolesti koje su zoonoze i izrazito značajne zbog oboljevanja ljudi, bolest kvrgave kože je bolest isključivo životinja, ali s potencijalno katastrofalnim gospodarskim posljedicama. Upravo izravna prijetnja govedarstvu RH tijekom sezone prijenosa bolesti 2016. godine pokazala je značaj brze reakcije, upoznatosti sa epizootiološkom situacijom te obvezu međunarodne i interdisciplinarnе suradnje pri ovakvim ugrozama. Iako se bolest nije proširila na područje RH, mjere sprječavanja su iziskivale velika financijska sredstva, a potencijalno je bilo ugroženo cjelokupno govedarstvo s potencijalnim gospodarskim posljedicama za cijelu državu. Pojava bolesti kvrgave kože na granice RH još je jednom potvrdila nove epizootiološke i epidemiološke trendove te istaknula obvezu implementacije novog pristupa izazovima pojave emergentnih zaraznih bolesti danas i u budućnosti.

#### 3.7.1. ETIOLOGIJA

Bolest kvrgave kože (BKK) je sistemska akutna do kronična zarazna bolest koja se odlikuje stvaranjem kvrga po koži i perzistentnom vrućicom. BKK je vektorska virusna bolest koju uzrokuje virus bolesti kvrgave kože. Uzročnik je DNK virus koji pripada porodici *Poxviridae*, podporodici *Chopoxvirinaete*, rodu *Capripoxvirus*. Porodici *Poxviridae* osim virusa BKK pripadaju i virusi ovčjih boginja kao i kozjih boginja. Virusna čestica je veličine 170-260 x 300-450 nm. Što se tiče otpornosti virusa, on je izrazito otporan i na kemijske i na fizikalne utjecaje iz okoline, a osjetljiv je na fenol (BARBIĆ i sur., 2017.). Uzročnik može preživjeti preko 30 min na temperaturi od 65 stupnjeva.

Bolest kvrgave kože se endemski pojavljuje u većini Afričkih zemalja. No virus se proširio po većini zemalja jugoistočne Europe, Balkanu, Kavkazu, Rusiji, Kazahstanu i Bliskom Istoku. U Europi se bolest pojavljuje prvi puta 2015. godine na području Grčke.

#### 3.7.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Morbiditet je između 10 i 20 %, dok je mortalitet nizak i iznosi od 1-5%, a najčešće je povezan sa sekundarnim bakterijskim infekcijama.

Bolest kvrgave kože je jedna od bolesti koja je izrazito specifična za domaćina i uzrokuje oboljenje samo u goveda (*Bos indicus* i *B. taurus*) te vodenih bizona (*Bubalus bubalus*). Dispoziciju za infekciju imaju i Oryx gazela, Springbok antilopa i zebu goveda. Bolest nema zoonotski potencijal. Izvor infekcije su bolesne životinje, njihova koža, promjene na koži u vidu kožnih lezija i krasta. Sekreti i ekskreti bolesnih životinja kao što su slina, iscjedak iz oka i nosa, mlijeko te sperma također predstavljaju izvor infekcije.

Latentna infekcija moguća je i u ovaca i koza koje mogu biti kliconoše, a smatra se da divlje životinje (afrički bivol) također mogu biti rezervoari infekcije.

Glavni način prijenosa bolesti su atropodi, odnosno prijenos putem hematofagnih insekata, no uzročnik nema specifičnog vektora, već bolest kao takvu prenose razne vrste komaraca kao što su *Culex*

*mirificens* i *Aedes natronius*. Osim komaraca vektori su također i neke vrste muha (*Stomoxys calcitrans* i *Biomyia fasciata*). Određenu ulogu u prijenosu bolesti imaju i mužjaci krpelja vrsta *Rhipicephalus appndiculatus* i *Amblyomma hebraeum*. Raznovrsnost vektora koji prenose bolest vjerojatno proizlazi iz činjenice da na određenom području prevladava određeni vektor čiji se način prehranetakođer razlikuje od vrste do vrste. Vektori virus prenose mehanički no zbog nedovoljnih spoznaja o ovoj bolesti ne može se isključiti i biološki način prijenosa.

Direktnim kontaktom je moguć prijenos bolesti, no on igra značajno manju ulogu od ostalih. Osim navedenog načina prijenos bolesti je moguć i jatrogeno prilikom umjetnoga osjemenjivanja te kontaminiranom hranom i vodom. Inficirani bikovi izlučuju virus sjemenom, međutim ovaj način prijenosa nije potvrđen.

Iz činjenice da je to vektorska bolest proizlazi i svojstveno sezonsko pojavljivanje bolesti izravno povezano sa aktivnosti vektora kao i njihovom brojnijom populacijom u toplije doba godine (TAGELDIN i sur., 2014.).

### **3.7.3. PATOGENEZA**

Prilikom ulaska virusa u krv, s mjesta inokulacije se širi i dolazi do sistemske viremije koja je popraćena febrilnom reakcijom. Umnažanje uzročnika u koži se događa istovremeno s razvojem tipičnih upalnih čvorića. U eksperimentalnim uvjetima, prilikom intradermalne aplikacije virusa, lokalne lezije se mogu razviti i bez viremije i generalizacije infekcije (BABIUK i sur., 2008.).

### **3.7.4. KLINIČKA SLIKA**

Dobna dispozicija nije izražena. U manjem broju slučajeva infekcija može biti supklinička premda životinja izlučuje virus, a prisutna je i viremija. Klinički manifestna bolest se može očitovati s blagim poremećajem općeg stanja i naglim padom mliječnosti ili kao teži oblik bolesti sa smrtnim ishodom.

Inkubacija bolesti značajno varira te može iznositi od četiri do 28 dana, a najčešće traje šest do devet dana. Najčešći početni klinički znakovi su povišenje tjelesne temperature, nagli pad mliječnosti, pojačano slinjenje te iscjedak iz nosa i očiju. Uz navedeno može doći i do značajnog povećanja limfnih čvorova od 4 do 10 puta.

U tipičnom razvoju kliničke slike, 48 do 72 sata nakon zabilježenog porasta temperature, opažaju se čvorići na koži ili u potkožju koji variraju veličinom od 1 do 5 cm. Ovi čvorići mogu biti malobrojni i lokalizirani ili generalizirani po cijeloj životinji. Najčešće su lokalizirani na koži vrata, leđa, prsa, bedara, perineuma i ekstremiteta. U teškim kliničkim oblicima mogu se pojavljivati i na sluznicama i organima. Čvorići mogu spontano prolaziti ili dolazi do ulceracije te na koži nastaju čirevi koji su podložni sekundarnim bakterijskim infekcijama. U sadržaju čvorića nalazi se veća količinu uzročnika što omogućuje širenje izravnim i neizravnim dodirrom. Veći čvorići mogu fibrozirati te ostaju vidljivi tijekom nekoliko mjeseci. Gravidne životinje mogu pobačiti (BEARD, 2016.).



### **3.7.5. DIJAGNOSTIKA**

Prije postavljanja dijagnoze potrebno je pomno proučiti epizootiološku situaciju te detaljno pregledati životinju i ustanoviti kliničku sliku. Da bi se potvrdila dijagnoza potrebno je objektivno dokazati uzročnika ili protutijela protiv virusa kvrgave kože. Objektivno je to moguće učiniti svakako s molekularnim i serološkim metodama. Dijagnostički uzorci koji se uzimaju od klinički manifestne životinje su puna krv, uzorci kožnih promjena te obrisci sluznica oboljele životinje, dok je u slučaju asimptomatskih životinja na pretrage poželjno dostaviti uzorke pune krvi.

Serološki se bolest dokazuje virus neutralizacijskim testom, indirektnom imunofluorescencijom, Western blotom i ELISA-om. ELISA za dokaz antigena, odnosno protutijela, čija je prednost brza izvedba i mogućnost pretraživanja velikog broja uzoraka u kratkom vremenu, ima kao metoda veliki nedostatak jer nije dovoljno specifična i osjetljiva za rutinsku dijagnostiku ove bolesti.

Zlatni standard je virus neutralizacijski test, no najbolju specifičnost i osjetljivost ima Western blott metoda koja je s druge strane izrazito skupa za masovnu primjenu. Izdvajanje virusa je moguće kao i identifikacija virusa molekularnom metodom RT-PCR.

Nakon što je Republika Hrvatska uvela obveznu imunoprofilaksu bilo je neophodno razlikovati cjepni od terenskih sojeva virusa BKK pa se pritom koristi klasična lančana reakcija polimerazom (PCR) na gen GPCR, odnosno ugnježdjena lančana reakcija polimerazom na EEV gen. Produkt dobiven PCR-om na GPCR gen potrebno je dodatno sekvencirati kako bi pouzdano mogli razlučiti cjepni od terenskog soja virusa temeljem razlika u slijedu nukleotida. Kod produkta EEV gena razlikovanje cjepnog od terenskog soja radi se korištenjem restrikcijskog enzima.

### **3.7.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi niz drugih oboljenja. Pseudo-LSD za razliku od BKK ima blagi klinički tijek, a noduli su plosnati sa središnjom depresijom, te je zahvaćen samo epidermis. Demodikoza se manifestira pustulama sa popratnom hiperkeratozom kože te krastama. Goveđa leukoza se očituje tumorskim tvorbama različite veličine. Urtikarija kao posljedica alergijske reakcije nije popraćena općim infekcijskim sindromom što se obavezno pojavljuje kod BKK-a. U obzir dolaze još dermatofiloza, tuberkuloza te ugrizi insekata, posebice ako je životinja alergična na njih. Osim navedenih bolesti mogu se razmotriti i herpetični mamilitis, papularni stomatitis, dermatofitoza, fotosenzibilizacija te parazitske invazije kože. (MORRIS, 1931.).

### **3.7.7. PROFILAKSA**

Preboljenjem bolesti životinja razvije imunost koja traje nekoliko mjeseci kad je refrakтерна na reinfekciju.

Nespecifična profilaksa se temelji na mjerama karantene za uvezene životinje iz zemalja gdje se bolest pojavljuje. U zaraženim stadima treba izolirati i neškodljivo ukloniti inficirane životinje te redovito provoditi mjere dezinfekcije i dezinsekcije životinja, prostorija i prometnih sredstava.

Najbolja profilaktička mjera je cijepljenje. Ono se obavlja homolognim atenuiranim cjepivima (soj Neethling virusa).

Pojavom bolesti uz granice Republike Hrvatske 2016. godine je odlučeno provesti cijepljenje svih životinja. Ista mjera se primjenjivala i tijekom 2017. godine. Sva goveda na području Republike Hrvatske, odlukom Ministarstva poljoprivrede zbog suočavanja s neposrednom ugrozom, morala su biti cijepljena protiv bolesti kvrgave kože, prema uputi proizvođača cjepiva, u razdoblju 1. svibnja do 31. srpnja 2017. godine. Telad koja potječe od majki koje su cijepljene 28 i više dana prije teljenja, smatrala se imunima do dobi od 4 mjeseca, nakon koje dobi se morala cijepiti. Telad koja potječu od majki koje su cijepljene manje od 28 dana prije teljenja, morala su biti cijepljena u dobi od 15 do 21 dana nakon teljenja. Cijepljena telad mogla se stavljati u promet ako je od cijepljenja prošlo najmanje 28 dana. Sva goveda koja su se dopremala iz drugih zemalja članica EU, odnosno uvezena iz trećih zemalja, a nisu cijepljena tijekom ili prije akcije cijepljenja, morala su biti cijepljena u roku od 15 do 60 dana od dana ulaska u Republiku Hrvatsku, ovisno o mogućnostima cijepljenja s obzirom na opće zdravstveno stanje. Troškove provođenja mjera podmirivalo se iz državnog proračuna osim u slučaju uvoza iz drugih zemalja gdje je troškove podmirivao vlasnik životinje. Godišnje booster cijepljenje je bilo obavezno. Smatralo se da imunitet nastaje 10 dana po cijepljenju i da su životinje u potpunosti zaštićene nakon 3 tjedna (BEN-GERA i sur., 2015).

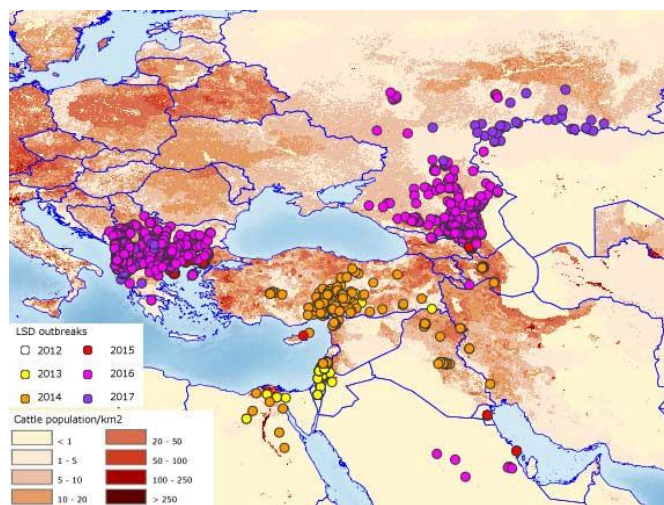
S obzirom na povoljniju epizootiološku situaciju i značajne troškove cijepljenja svih goveda, kao i određena ograničenja u prometu, 2018. godine se prestalo s cijepljenjem goveda protiv BKK na području RH.

### **3.7.8. PRIJETNJA EPIZOOTIJE BOLESTI KVRGAVE KOŽE REPUBLICI HRVATSKOJ**

Tijekom 2016. godine došlo je do izrazito brzoga širenja bolesti kvrgave kože po teritoriju država jugoistočne Europe. Točnije te iste godine pojava bolesti i širenje bilježeno je redom u Grčkoj, Bugarskoj, Makedoniji, Srbiji, Albaniji te Crnoj Gori.

Ova izrazita ekspanzija je dovela do situacije da do tada postojeće preventivne mjere (pokušaji suzbijanja bolesti neškodljivim uklanjanjem cijelih uzgoja u kojima se pojavila bolest i/ili provođenjem parcijalnog cijepljenja životinja u zaraženom, odnosno ugroženom području) nisu bile dostatne te su se sve do tad moguće snage preusmjerile na provođenje preventivnog programa cijepljenja cjelokupne populacije goveda na području RH. Republika Hrvatska je dobila ovim činom status zemlje slobodne od bolesti kvrgave kože s provedenom mjerom cijepljenja. Kao što je već navedeno koriste se homologna atenuirana cjepiva, no s obzirom na narav i vrstu ovog cjepiva neizostavne su i neželjene reakcije koje se najčešće iskazuju u vidu pada mliječnosti, cjepne bolesti i prodora imuniteta.

Razlog neuspješnosti nadzora i suzbijanja bolesti primjenom mjera opće profilakse je što se radi o vektorskoj bolesti s raznim vrstama vektora, s različitim životnim ciklusima, koji nisu u potpunosti razjašnjeni kao ni mogući drugi načini prijenosa ove bolesti. Zbog ovih svih razloga jedina pouzdana preventivna mjera u slučaju neposredne opasnosti je bila imunoprofilaksa, premda kao takva ima i nuspojave. S gospodarskog aspekta zaključeno je da je uvažavajući i negativne strane, u slučaju neposredne opasnosti od širenja bolesti imunoprofilaksa zasigurno donosi veću korist od gubitaka putem smanjene mliječnosti pa i uginuća manjeg broja životinja (BARBIĆ i sur., 2017.).



**Slika 5.**Širenje bolesti kvrgave kože

(izvor: [http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/news\\_201017b.htm](http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/news_201017b.htm))

#### 4. ZAKLJUČCI

Pojava emergentnih i re-emergentnih zaraznih bolesti je u porastu na svjetskoj razini posljednjih desetljeća s izrazitim porastom posljednjih nekoliko godina.

Ovaj svjetski trend uvjetovan je čimbenicima emergencije od kojih su najznačajniji izravni utjecaji ljudi i promjene u modernom načinu života, promjena klime i ostalih ekoloških čimbenika te izmjena samih uzročnika bolesti.

Najčešće je bilježena pojava novih, emergentnih, ali i re-emergentnih zaraznih bolesti, koje se prenose vektorima od kojih su najčešće one virusne etiologije.

Navedeni trend nije zaobišao niti Republiku Hrvatsku u kojoj su od 2010. godine u ljudi zabilježene pojava i autohtoni slučajevi dengue groznice, usutu virusne infekcije, pojava i udomaćivanje bolesti Zapadnog Nila te importirani slučajevi chikungunya groznice i zika virusne infekcije.

Uz nabrojane zoonoze isti trend prati i bolesti životinja pa se uz ranije proširenu bolest plavog jezika 2016. godine bolest kvrgave kože proširila do naših granica, a izvjesno je pojavljivanje afričke svinjske kuge u bliskoj budućnosti.

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

## 5.SAŽETAK

### PREGLED EMERGENTNIH TRANSMISIVNIH ZARAZNIH BOLESTI NA PODRUČJU REPUBLIKE HRVATSKE U RAZDOBLJU OD 2010.-2017.

U posljednjih nekoliko godina na području Republike Hrvatske prvi put se bilježi pojava većeg broja zaraznih bolesti životinja i ljudi koje su se dosada pojavljivale u drugim dijelovima svijeta. Ovaj trend je dodatno naglašen u posljednjih sedam godina, od pojave prvih autohtonih slučajeva Dengue groznice 2010. godine, do širenja Bolesti kvrgave kože uz naše granice. Ovakav trend je zasigurno uvjetovan stvaranjem novih epizootioloških i epidemioloških uvjeta na našim prostorima. U ovom radu su prikazani poznati čimbenici emergencije zaraznih bolesti modernoga doba, njihova podjela te su dodatno pojašnjeni i razrađeni. Napose, kronološki su prikazane zarazne bolesti, za sada najvažnije emergentne bolesti koje se javljaju na našem području, opisane kliničke slike istih, dijagnostički postupci, etiologija, profilaksa te neke bolesti koje nam prijete u budućnosti. Prikazane su najvažnije arbovirusne infekcije kao što su krpeljni encefalitis, bolest Zapadnog Nila, Dengue infekcija, Usutu virusna infekcija, Chikungunya, te Zika virusna infekcija koja je potencijalna opasnost. Dodatno, prikazana je i Bolest kvrgave kože, koja nije zoonoza, no vrlo je značajna bolest životinja.

**Ključne riječi:** Republika Hrvatska, životinje, ljudi, arbovirusne infekcije, zoonoze

## **6.SUMMARY**

### **AN OVERVIEW OF EMERGING TRANSMISSIBLE INFECTIOUS DISEASES IN THE REPUBLIC OF CROATIA AREA IN THE PERIOD FROM 2010 TO 2017.**

In the last few years, in the Croatia area was recorded much larger occurrence of infectious diseases in human and animal population, which emerged in other parts of the world by then. This on going trend was additionally emphasized in the last seven years, from the appearance of the first autochthonous cases of Dengue fever infection in the 2010.,until the spread of the lumpy skin disease along our borders. This trend is surely conditioned by the formation of the new epizootiological and epidemiological conditions in our area. In this paper are displayed factors of emergence of the infectious diseases of modern age, their division, these are further clarified and elaborated. Especially , the infectious diseases are chronologically displayed, so far the most important ones on our area, their clinical features, etiology, prophylaxis, and some diseases which are a future threat. The most important arboviral infections are displayed such as tick born encephalitis, West Nile virus, Dengue infection, Usutu virus, Chikungunya, and Zika viral infection which is a potential threat. Additionally, lumpy skin disease is also shown, not as a typical zoonosis, but as a significant animal disease.

**Key words :** Croatia, animals, humans, arboviral infections, zoonoses

## 7. LITERATURA

- ACHAZI , K., A. NITSCHKE, P. PATEL, A. RADONIĆ, O. DONOSO MANTKE, M. NIEDRIG (2011): Detection and differentiation of tick-borne encephalitis virus subtypes by a reverse transcription quantitative real-time PCR and pyrosequencing. *J. Virol. Methods.*, 34-39.
- ALERAJ, B. (2010): Infectious diseases in Croatia in 2009. *Infektološki glasnik* 30, 167–175.
- ALIOTA, M.T., S.A. PEINADO, J.E. OSORIO, L.C. BARTHOLOMAY (2016): *Culex pipiens* and *Aedes triseriatus* mosquito susceptibility to Zika virus. *Emerg. Infect. Dis.* Vol. 10, 1857-1859.
- ANDARY M.T., J.L. OLESZEK, K. MAURELUS, R.Y. WHITE-MCCRIMMON (2017): What is the incidence of Guillain-Barre syndrome (GBS) in the US? <https://emedicine.medscape.com/article/315632-overview/pristupljeno> 13.3.2018
- ANDERSON J., J.J. RAHAL (2002): Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg .Infect. Dis.* 2002 Vol.1,107-108.
- ANDERSON J.F., A.J.MAIN, K. DELROUX, E. FIKRIG (2008): Extrinsic Incubation Periods for Horizontal and Vertical Transmission of West Nile Virus by *Culex pipiens pipiens* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology* 45,445-451.
- ANGELINI P., M. TAMBA, A.C. FINARELLI, R. BELLINI, A. ALBIERI, P. BONILAURI, F. CAVRINI, M. DOTTORI, P. GAIBANI, E. MARTINI, A. MATTIVI, A.M. PIERRO, G. RUGNA, V. SAMBRI, G. SQUINTANI, P. MACINI (2010): West Nile virus circulation in Emilia-Romagna, Italy: the integrated surveillance system 2009 *Euro. Surveill.* Vol. 16, 67-73.
- ANGELINI R., A.C. FINARELLI, P. ANGELINI, C. PO, K. PETROPULACOS, P. MACINI, C. FIORENTINI, C. FORTUNA, G. VENTURI, R. ROMI, G. MAJORI, L. NICOLETTI, G. REZZA, A. CASSONE (2007): An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Eur. Surveill.* Vol.12, E070906.1.
- ASHRAF U., J. YE, X. RUAN, S. WAN, B. ZHU, S. CAO (2015): Usutu virus: an emerging flavivirus in Europe. *Viruses* Vol.1, 219-238.
- BABIUK S., T.R. BOWDEN, D.B. BOYLE, D.B. WALLACE, R.P. KITCHING (2008): Capripoxviruses: an emerging world wide threat to sheep, goats and cattle. *Transbound. Emerg. Dis.* 55, 263-272.
- BAGNARELLI P., K. MARINELLI, D. TROTTA, A. MONACHETTI, M. TAVIO, R. DEL GOBBO, M. CAPOBIANCHI, L. NICOLETTI, F. MAGURANO, P. VERALDO (2011): Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011/2011. *Euro Surveill.*27,16-43.
- BAKHVALOVA V. (2009): Vertical transmission of tick-borne encephalitis virus between generations of adapted reservoir small rodents. *Virus Res.*, 140-172.
- BAKONYI T., H. LUSSY, H. WEISSENBOCK, A. HORNYAK, N. NOWOTNY (2005): In vitro host-cell susceptibility to Usutu virus. *Emerg. Infect. Dis.* Vol. 2, 298–301.

BAKONYI T., Z. HUBALEK, I. RODOLFI, N. NOWOTNY (2005): Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis.* Vol 2, 225-231.

BALOGH Z., L. EGYED, E. FERENCZI, E. BAN, K.N. SZOMOR, M. TAKACS, G. BERENCSI (2012): Experimental infection of goats with tick-borne encephalitis virus and the possibilities to prevent virus transmission by raw goat milk. *Intervirology.* Intervirology 55, 194-200.

BARBIĆ LJ., E. LISTEŠ, S. KATIĆ, V. STEVANOVIĆ, J. MADIĆ, V. STAREŠINA, A. LABROVIĆ, A. DI GENNARO, G. SAVINI (2012): Spreading of West Nile virus infection in Croatia. *Vet. Microbiol.* Vol. 3-4, 504-508.

BARBIĆ LJ., T. BEDEKOVIĆ, LJ. MALTAR (2017): Bolest kvrgave kože – trenutni izazov i pouke za budućnost. *Zbornik 6. hrvatskog veterinarskog kongresa*, 26.-26. 10. 2016., Opatija, Hrvatska, 11-22.

BARBIĆ LJ., T. VILIBIĆ-ČAVLEK, E. LISTEŠ, V. STEVANOVIĆ, I. GJENERO-MARGAN, S. LJUBIN-STERNAK, I. PEM-NOVOSEL, I. LISTEŠ, G. MLINARIĆ-GALNOVIĆ, A. DI GENNARO, G. SAVINI (2013): Demonstration of Usutu virus antibodies in horses, Croatia. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, Vol. 10, 772-774.

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.

BARBIĆ, LJ., V. STEVANOVIĆ, S. KOVAČ, T. TOŠIĆ, S. HAĐINA, T. VILIBIĆ-ČAVLEK, A. BABIĆ-ERCEG, A. KOSTELIĆ, J. MADIĆ (2014): Značaj praćenja krpeljnog encefalitisa u životinja za javno zdravstvo. Emergentni i re-emergentni flavivirusi - zajednički izazov i odgovornost humane i veterinarske medicine: Program i zbornik radova. 25.10.2014. Zagreb, Hrvatska, 55-61.

BARDINA S.V., P. BUNDUC, S. TRIPATHI, J. DUEHR, J.J. FRERE, J.A. BROWN, R. NACHBAGAUER, G.A. FOSTER, D. KRYSZTOF, D. TORTORELLA, S.L. STRAMER, A. GARCIA-SASTRE, F. KRAMMER, J.K. LIM (2017): Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting ant flavivirus immunity. *Science*, Vol. 356, 175-180.

BARRET P., S. PLOTKIN, H. EHRLICH (2008): Tick-borne encephalitis virus vaccines. *Vaccines*, 773–788.

BEARD P.M. (2016): Lumpy skin disease: a direct threat to Europe. *Vet. Rec.* 178, 557-558.

BEASLEY D.W., C.T. DAVIS, M. WHITEMAN, B. GRANWEHR, R.M.KINNEY, A.D. BARRET (2004): Molecular determinants of virulence of West Nile virus in North America. *Arch. Virol. Suppl.* 18, 35-41.

BEN-GERA J., E. KLEMENT, E. KHINICH, Y. STRAM, N.Y.SHPIGEL (2015): Comparison of the efficacy of Neethling lumpy skin disease virus and x10RM65 sheep-pox live attenuated vaccines for the prevention of lumpy skin disease – The results of a randomized controlled field study. *Vaccine*, 33, 4837-4842.

BERNER Y.N., R. LANG, M.Y. CHOWERS (2002): Outcome of West Nile fever in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, Vol 11, 1844-1846.

BOEUF P., H.E. DRUMMER, J.S. RICHARDS, M.J.L. SCOULLAR, J.G. BEESON (2016): The global threat of Zika virus to pregnancy: epidemiology, clinical perspectives, mechanisms, and impact. *BMC Medicine*, Vol. 14, 1-9.



BOGOCH I.I., OJ. BRADY, M.U. KRAMER, M. GERMAN, M. CREATORE, M.A. KULKARNI, J.S. BROWSTEIN, S.R. MEKARU, S.I. HAY, E. GROOT, A. WATTS, K. KHAN (2016): Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet*. Vol. 387, 335–336.

BONDRE V.P., R.S. JADI, A.C. MISHRA, P.N. YERGOLAR, V.A. ARANKALLE (2007): West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J Gen Virol*. 88, 875–884.

BRASIL P., JP. PEREIRA, ME. MOREIRA, RM. RIBERIO NOGUEIRA, L. DAMASCENO, M. WAKIMOTO, RS. RABELLO, SG. VALDERRAMOS, UA. HALAI, TS. SALLES, AA. ZIN, D. HOROVITZ, P. DALTRO, M. BOECHAT, C. RAJA GABAGLIA, P. CERVALHO DE SEGUEIRA, JH. PILOTTO, R. MEDIALDEA-CARRERA, D. COTRIM DA CUNHA, LM. ABREU DE CARVALHO, M. PONE, A. MACHADO SIGUEIRA, GA. CALVET, AE. RODRIGUES BAIÃO, ES. NEVES, PR. NASSAR DE CARVALHO, RH. HASUE, PB. MARSCHIK, C. EINSPIELER, C. JANZEN, JD. CHERRY, AM. BISPO DE FILIPPIS, K. NIELSEN-SAINES (2016): Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N. Engl. J. Med*. Vol. 375, 2321-2334.

BRUGGER K., F. RUBEL (2009): Simulation of climate-change scenarios to explain Usutu-virus dynamics in Austria. *Prev. Vet. Med.*, Vol. 1, 24-31.

BUCKLEY A., E.A. GOULD (1988): Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. *J. Gen. Virol*. 69, 1913-1920.

BURT F.J., M.S. ROLPH, N.E. RULLI, S. MAHALINGAM, M.T. HEISE (2012): Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. Vol. 18, 662-71.

BUSQUETS N., A. ALBA, A. ALLEPUZ, C. ARANDA, J.I. NUNEZ (2008): Usutu virus sequences in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae), Spain. *Emerg. Infect. Dis*. Vol. 5, 861–863.

CAGLIOTI C., E. LALLE, C. CASTILLETI, F. CARLETTI, M.R. CAPOBIANCHI, L. BORDI (2013): Chikungunya virus infection: an overview. *The new microbiologica*, Vol. 36, 211-227.

CAINI S., K. SZOMOR, E. FERENCZI, J. HORVATH (2012): Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary. *Euro Surveill.*, 17-31.

CALISHER C.H., E.A. GOULD (2003): Taxonomy of the virus family Flaviviridae. *Adv. Virus Res*. Vol. 59, 1-19.

CARLSON C.J., E.R. DOUGHERTY, W. GETZ (2016): An ecological assessment of the pandemic threat of Zika virus. *PLoS Negl. Trop. Dis*. Vol. 10, e0004968.

CARSON P.J., P. KONEWKO, K.S. WOLD, P. MARIANI, S. GOLI, P. BERGLOFF, R.D. CROSBY (2006): Long-term clinical and neurophysiological outcomes of West Nile virus infection. *Clin. Infect. Dis*. Vol 6, 723-730.

CAVRINI F., P. GAIBANI, G. LONGO, A.M. PIERRO, G. ROSSINI, P. BONILAURI, G.E. GERUNDA, F. DI BENEDETTO, A. PASETTO, M. GIRARDIS, M. DOTTORI, M.P. LANDINI, V. SAMBRI (2009): Usutu virus infection in a patient who underwent orthotopic liver transplantation, Italy, August-September 2009. *Euro. Surveill.*, Vol. 14, pii=19448.

CECCALDI P.E., M. LUCAS, P. DESPRES (2004): New insights on the neuropathogenicity of West Nile virus. *FEMS Microbiol Lett.*, Vol 233, 1-6.

- CHABRA M., V. MITTAL, D. BHATTACHARYA, U.V.S. RANA, S. LAL (2008): Chikungunya fever: a re-emerging viral infection. *Indian J. med microbiology.*, Vol 26, 5-12.
- CHEVALIER V., M. PEPIN, L. PLEE, R. LANCELOT (2010): Rift Valley fever - a threat for Europe? *Euro. Surveill.*, Vol. 15. 19506.
- CHVALA S., J. KOLODZIEJEK, N. NOWOTNY, H. WEISSENBOCK (2004): Pathology and viral distribution in fatal Usutu virus infections of birds from the 2001 and 2002 outbreaks in Austria. *J. Comp. Pathol.* Vol. 2-3, 176-185.
- COHEN J. (2016): The race for a Zika vaccine is on. *Science.* Vol. 351, 543-544.
- COSTELLO A., T. DUA, P. DURAN, M. GULMEZOGLU, O.T. OLADAPO, W. PEREA, J. PIRES, P. RAMON-PARDO, N. ROLLINS, S. SAXENA (2016): Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull. World Health Organ.*, Vol. 94, 405-480.
- CUEVAS E.L., V.T. TONG, N. ROZO, D. VALENCIA, O. PACHECO, S.M. GILBOA, M. MERCHADO, C.M. RENGUIST, M. GONZALEZ, E.C. AILES, C. DUARTE, V. GODOSHIAN, C.L. SANCKEN, A.M. TURCA, D.L. CALLES, M. AYALA, P. MORGAN, E.N. PEREZ, H.Q. BONILLA, R.C. GOMEZ, A.C. ESTUPINAN, M.L. GUNTURIZ, D. MEANEY-DELMAN, D.J. JAMIESON, M.A. HONEIN, M.L. MARTINEZ (2016): Preliminary report of microcephaly potentially associated with Zika virus infection during pregnancy - Colombia, January-November 2016. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* Vol. 65, 1409-1413.
- CVETNIĆ Ž. (2013): Bakterijske i gljivične zoonoze. *Medicinska naklada* 28-45.
- DANIELOVA V. (2002): Potential significance of transovarial transmission in the circulation of tick-borne encephalitis virus. *Folia Parasitol (Praha)*, 319-323.
- DARWISH M.A., H. HOOGSTRAAL, T.J. ROBERTS, I.P. OMAR (1983): A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* Vol. 77, 442-445.
- DE FATIMA VASCO ARAGAO M., V. VAN DER LINDEN, AM. BRAINER-LIMA, RR. COELI, MA. ROCHA, P. SOBRAL DA SILVA, M. DURCE COSTA GOMES DE CARVALHO, A. VAN DER LINDEN, A. CESARIO DE HOLANDA, MM. VALENCA (2016): Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*, Vol. 353, i1901.
- DE FILETTE M., S. ULBERT, M.S. DIAMOND, N.N. SANDERS (2012): Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. *Vet Res.*, Vol 1, 16-43.
- DE PAULA FREITAS B., J. DE OLIVIERA DIAS, J. PRAZERES, G.A. SACRAMENTO, A.L. KO, M. MAIA, R. BELFORT (2016): Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.*, Vol. 134, 529-535.
- DUMPIS U., D. CROOK, J. OKSI (1999): Tick-borne encephalitis. *Clin. Infect. Dis.*, 882-890.
- DŽELALIJA B., A. MEDIĆ, I. PEM-NOVOSEL, S. SABLJIĆ (2015): Zoonoze u Republici Hrvatskoj. *Infektološki glasnik.* Vol. 35, 45-51.

- DŽELALIJA B., M. PETROVEC, T. AVŠIĆ-ŽUPANC (2003): Meningoencefalitis u bolesnika s mediteranskom pjegavom groznicom. *Infektol. Glasn.*, Vol.22, 93-95.
- ECKER M., S. ALLISON, T. MEIXNER, F. HEINZ (1999): Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol.* 80, 179-85.
- ENSERIK M. (2007): Epidemiology: tropical disease follows mosquitoes to Europe. *Science*, Vol. 317, 1485- 5844.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015): Scientific Opinion on the public health risks related to the consumption of raw drinking milk. *EFSA Journal*, 13, 3900-3940.
- FEVRE E.M., B.M. BRONSVOORT, K.A. HAMILTON, S. CLEVELAND (2006): Animal movements and spread of infectious diseases. *Trends. Microbio.* Vol. 14, 125-131.
- GARIGLIANY M.M., D. MARLIER, K. TENNER-RACZ, M. EIDEN, D. CASSART, F. GANDAR, M. BEER, J. SCHMIDT-CHANASIT, D. DESMECHT (2014): Detection of Usutu virus in a bullfinch (*Pyrrhula pyrrhula*) and a great spotted woodpecker (*Dendrocopos major*) in north-west Europe. *Vet. J.*, Vol. 1, 191-193.
- GELPI E., M. PREUSSER, F. GARZULY, H.HOLZMANN, F. HEINZ, H. BUDKA (2005): Visualization of Central European tick-borne encephalitis in fatal human cases. *Neuropathol. Exp Neurol.* 64-506.
- GOULD E.A., P. GALLIAN, X. DE LAMBALLERIE, R.N. CHARREL (2010): First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clin. Microbiol. Infect.* Vol. 16, 1702–1704.
- GOULD E.A., S. HIGGS (2009): Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* Vol. 103, 109-121.
- GOULD E.A., T. SOLOMON (2008): Pathogenic flaviviruses. *Lancet.* Vol. 371, 500-509.
- GRITSUN T., V. LASHKEVICH, E. GOULD (2003): Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.*, 129-146.
- GRYGORCZUK S., P. CZUPRYNA, A. MON IUSZKO, M. KONDRUSIK, J. ZAJKOWSKA (2002): Tick-borne encephalitis in northeastern Poland in 1997-2001: a retrospective study. *Eur. J. Neurol.* 1468-1331.
- HALSTEAD S.B. (2009): Chikungunya. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Saunders, sixth ed., 2314–2319.
- HAYES E.B. (2009): Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, Vol. 15, 1347-1350.
- HAYES E.B., J.J. SEJVAR, S.R. ZAKI, R.S. LANCIOTTI, A.V.BODE, G.L. CAMBELL (2005): Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.*, Vol.8, 1174-1179.
- HOLZMANN H. (2003):Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 36-40.
- HUI E.K. (2006): Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases . *Microbes Infec.*, Vol. 8, 905-916.
- IOOS S., H.P. MALLET, I. LEPARC GOFFART, V. GAUTHIER, T. CARDOSO, M. HERIDA (2014): Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med. Mal.Infect.*, Vol. 44, 302-327.

JOHNSTON L.J., G.M. HALLIDAY, N.J. KING (1996): Phenotypic changes in Langerhans' cells after infection with arboviruses: A role in the immune response to epidermally acquired viral infection. *J. Virol.*, Vol. 70, 4761-4766.

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*, Vol. 451, 990-993.

KAISER R. (2008): Tick-borne encephalitis: clinical findings and prognosis in adults. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 561-575.

KLEE A.L., B. MAIDIN, B. DWIN, I. POSHNI, F. MOSTASHARI, A. FINE, M. LAYTON, D. NASH (2004): Long-term prognosis for clinical West Nile virus infection. *Emerg. Infect. Dis.*, Vol 8, 1405-1411.

KLIMPEL R.G. (1996): Immune defenses. *Medical Microbiology*. Vol. 4. Poglavlje 50.

KOMAR N. (2000): West Nile viral encephalitis. *Rev. Sci. Tech.* 19, 166-176.

KOSTYUCHENKO V.A., E.X. LIM, S. ZHANG, G. FIBRIANSAH, T.S. NG, J.S. OOI, J. SHI, S.M. LOK (2016): Structure of the thermally stable Zika virus. Vol. 19, 425-428.

KROW-LUCAL E.R., B.J. BIGGERSTAFF, J.E. STAPLES (2017): Estimated incubation period for Zika virus disease. *Emerg. Infect. Dis.*, Vol. 5, 841-845.

KUTLEŠA M., S. BUKOVSKI, D. LEPUR, N.K. LEPUR, B. BARSIC (2009): *Listeria monocytogenes* meningitis associated with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Neurocrit. Care*. Vol 10, 70-77.

LADNER J.T., M.R. WILEY, K. PRIETO, C.Y. YASUDA, E. NAGLE, M.R. KASPER, D. REYES, N. VASILAKIS, V. HEANG, S.C. WEAVER, A. HADDOW, R.B. TESH, L. SOVANN, G. PALACIOS (2016): Complete genome sequences of five Zika virus isolates. *Genome Announc.* Vol. 3, :377-416.

LANCIOTTI R.S., A.J. KERST, R.S. NASCI, M.S. GODSEY, C.J. MITCHELL, H.M. SAVAGE, N. KOMAR, N.A. PANELLA, B.C. ALLEN, K.E. VOLPE, B.S. DAVIS, J.T. ROEHRIG (2000): Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*, Vol.11, 4066-4071.

LANCIOTTI R.S., J.T. ROEHRIG, V. DEUBEL, J. SMITH, M. PARKER, K. STEELE, B. CRISE, K.E. VOLPE, M.B. CRABTREE, J.H. SCHERRET, R.A. HALL, J.S. MACKENZIE, C.B. CROPP, B. PANIGRAHY, E. OSTLUND, B. SCHMITT, M. MALKINSON, C. BANET, J. WEISSMAN, N. KOMAR, H.M. SAVAGE, W. STONE, T. MCNAMARA, D.J. GUBLER (1999.): Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northern United States. *Science* 286, 2333-2337.

LEDGERWOOD J.E., T.C. PIERSON, S.A. HUBKA, N. DESAI, S. RUCKER, I.J. GORDON, M.E. ENAMA, S. NELSON, M. NASON, W. GU, N. BUNDRANT, R.A. KOUP, R.T. BAILER, J.R. MASCOLA, G.J. NABEL, B.S. GRAHAM (2011): A West Nile virus DNA vaccine utilizing a modified promoter induces neutralizing antibody in younger and older healthy adults in a phase I clinical trial. *J. Infect. Dis.*, Vol. 10, 1396-1404.

LEONOVA G. (2007): Evaluation of vaccine. *Vaccine* 25, 895-901.

LIM S.M., P. KORAKA, A.D. OSTERHAUS, B.E. MARTINA (2011): West Nile virus: immunity and pathogenesis. *Viruses*, Vol 3, 811-828.

LINDENBACH B.D., T. HEINZ-JURGEN, C. RICE (2007): Flaviviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology*, 5th Edition, 1103-1113.

LUKŠIĆ B., N. PANDAK, E. DRAŽIĆ-MARAS, S. KARABUVA, M. RADIĆ, A. BABIĆ-ERCEG, LJ. BARBIĆ, V. STEVANOVIĆ, T. VILIBIĆ-ČAVLEK (2017): First case of imported chikungunya infection in Croatia, 2016. *International Medical Case Reports Journal*, Vol. 10, 117–121.

LVOV D.K., A.M. BUTENKO, V.L. GROMASHEVSKY, A.L. KOVTUNOV, A.G. PRILIPOV, R. KINNEY, V.A. ARISTOVA, A.F. DZARKENOV, E.I. SAMOKHVALOV, H.M. SAVAGE, M.Y. SHCHELKANOV, I.V. GALKINA, P.G. DERYABIN, D.J. GUBLER, L.N. KULIKOVA, S.K. ALKHOVSKY, T.M. MOSKVINA, L.V. ZLOBINA, G.K. SADYKOVA, A.G. SHATALOV, D.N. LVOV, V.E. USACHEV, A.G. VORONINA (2004): West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. *Arch. Virol. Suppl.* VOL 18, 85-96.

MAHENDRADAS P., S.K. RANGANNA, R. SHETTY, R. BALU, K.M. NARAVANA, R.B. BABU, B.K. SHETTY (2008): Ocular manifestations associated with chikungunya. *Ophthalmology*. Vol. 115, 287-91.

MANSFIELD K., N. JOHNSON, L. PHIPPS, J. STEPHENSON, A. FOOKS, T.SOLOMON (2009): Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J. Gen. Virol.*, 1781-1794.

MARKANOVIĆ L., L. KOSANOVIĆ, V. TEŠIĆ, D. VOJVODIĆ, L. VLADUŠIĆ, T. KNIEWALD, T. VUKAS, L.C. KRAJINOVIĆ (2015): An outbreak of tick borne encephalitis associated with raw goat milk and cheese consumption. *Infection* 44, 661-665.

MARKOTIĆ A., L.C. KRAJINOVIĆ, J. MARGALETIĆ, N. TURK, M. MILETIĆ-MEDVED, L. ZMAK, M. JANKOVIĆ, I.C. KUROLT, S. SOPREK, O. DAKOVIĆ RODE, Z. MILAS, I. PULJIZ, D. LEDINA, M. HUKIĆ, I. KUZMAN (2019): Zoonoses and vector-borne diseases in Croatia-a multidisciplinary approach. *Vet. Ital.*, Vol. 45, 55-56.

MARRA P.P., S. GRIFFING, C.CAFFREY, M.A.KILPATRICK, R. MCLEAN, C. BRAND, E. SAITO, A.P. DUPUIS, L. KRAMER, R. NOVAK (2004): West Nile Virus and Wildlife. *Bioscience*, Volume 54, Issue 5, 393–402.

MARTINA B.E., P. KORAKA, A.D. OSTERHAUS (2009): Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin. Microbiol. Rev.*, Vol. 4, 564-581.

MAY F., D. TODD DAVIS, R. TESH, A.BARRET (2011): Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *Journal of virology*, vol. 85, 2964-2974.

MCLEAN R.G., S.R. UBICO, D.E. DOHERTY, W.R. HANSEN, L. SILEO, T.S. MCNAMARA (2001): West Nile virus transmission and ecology in birds. *Ann. NY. Acad. Sci.* 951,54-57.

MECHARLES S., C. HERRMANN, P. POUILLAIN, T.H. TRAN, N. DESCHAMPS, G. MATHON, A. LANDAIS, S. BREUREC, A. LANNUZEL (2016): Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*, Vol. 387, 1481-1488.

MERFELD E., L. BEN-AVI, M. KENNON, C.L. CERVENY (2017): Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.*, Vol. 4, 273-280.

MIŠIĆ-MAJERUS L., N. BUJIĆ, V. MADARIĆ, T. AVŠIĆ-ŽUPANC (2005): Hepatitis caused by tick-borne meningoencephalitis virus (TBEV)-a rare clinical manifestation outside the central nervous system involvement. *Acta Med Croatica*, 347-352.

MIŠIĆ-MAJERUS LJ. (2008): Globalno zatopljenje, klimatske promjene, učinak na krpelje i krpeljom prenosive patogene. *Infektol. Glasnik*, Vol 28, 61-68.

MOORE S.S. (2017): Dengue differential diagnoses. *Med. Scape*. <https://emedicine.medscape.com/article/215840-differential-pristupljeno> 7.3.2018.

MORENS D.M., A.S. FAUCI (2014): Chikungunya at the door-deja vu all over again. *New England journal of medicine*, Vol. 371, 885-887.

MORRIS, J.P.A. (1931): Pseudo-urticaria. Northern Rhodesia Department of Animal Health, Annual Report 1930, 12.

MORSE S.S., J.A. MAZET, M. WOOLHOUSE (2012): Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, Vol. 380, 1956-1965.

MOSHKIN M. (2009): Epidemiology of a tickborne viral infection: theoretical insights and practical implications for public health. *BioEssays*, Vol. 31, 620-628.

MULIĆ R., S. ANTONIJEVIĆ, Z. KLISMANIĆ, D. ROPAC, O. LUČEV (2006): Epidemiological characteristics and clinical manifestation of Lyme borreliosis in Croatia. *Mil. Med.*, Vol. 171, 1105-1109.

NIEDRIG M., D. VAISVILIENE, A. TEICHMANN, U. KLOCKMANN, S. BIEL (2011): Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies. *J. Clin. Virol.*, 179-182.

NIKOLAY B., M. DIALLO, C.S. BOYE, A.A. SALLE (2011): Usutu virus in Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, Vol. 11, 1417-1423.

OSTER A., K. RUSSELL, J.E. STRYKER, A. FRIEDMAN, R.E. KACHUR, E.E. PETERSEN, D.J. JAMIESON, A.C. COHN, J.T. BROOKS (2016): Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report.*, Vol. 65, 323-325.

OUSSAYEF N.L., S.K. PILLAI, M.A. HONEIN, C.B. BEARD, B. BELL, C.A. BOYLE, L.M. EISEN, K. KOHL, M.J. KUEHNERT, E. LATHROP, S.W. MARTIN, R. MARTIN, J.C. MCALLISTER, E.P. MCCLUNE, P. MEAD, D. MEANEY-DELMAN, B. PETERSEN, L.R. PETERSEN, K.N.D. POLEN, A.M. POWERS, S.C. REDD, J.J. SEJVAR, T. SHARP, J. VILLANUEVA, D.J. JAMIESON (2017): Zika Virus —10 Public Health Achievements in 2016 and Future Priorities. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. Vol. 65, 1482-1488.

PAPA A., K. XANTHOPOULOU, S. GEWEHR, S. MOURELATOS (2011): Detection of West Nile virus lineage 2 in mosquitoes during a human outbreak in Greece. *Clinical Microbiology and Infection*, Vol. 17, Issue 8, 1176-1180.

PAULI G., U. BAUERFEIND, J. BLUMEL, R. BURGER, C. DROSTEN, A. GRONER, L. GURTLER, M. HEIDEN, M. HILDEBRANDT, B. JANSEN, R. OFFERGELD, R. SEITZ, U. SCHLENKRICH, V. SCHOTTSTEDT, J. STROBEL, H. WILKOMMEN (2014): Usutu virus. *Transfus. Med. Hemother.* Vol.1, 73-82.

PAUPY C., H. DELATTE, L. BAGNY, V. CORBEL, D. FONTENILLE (2009): *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infectious* Vol. 11, 1177-1185.

PECORARI M., G. LONGO, W. GENNARI, A. GROTTOLA, A. SABBATINI, S. TAGLIAZUCCHI, G. SAVINI, F. MONACO, M. SIMONE, R. LELLI, F. RUMPIANESI (2009): First human case of Usutu virus neuroinvasive infection, Italy, August-September 2009. *Euro. Surveill.* Vol. 50, 14-17.

PELETTO S., A. LO PRESTI, P. MODESTO, E. CELLA, P.L. ACUTIS, F. FARCHI, M. CIOTTI, G. ZEHENDER, M. CICCOCCHI (2012): Genetic diversity of Usutu virus. *New Microbiol.*, Vol.2, 167-174.

PEM NOVOSEL I., S. KUREČIĆ FILIPOVIĆ, I. GJENERO MARGAN, B. KAIĆ, M. ERCEG (2013): Epidemiologija krpeljnog meningoencefalitisa u Hrvatskoj, 1993.- 2012. U: Knjiga sažetaka 10. hrvatskog kongresa kliničke mikrobiologije i 7. Hrvatskog kongresa o infektivnim bolestima, 24-27.

PEM-NOVOSEL I., T. VILIBIĆ-ČAVLEK, I. GJENERO-MARGAN, B. KAIĆ, A. BABIĆ-ERCEG, E. MERDIĆ, E. MEDIĆ, M. LJUBIĆ, D. PAHOR, M. ERCEG (2015): Dengue virus infection in Croatia: seroprevalence and entomological study. *New. Microbiol.* Vol. 38, 97-100.

PEM-NOVOSEL I., T. VILIBIĆ-ČAVLEK, I. GJENERO-MARGAN, N. PANDAK, L. PERIĆ, LJ. BARBIĆ, E. LISTEŠ, A. CVITKOVIĆ, V. STEVANOVIĆ, G. SAVINI (2012): First Outbreak of West Nile Virus Neuroinvasive Disease in Humans, Croatia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* Vol. 1, 82-84.

PLATONOV A.E. , M.V. FEDOROVA, L.S. KARAN, T.A. SHOPENSKAVA, O.V. PLATONOVA, V.I. ZHURAVLEV (2008): Epidemiology of West Nile infection in Volgograd, Russia, in relation to climate change and mosquito (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res.* 103, 45-53.

POWERS A.M., C.H. LOGUE (2007): Changing patterns of Chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J. Gen. Virol.*, Vol.88, 2363-2377.

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

PUNTARIĆ D., I. STAŠEVIĆ, D. ROPAC, T. POLJIČANIN, D. MAYER (2015): Some indicators of health care status in Croatia. *Acta Med Croatica*, 69 , 3-14.

RADULOVIĆ S., H.M. FENG, M. MOROVIĆ, B. DŽELALIJA, V. POPOV, P. CROCQUET-VALDES, D.H. WALTER (1996): Isolation of *Rickettsia akari* from a patient in a region where Mediterranean spotted fever is endemic. *Clin. Infect. Dis.* Vol. 22, 216-220.

RANDOLPH S.(2010): To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases? *Vet Parasitol.* 167-192.

RANIT S., N. KISSOON (2010): Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr. Crit. Care Med.* Vol. 12, 90-100.

RASMUSSEN S.A., D.J. JAMIESON, M.A. HONEIN, L.R. PETERSEN (2016): Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 374, 1981-1987.

REITER P. (2007): Oviposition, dispersal and survival in *Aedes aegypti*. *Vector borne zoonotic diseases.* Vol. 7, 261-273.

RIOS M., M.L. ZHANG, A. GRINEV, K. SRINIVASAN, S. DANIEL, O . WOOD, I.K. HEWLETT, A.L. DAYTON (2006): Monocytes-macrophages are a potential target in human infection with West Nile virus through blood transfusion. *Transfusion*, Vol 46 , 659-667.

RODENHUIS-ZYBERT I.A., J. WILSCHUT, J.M. SMIT (2010): Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell. Mol. Life Sci.*, Vol. 16, 2773-2786.

ROEHRIG JT., D. NASH, B. MALDIN, A. LABOWITZ, D.A. MARTIN, R.S. LANCIOTTI, G.L. CAMBELL (2003): Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile encephalitis cases. *Emerg. Infect. Dis.* Vol.3, 376–379.

RUŽEK D., T. GRITSUN, N. FORRESTER, E. GOULD, J. KOPECKY, M. GOLOVCHENKO, N. RUDENKO, L. GRUBHOFFER (2008): Mutations in the NS2B and NS3 genes affect mouse neuroinvasiveness of a Western European field strain of tick-borne encephalitis virus. *Virology*, Vol. 374, 249-255.

SAKSIDA A., D. DUH, S. LOTRIĆ-FURLAN, F. STRLE, M. PETROVEC, T. AVŠIĆ ŽUPANC (2005): The importance of tick-borne encephalitis virus, RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne Encephalitis. *J Clin Virol.*, 331-335.

SAMPATHKUMAR P., J.L. SANCHEZ (2016): Zika virus in the Americas: A review for clinicians. *Mayo Clin. Proc.*, Vol. 91, 514-521.

SANCHEZ-SECO M.P., A. VAZQUEZ (2013): Emergence of novel viruses (Toscana, Usutu) in population and climate change. *Viral infections and global change*, 535–535.

SANTINI M., T. VILIBIĆ-ČAVLEK, LJ. BARBIĆ, V. SAVIĆ, B. BARŠIĆ, V. STEVANOVIĆ, A. DI GENNARO, G. SAVINI (2014): First cases of human Usutu virus neuroinvasive infection in Croatia, August–September 2013: clinical and laboratory features. *J. NeuroVirol.*, Vol. 1, 92-97.

SARNO M., G.A. SACRAMENTO, R. KHOURI, M.S. DE ROSARIO, F. COSTA, G. ARCHANJO, L.A. SANTOS, N. NERY, N. VASILAKIS, AI. KO, A.R.P. DE ALMEIDA (2016): Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLOS Negl. Trop. Dis.* Vol. 10, e0004517.

SCHILTE C., F. STAIKOWSKY, T. COUDEREC, Y. MADEC, F. CARPENTIER, S. KASSAB, M.L. ALBERT, M. LECUIT, A. MICHAULT (2013): Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PloS. Negl. Trop. Dis.* Vol. 7, 2137-2141.

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

SEJVAR J.J. (2007): The long-term outcomes of human West Nile virus infections. *Clin. Infect. Dis.* Vol 12, 1617-1624.

SEJVAR J.J., V.A. BODE, A.A. MARFIN, G.L. CAMBELL, D. EWING, M. MAZOWIECKI, P. V. PAVOT, J. SCHMITT, J. PAPE, B.J. BIGGERSTAFF, L.R. PETERSEN (2005): West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerg. Infect Dis.* Vol 7, 1021–1027.

SIMMONS C.P., J.J. FARRAR, V.V. NGUYEN, B. WILLS (2012): Dengue. *N. Engl. J. Med.* Vol.5, 1423-1432.

SIROHI D., Z. CHEN, L. SUN, T. KLOSE, T.C. PIERSON, M.G. ROSSMANN, R.J. KUHN (2016): The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*. Vol. 352, 467-470.

SMOLINSKI M.S., M.A. HAMBURG, J. LEDERBERG (2003): *Microbial threats to health: Emergence, detection, and response*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academies Press, 2003.



STEFANOFF P., A. POLKOWSKA, C. GIAMBI, D. LEVY-BRUHL, L. DEMATTE, P. LOPALCO, J. MERECKIENE, K. JOHANSEN (2011): Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine*. 1283-1288.

STIASNY K., S.W. ABERLE, F.X. HEINZ (2013): Retrospective identification of human cases of West Nile virus infection in Austria (2009 to 2010) by serological differentiation from Usutu and other flavivirus infections. *Euro. Surveill.* Vol. 18,18-43.

SUMILO D., A. BORMANE, L. ASOKLIENE, V. VASILENKO, I. GOLOVLJOVA, T. AVŠIĆ-ŽUPANC, Z. HUBALEK, S.E. RANDOLPH (2008): Socio-economic factors in the differential upsurge of tick-borne encephalitis in Central and Eastern Europe. *Rev. Med. Virol.* Vol. 18, 81-95.

SUSS J. (2011): Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2-15.

TAGELDIN M.H., D.B. WALLACE, G.H. GERDES, J.F. PUTTERILL, R.R. GREYLING, M.N. PHOSIWA, R.M. AL BUSAIDY, S.I. AL ISMAAILY (2014): Lumpy skin disease of cattle: an emerging problem in the Sultanate of Oman. *Trop. Anim. Health Prod.* 46, 241-246.

TAMBA M., P. BONILAURI, R. BELLINI, A. ALBIERI, V. SAMBRI, M. DOTTORI, P. ANGELINI (2011): Detection of Usutu virus within a West Nile virus surveillance program in Northern Italy. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, Vol.5, 551-557.

TAPPE D., J. RISSLAND, M. GABRIEL, P. EMMERICH, S. GUNTHER, G. HELD, S. SMOLA, J. SCHMIDT-CHANASIT (2014): First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe. *Euro. Surveill.*, Vol. 30, 20685.

TARDEI G., S. RUTA, V. CHITU, C. ROSSI, T.F. TSAI, C. CERNESCU (2000): Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile Virus infection. *J. Clin. Microbiol.* Vol.6, 2232-2239.

THIBERVILLE S.D., N. MOVEN, L. DUPUS-MAGUIRAGA, A. NOUGAIREDE, A.E. GOULD, P. ROQUES, X. DE LAMBALLERIE (2013): Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* Vol. 99, 345-370.

THIBOUTOT M.M., S. KANNAN, O.U. KAWALEKAR, J.D.J. SHEDLOCK, A.S. KHAN, G. SARANGAN, P. SRIKANTH, D.B. WEINER, K. MUTHUMANI (2010): Chikungunya: a potentially emerging epidemic? *PloS. Negl. Trop. Dis.*, Vol. 4,623-637.

VAN DOORN M. (2014): The nature of tolerance and the social circumstances in which it emerges. *Sage Journals.* Vol. 62, 905-927.

VARATHARAJ A. (2010): Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurol. India.* Vol. 58, 585-591.

VAZQUEZ A., M. JIMENEZ-CLAVERO, L. FRANCO, O. DONOSO-MANTKE, V. SAMBRI, M. NIEDRIG, H. ZELLER, A. TENORIO (2011): Usutu virus: potential risk of human disease in Europe. *Euro. Surveill.* Vol. 31, 16-35.

VAZQUEZ A., M.P. SANCHEZ – SECO, S. RUIZ, F. MOLERO, L. HERNANDEZ, J. MORENO, A. MAGALLANES, C. GOMEZ TEJEDOR, A. TENORIO (2010): Putative new lineage of West Nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis.*, Vol 3, 549-552.

VEENE S., M. HAGLUND, O. VAPALAHTI, A. LUNDKVIST (1998): A rapid fluorescent focus inhibition test for the detection of neutralizing antibodies to tick-borne encephalitis virus. *J. Virol. Methods.* 71-75.

VESENJAK-HIRJAN J. (1976): Tick-borne encephalitis in Croatia. *RAD HAZU*, knjiga 13, svezak 372, 1-184.

VILAMIL-GOMEZ W.E., A.J. RODRIGUEZ-MORALES, A.M. URIBE-GARCIA, E. GONZALEZ-ARISMENDY, J.E. CASTELLANOS, E.P. CALVO, M. ALVAREZ-MON, D. MUSSO (2016): Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *Int. J. Infect. Dis.*, Vol. 51, 135-138.

VILIBIĆ ČAVLEK T., LJ. BARBIĆ, I. PEM-NOVOSEL, I. GJENERO-MAGAN, E. LISTEŠ, N. PANDAK, LJ. PERIĆ, V. STEVANOVIĆ, G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ, G. SAVINI (2013): Outbreak of West Nile virus infection in humans and horses. *International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED)*, 183-184.

VILIBIĆ-ČAVLEK T., LJ. BETICA-RADIĆ, C. FORTUNA, S. ĐURIČIĆ, A. SALVIA-MILOŠ, I. TABAIN, LJ. BARBIĆ, V. STEVANOVIĆ, E. LISTEŠ, G. SAVINI (2017): First detection of Zika virus infection in a Croatian traveler returning from Brazil, 2016. *J. Infect. Dev. Ctries.* Vol. 11, 662-667.

VILIBIĆ-ČAVLEK, T., V. STEVANOVIĆ, I. PEM-NOVOSEL, I. GJENERO-MARGAN, B. KAIĆ, LJ. BARBIĆ, S. LJUBIN-STERNAK, E. LISTEŠ, G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ, G. SAVINI (2014): A serologic survey of West Nile virus and Usutu virus in Croatia. *Final Programme European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 24th ECCMID. 10.-13. svibnja 2014., Barcelona, Španjolska*, 152.

VILIBIĆ-ČAVLEK T., B. KAIĆ, LJ. BARBIĆ, I. PEM-NOVOSEL, V. SLAVIĆ-VRZIĆ, V. LESNIKAR, S. KUREČIĆ-FILOPOVIĆ, A. BABIĆ-ERCEG, E. LISTEŠ, V. STEVANOVIĆ, I. GJENERO-MARGAN, G. SAVINI (2014): First evidence of simultaneous occurrence of West Nile virus and Usutu virus neuroinvasive disease in humans in Croatia during the 2013 outbreak. *Infection*, Vol. 4, 689-695.

VILIBIĆ-ČAVLEK, T., LJ. BARBIĆ, S. LJUBIN-STERNAK, I. PEM-NOVOSEL, V. STEVANOVIĆ, I. GJENERO-MARGAN, G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ (2013): Infekcija virusom Zapadnog Nila: re-emergentna bolest u Hrvatskoj. *Liječnički vjesnik* 135, 156-161.

VILIBIĆ-ČAVLEK T., S. LJUBIN-STERNAK, A. BABIĆ-ERCEG, M. SVIBEN (2012): Virology, diagnosis of re-emergent infections: dengue virus. *Liječnički Vjesn.* 134, 164-167.

VOROU R. (2016): Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *International Journal of Infectious Diseases.* Vol. 48, 85-90.

WAGGONER J.J., L. GRESH, M.J. VARGAS, G. BALLESTEROS, Y. TELLEZ, K.J. SODA, M.K. SAHOO, A. NUNEZ, A. BALMASEDA, E. HARRIS, B.A. PINSKY (2016): Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus. *Clin. Infect. Dis.* Vol. 63, 1584-1590.

WALDENSTROM J., A. LUNDKVIST, K. FALK, U. GARPMO, S. BERGSTROM, G. LINDGREN, A. SJOSTEDT, H. MEJLON, T. FRANSSON, P. HAEMIG, B. OLSEN (2007): Migrating birds and tickborne encephalitis virus. *Emerg Infect Dis.* 1215–1218.

WEAVER C.S., J.E. OSORIO, A. LIVENGOOD, C. RUBING, D.T. STICHCAMB (2012): Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert. review of vaccines.* Vol. 11, 1087–1101.

WEAVER S.C., M. LECUIT (2015): Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N. Engl. J. Med.* Vol. 26, 1231-1239.

WEISSENBOCK H., J. KOLODZIEJEK, A. URL, H. LUSSY, B. REBEL-BAUDER, N. NOWOTNY (2002): Emergence of Usutu virus, an African mosquito borne flavivirus of the Japanese encephalitis virus group, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* Vol. 8, 652–656.

WEISSENBOCK H., S. CHVALA-MAANSBERGER, T. BAKONYI, N. NOWOTNY (2007): Usutu virus in Central Europe: diagnosis, surveillance and epizootiology. *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe* 153-168.

WHITEHORN J., J. FARRAR (2010): Dengue. *Br. Med. Bull.* Vol. 95,161-173.

WILDER-SMITH A., LIH.CHEN, E. MASSAD, M.E. WILSON (2009): Threat of dengue to blood safety in dengue-endemic countries. *Emerg. Infect. Dis.* Vol.1, 8-11.

WILLIAMS M.C., D.I. SIMPSON, A.J. HADDOW, E.M. KNIGHT (1964): The isolation of West Nile Virus from man and of Usutu virus from the bird-biting mosquito *Mansonia aurites* (Theobald) in the Entebbe area of Uganda. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* Vol. 58, 367-374.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2016): Zika virus. World Health Organization. January 2016. <http://www.who.int/csr/disease/zika/en/> Pristupljeno 3.3.2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2018): Zika virus classification tables. January 2018-<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/classification-tables/en/pristupljeno> 17.3.2018.

YUAN L., X.Y. HUANG, Z.Y. LIU, F. ZHANG, X.L. ZHU, J.Y. YU, Y.P. XU, G. LI, C. LI, HJ. WANG, Y.Q. DENG, M. WU, M.L. CHENG, Q. YE, D.Y. XIE, X.F. LI, X. WANG, W. SHI, B. HU, P.Y. SHI, C.F. QIN (2017): A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science.* Vol. 358, 933-936.

ZE-ZE L., M.B. PRATA, T. TEIXEIRA, N. MARGUES, A. MONDRAGAO, R. FERNANDES, J. SARAIVA DE CUNHA, M.J. ALVES (2015): Zika virus infections imported from Brazil to Portugal, 2015. *IDCases.* Vol. 4, 46-49.

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. veljače 1993. u Kninu. Osnovnu školu sam pohađala od 2000.-2008. godine u Siraču. Srednju medicinsku školu sam završila u Pakracu, generacija 2008.-2012. Na osnovnoškolskim i srednjoškolskim natjecanjima sam ostvarivala zavidne rezultate, posebice iz Latinskog jezika, gdje sam jedne godine bila prva u županiji. Druga ostvarenja i nagrade su bile iz različitih područja, kao što su matematika, hrvatski jezik i slično. U Srednjoj školi Pakrac proglašena sam najboljom učenicom generacije 2011./2012.

2012. godine upisujem Veterinarski fakultet u Zagrebu na kojem sam apsolvent. Tijekom studija volontirala sam na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu jednu akademsku godinu, gdje sam dodatno stekla vještine u ophođenju, kao i kliničkoj obradi pacijenata. Nastavivši slijed, volontirala sam nekoliko mjeseci i na Klinici za zarazne bolesti. Sve ispite na studiju sam položila s prosjekom ocjena 4,6.

Engleski jezik, izvrsno govorim i pišem. Njemački na osnovnoj razini.

Izrazito komunikativna sam osoba, sposobna za timski rad, uredno izvršavam svoje obaveze, marljiva sam i savjesna.