

Nove virusne zoonoze i virusne infekcije sa zoonotskim potencijalom u pasa

Krivić, Gabriela

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:178:358147>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET**

Gabriela Krivić

**NOVE VIRUSNE ZOONOZE I VIRUSNE INFEKCIJE
SA ZONOTSKIM POTENCIJALOM U PASA**

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. doc.dr.sc. Suzana Hađina
2. prof.dr.sc. Nevenka Rudan
3. prof.dr.sc. Ljubo Barbić
4. doc.dr.sc. Vladimir Stevanović (zamjena)

ZAHVALE

Najprije želim zahvaliti dragom Bogu na obitelji i svim ostalim dragim ljudima koje mi je darivao, zdravlju, mnogobrojnim prilikama i mogućnostima i ostalim Njegovim blagoslovima.

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Ljubi Barbiću na svakom savjetu, povjerenju i pomoći oko izrade ovog rada. Hvala Vam što ste unatoč brojnim obavezama odvojili vrijeme da pod Vašim vodstvom izradim Diplomski rad te tako na lijep način obilježili kraj mog studentskog razdoblja.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima na svemu što su učinili za mene kroz cijeli život. Hvala vam, mama i tata, na vašoj ljubavi, razumijevanju te savjetima i podršci koje nikad nije nedostajalo od vas. Nikad vam se neću moći dovoljno zahvaliti!

Zahvaljujem i ostatku svoje obitelji, posebno braći Srećku i Franu, dedi Anti, baki Mariji, tetama Eni i Snježani te Marinu, Anti i Joli. Hvala vam na svakoj vašoj molitvi za ispite te iskrenoj radosti oko mojih uspjeha.

Hvala svim mojim prijateljima, posebno mom Mihaelu na silnom strpljenju i svim trenucima smijeha kojih ima napretek te mojoj najdražoj prijateljici i kumi Ani koja moj život uveseljava još od srednjoškolskih dana, a svojim savjetima i razgovorima svaki problem čini lakšim.

Velika hvala i mojim dragim kolegama i kolegicama na nesebičnoj pomoći, zajedničkom učenju, međusobnoj podršci, bezbrojnim razgovorima i kavama u, također, bezbrojnim pauzama. Nadam se da ćemo nastaviti imati lijep i kolegijalan odnos kao do sad.

Lijepo vas je sve znati i imati!

Prijateljstvo je najistinitije ostvarenje osobe. (sv. Terezija Avilska)

POPIS I IZVORI SLIKA

Slika 1. Virus influenza

(izvor: <https://mediblogdefamilia.wordpress.com/2008/01/02/%C2%A1que-viene-la-gripe/>)

Slika 2. Rasprostranjenost rotavirusa

(izvor: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/)

Slika 3. Razvojni stadiji krpelja *Ixodes ricinus*

(izvor: <https://www.liverpool.ac.uk/infection-and-global-health/research/zoonotic-infections/tick-activity-project/uk-ticks/>)

Slika 4. Životni ciklus komaraca roda *Culex spp.*

(izvor: <http://www.zzjzdnz.hr/hr/kampanje/prestanimo-uzgajati-komarce/1063>)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED NOVIH VIRUSNIH ZOONOZA I VIRUSNIH INFEKCIJA SA ZONOTSKIM POTENCIJALOM U PASA	3
2.1. INFLUENCA	3
2.1.1. POVIJEST	3
2.1.2. ETIOLOGIJA	4
2.1.3. EPIZOOTIOLOGIJA.....	5
2.1.4. PATOGENEZA	6
2.1.5. KLINIČKA SLIKA	7
2.1.6. DIJAGNOSTIKA	8
2.1.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA	10
2.1.8. LIJEČENJE	10
2.1.9. PROFILAKSA	11
2.2. HEPATITIS E	12
2.2.1. ETIOLOGIJA	12
2.2.2. EPIZOOTIOLOGIJA.....	13
2.2.3. PATOGENEZA.....	13
2.2.4. KLINIČKA SLIKA	14
2.2.5. DIJAGNOSTIKA	14
2.2.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA	15
2.2.7. LIJEČENJE	15
2.2.8. PROFILAKSA	15
2.3. NOROVIRUS	16
2.3.1. ETIOLOGIJA	16
2.3.2. EPIZOOTIOLOGIJA.....	16
2.3.3. PATOGENEZA.....	17
2.3.4. KLINIČKA SLIKA	17
2.3.5. DIJAGNOSTIKA	18
2.3.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA	18
2.3.7. LIJEČENJE	18
2.3.8. PROFILAKSA	19
2.4. ROTAVIRUS	20
2.4.1. ETIOLOGIJA	20

2.4.2. EPIZOOTIOLOGIJA.....	20
2.4.3. PATOGENEZA.....	21
2.4.4. KLINIČKA SLIKA	22
2.4.5. DIJAGNOSTIKA	22
2.4.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA.....	23
2.4.7. LIJEČENJE	23
2.4.8. PROFILAKSA	23
2.5. KRPELJNI ENCEFALITIS	24
2.5.1. ETIOLOGIJA.....	24
2.5.2. EPIZOOTIOLOGIJA.....	25
2.5.3. PATOGENEZA.....	26
2.5.4. KLINIČKA SLIKA	26
2.5.5. DIJAGNOSTIKA	27
2.5.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA.....	28
2.5.7. LIJEČENJE	28
2.5.8. PROFILAKSA	29
2.6.1. ETIOLOGIJA.....	30
2.6.2. EPIZOOTIOLOGIJA.....	31
2.6.3. PATOGENEZA.....	32
2.6.4. KLINIČKA SLIKA	32
2.6.5. DIJAGNOSTIKA	33
2.6.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA.....	34
2.6.7. LIJEČENJE	34
2.6.8. PROFILAKSA	34
3. ZAKLJUČCI.....	36
4. SAŽETAK	37
5. SUMMARY	38
6. LITERATURA	39
7. ŽIVOTOPIS	49

1.UVOD

Zoonoze su poznate kroz mnoga stoljeća, a do danas ih je opisano preko 200. Riječ zoonoza ima korijene u grčkom jeziku pa tako dolazi od riječi *zoon*-životinja i *nosos*-bolest. Definicija zoonoza prema Svjetskog zdravstvenoj organizaciji (WHO) glasi ovako: „Svaka bolest ili infekcija koja je prirodno prenosiva sa kralježnjaka na ljude i obrnuto naziva se zoonozom.“ Uzročnici zoonoza prvenstveno kruže među životinjama, ali se pod određenim okolnostima mogu prenijeti i na čovjeka. Izvori širenja zoonoza mogu biti i domaće i divlje životinje.

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

Kao patogeni organizmi koji mogu biti uzrokom pojave zoonoza najčešće se navode organizmi mikroskopske veličine poput virusa, bakterija, parazita, gljivica ili nekih drugih nekonvencionalnih uzročnika poput priona.

Neke od najčešćih zoonoza u pasa su salmoneloza, leptospiroza, lajmska boreliozna, kampilobakterioza, giardioza, toksokaroza, ehinokokoza, kriptosporidioza, parazitoza uzrokovana parazitom *Ancylostoma caninum*, šuga, grinje i, vjerojatno najpoznatija zoonoza u pasa, bjesnoća.

Bjesnoća je zarazna bolest uzrokovana virusom iz porodice *Rhabdoviridae*, roda *Lyssavirus* koja se najčešće prenosi ugrizom. Smatra se najopasnijom zoonozom te, u pravilu, ima smrtni ishod u ljudi. Preventivnim cijepljenjem pasa svakako su smanjeni slučajevi bjesnoće, no zbog ljudskog nemara i dalje ima pasa skitnica i necijepljenih pasa koji mogu predstavljati opasnost za druge životinje i ljude.

Bakterije, poput *Salmonelle* i *Campylobacteria*, kao i bolest uzrokovana protozom *Giardiom*, u ljudi mogu uzrokovati ozbiljne gastroenteritise.

Crijevni nematod *Toxocara canis* i trakavica *Echinococcus granulosus* mogu uzrokovati oboljenja jetre, ali u ljudi bolest uzrokovana ovim uzročnicima je vrlo rijetka.

Za razliku od navedenih bolesti, većinom poznatih dulje vrijeme, u posljednje vrijeme sve su značajnije pojedine zoonoze, poglavito virusne etiologije, za koje je prema novim

spoznajama potvrđeno da psi sudjeluju u širenju ili je još uvijek nedovoljno istražena njihova uloga u epidemiologiji ovih bolesti kao i mogućnost prijenosa uzročnika na ljude.

Još od prapovijesti životinje su postale bitan dio čovjekova života. U početku su životinje čovjeku služile za hranu, izradu odjeće i rad. S vremenom su ljudi pojedine vrste životinja toliko pripitomili, da žive s njima u istom prostoru. Unatoč tome što su psi nekada bili više radne životinje, danas se smatraju kućnim ljubimcima jer se situacija značajno promijenila, no to je dovelo i do brojnih posljedica u smislu izmjena epidemioloških značajki. Zbog toga što sve veći broj ljudi svoje ljubimce smatra članom obitelji te dopušta vrlo blizak kontakt s njima, raste i broj bolesti koje mogu vrlo lako preći s psa na čovjeka.

Upravo zbog velike povezanosti životinja i ljudi, važno je spomenuti kako su zoonoze glavno područje djelovanja veterinarskog javnog zdravstva. Naime, veterinarsko javno zdravstvo predstavlja disciplinu koja, kao dio veterinarske znanosti, ima izravan utjecaj na zdravlje ljudi stoga obuhvaća velik broj djelatnosti. Glavna područja kojima se bavi veterinarsko javno zdravstvo su dijagnostika, praćenje, nadzor, epidemiologija, kontrola, prevencija te iskorjenjivanje zoonoza, zatim zdravstvena ispravnost i sigurnost hrane, biomedicinska istraživanja, upravljanje divljim i domaćim životinjskim populacijama i ostalo. Stručnjaci koji se bave veterinarskim javnim zdravstvom koriste svoja znanja i iskustva kako bi na valjan način prevenirali ili odgovorili na pojave bolesti podrijetlom od životinja ili proizvoda životinjskog podrijetla. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije najmanje pola od 1700 poznatih uzročnika koji uzrokuju oboljenja u ljudi potječu iz rezervoara životinja. Stoga postaje nužno podizati razinu suradnje između humane i veterinarske medicine na viši nivo.

Zbog navedenog, već poznate zoonoze pasa zauzimaju značajno mjesto u veterinarskoj praksi, no u posljednje vrijeme sve se više govori i istražuju nove zoonoze te infekcije sa zoonotskim potencijalom, posebno virusne. S obzirom na to da o ovoj temi nedostaje literature na hrvatskom jeziku, pronalazila sam ju i čitala na engleskom jeziku. Potaknuta istraživanjem i čitanjem o ovoj zanimljivoj temi, u diplomskom radu pregledno prikazujem osnovne značajke novih virusnih zoonoza i virusnih infekcija sa zoonotskim potencijalom u pasa.

2. PREGLED NOVIH VIRUSNIH ZOONOZA I VIRUSNIH INFEKCIJA SA ZONOTSKIM POTENCIJALOM U PASA

2.1. INFLUENCA

Influenca je akutna, virusna, kontagiozna respiratorna bolest koja je u životinja uglavnom uzrokovana virusom influence tipa A. Osim tog tipa, postoje i tipovi B, C i D, ali o njima neće biti riječ u ovom radu. Glavni rezervoari i prirodni domaćini virusa influence A su divlje vodene ptice roda *Anseriformes* (patke i guske), no on se evolucijski prilagodio na brojne druge životinjske vrste stoga se u pravilu pojavljivao u konja, peradi, svinja, ali i ljudi. Iako je influenza stoljećima poznata bolest, spoznaje o njoj su se značajno promijenile u drugoj polovici 20. stoljeća te su se napretkom znanosti i znanstvenih istraživanja i danas nastavile mijenjati. Tako je danas poznato da osim navedenih vrsta od influence obolijevaju i mnoge druge vrste uključujući i pse.

2.1.1. POVIJEST

Kroz povijest su opisivani razni slučajevi influence u pasa da bi se infekcije serološki dokazivale više puta 70-ih godina prošlog stoljeća. Naime, za vrijeme Trojanskog rata (1194.-1184. pr. Kr.) zabilježena je devetodnevna epidemija tijekom koje su uočeni bolesni psi s kliničkim znakovima influence (THOMPSON, 1852.), dok je 876. godine poslije Krista Europom zavladała široka epidemija fatalne infekcije sa simptomom kašlja što je povezano s uginućima pasa (PARKES, 1866.). 80-ih godina prošlog stoljeća istraživanje ove bolesti u pasa je potpuno prestalo jer se smatralo da zbog vrsne specifičnosti staničnih receptora za virus influence na respiratornom epitelu pasa, oni predstavljaju vrstu sa zanemarivim rizikom oboljenja od ove bolesti (KUIKEN i sur., 2006.).

Njena se situacija s istraživanjem značajno mijenja nakon što je dokazana infekcija ljudi virusom podtipa H5N1 u jugoistočnoj Aziji koji je izravno s ptica prešao na ljude bez obzira na značajne razlike u staničnim receptorima (CLASS i sur., 1998.). Nakon toga se ponovno potaknulo istraživanje same bolesti i mogućnosti njenog prijenosa među vrstama pa je tako 2004. godine u Sjedinjenim Američkim Državama prvi put potvrđena infekcija i obolijevanje pasa uzrokovana virusom influence konja podtipa H3N8 (CRAWFORD i sur., 2005.). Tada je na Floridi zabilježena respiratorna bolest u 22 pasa pasmine trkaći hrt koji su hranjeni sirovim mesom i iznutricama konja uginulog od influence tjedan dana prije prvih primijećenih znakova. Taj se isti virus prilagodio, nastavio umnažati i širiti u populaciji pasa te je nastao pseći influenza virus (CIV) H3N8 (PAYUNGORN i sur., 2008.). Zatim su 2002. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu zabilježeni slučajevi ozbiljne respiratorne bolesti u

engleskih lisičara kod kojih su retrogradno serološki dokazana antitijela, dok virusni antigen nije mogao biti izoliran. Također je bila riječ o istom podtipu virusa influence konja podtip H3N8. Ti psi su se inficirali tijekom prijevoza vozilom u kojem su prethodno prevoženi konji (NEWTON i sur., 2007.). Istraživanja su se nastavila pa su u pasa dokazani prijenosi virusa influence različitih podtipova poput H5N1 (SONGSERM i sur., 2006.), H3N2 (SONG i sur., 2008.), H1N1 (LIN i sur., 2012.), H5N2 (SONG i sur., 2013.) te je posljednjih godina dokazan i prijenos H6N1 (LIN i sur., 2015.).

Nakon toga je influenza pasa postala ozbiljan problem veterinarske struke i značajan problem zbog njenog javnozdravstvenog značaja gdje se posebno ističe pandemijski soj H1N1 koji je izdvojen iz ljudi kao i ostali podtipovi virusa. Zbog malih, ali i velikih mutacija koje nastaju na samom virusu, on je uvijek podložan antigenskoj izmjeni što rezultira time da ljudi, ali i životinje nikad neće biti otporne na nove viruse zbog čega može doći do raznih epidemija i pandemija influence. Jedna od najdestruktivnijih pandemija u modernoj povijesti zabilježena je od 1918. do 1919. godine. Počela je krajem Prvog svjetskog rata i uzrokovala je smrt 20 milijuna ljudi što je dvostruko više nego sam rat. Ne zna se gdje je počela, no prozvana je Španjolskom gripom zbog masovnih smrtnih ishoda zabilježenih u Španjolskoj. Bolest je bila izrazito smrtonosna te se smatra da je ona pravi uzrok završetka Prvog svjetskog rata.

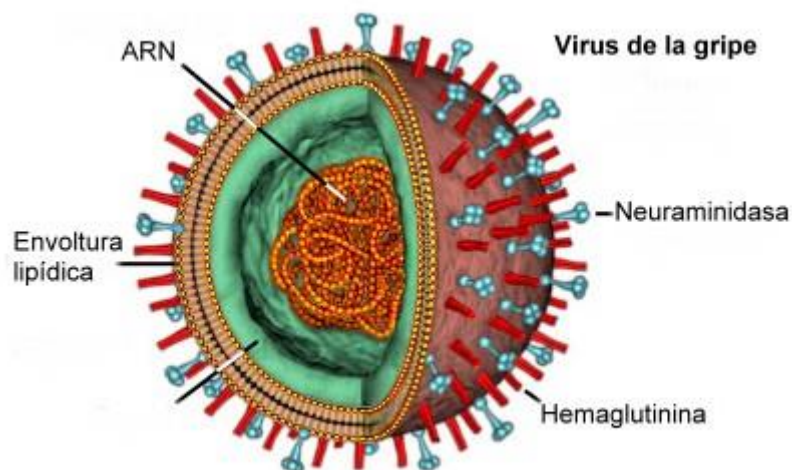
2.1.2. ETIOLOGIJA

Uzročnik bolesti pripada porodici *Orthomyxoviridae*, rodu *Influenzavirus A*. Riječ je o malom, kuglastom virusu promjera 80 do 120 nm koji iskazuje svojstva pleomorfizma i čiji genom sadržava linearnu jednolančanu negativno usmjerenu ribonukleinsku kiselinu (RNK) koja se sastoji od 8 segmenata odgovornih za kodiranje 10 proteina (PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M1 i M2 te NS1 i NS2). Proteini PB1, PB2, PA i NP tvore enzimski kompleks s RNK molekulom, tzv. ribonukleoprotein (RNP) koji je odgovoran za replikaciju genoma u stanici domaćina. Matriks protein 1 (M1) gradi kapsidu virusa s vanjske strane prekrivenu lipoproteinskom ovojnicom podrijetlom od stanice domaćina, a u koju su ugrađeni matriks protein 2 (M2) te hemaglutinin (HA) i neuraminidaza (NA). Protein kapside M1 uz NP protein evolucijski je izuzetno stabilan pa se oba koriste kao molekularni markeri za određivanje roda (GOTTSTEIN i MAZIJA, 2005.). Protein M2 gradi ionske kanale odgovorne za pucanje viriona i ispuštanje virusnog genoma pri ulasku u stanicu (PINTO i sur., 1992.).

Prema glikoproteinima hemaglutinin i neuraminidaza razlikujemo podtipove unutar roda influence virusa A. Poznato je 16 tipova hemaglutinina (H1 do H16) i 9 tipova neuraminidaze (N1 do N9) te su moguće sve njihove međusobne kombinacije. Ptice su jedina životinjska vrsta kod koje je pronađeno svih 16 podtipova hemaglutinina influence A i svih 9 podtipova neuraminidaze što daje veliku mogućnost za stvaranje novih sojeva virusa. Ulazak

virusa u stanicu domaćina omogućava hemaglutinin, vezanjem na receptore salicilne kiseline na staničnoj membrani te na taj način uzrokuje spajanje virusne ovojnice s membranom stanice domaćina (SKEHEL i sur., 2001.). No, da bi virus ušao u stanicu HA receptor (HA0) mora biti pocijepan djelovanjem proteaza na mjestu rezanja na dva dijela (HA1 i HA2), pri čemu se oslobađa njegov poseban dio, tzv. fuzijski protein koji omogućava dodatno vezanje i ulazak u stanicu (ISIN i sur., 2002.). Za razliku od hemaglutininskih receptora, virusni protein neuraminidaza posjeduje enzimatsku aktivnost i uzrokuje otpuštanje virusnih čestica iz inficiranih stanica cijepajući vezu između HA proteina sa komplementarnim staničnim receptorom, salicilnom kiselinom, a smatra se da ima i ulogu u ulasku virusa u stanicu olakšavajući mu prodiranje kroz sluznicu dišnog sustava (MATROSOVICH i sur., 2004.).

Hemaglutinin je podložan promjeni u antigenskoj strukturi što omogućava virusu antigensko skretanje. Navedeno svojstvo omogućava samom virusu promjenjivost čiji je rezultat smanjena zaštita ljudi i životinja protutijelima stvorenim na prethodni soj. Zbog toga je značajno otežano provođenje imunoprofilakse jer ovisno o antigenskoj razlici infektivnog i cjepnog virusnog soja zaštita može biti smanjena ili može potpuno izostati (LAMB i KRUG, 2001.).



Slika 1. Virus influenza

(izvor: <https://mediblogdefamilia.wordpress.com/2008/01/02/%C2%A1que-viene-la-gripe/>)

2.1.3. EPIZOOTIOLOGIJA

Primarni izvori infekcije su bolesne životinje koje svojim nosnim iscjetkom, kihanjem i kašljanjem izlučuju velike količine virusa. Važno je naglasiti da kod ove bolesti postoji inkubacijsko kliconoštvo, odnosno inficirane životinje izlučuju virus influence 24 sata prije nego što se pojave prvi znakovi bolesti stoga su značajan izvor infekcije inkubacijske kliconoše i asimptomatski inficirane životinje. Osim primarnih, postoje i sekundarni izvori

infekcije u koje ubrajamo predmete i prostore kontaminirane nosnim sekretom ili tijekom kihanja i kašljanja.

Osnovni je način širenja virusa izravnim kontaktom između oboljele i prijemljive životinje. Pored izravnog kontakta, postoji i neizravni kontakt koji podrazumijeva prijenos virusa posredstvom kontaminiranih predmeta, ljudi i njihove odjeće, prostora i prijevoznih sredstava, zraka, ali i hrane i iznutrica životinja uginulih od influence što je već dokazano. Virus može ostati sposoban za infekciju na površinama do 48 sati, na odjeći do 24 sata te na rukama do 12 sati stoga je potrebno provoditi striktno biosigurnosne mjere i dezinfekciju kako bi se smanjio rizik od prijenosa bolesti. Najugroženiji su psi koji su bili u direktnom kontaktu s inficiranim psima iz uzgajivačnica, skloništa i raznih ustanova za dnevnu skrb.

Ulazna vrata su sve sluznice prirodnih otvora, prije svega dišnih organa, ali i ozlijeđena koža. Najveća količina virusa izlučuje se iz oboljele životinje kada kihanjem i kašljanjem nastaje infektivni aerosol kojim se virus može proširiti do 35 metara udaljenosti (WAGHMARE i sur., 2010.) te ovisno o uvjetima ostati infektivan i do 72 sata (BOONE i GERBA, 2005.). Izravni prijenosi virusa koji se pojavljuju s jedne vrste na drugu su mogući i sve češći baš zbog visoke promjenjivosti i velike mogućnosti prilagodbe samog virusa. Pseći influenza virus je sve rasprostranjeniji u populaciji pasa, a kako većina pasa nikad nije bila izložena ovom virusu, postoje mogućnosti za nastanak opsežnih epizootija.

Morbiditet ove bolesti je visok (iznosi 80 %) te ovisi o imunološkom statusu životinje, ali i infektivnoj dozi i podtipu virusa. Mortalitet je, za razliku od morbiditeta, nizak te iznosi manje od 10 % (<https://www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/Canine-Influenza-Backgrounder.aspx> Datum pristupa informaciji: 31.7.2018.). Do uginuća će većinom doći u pasa koji su oboljeli od kompliciranijih i izraženijih oblika bolesti. Životinje koje su cijepljene su u pravilu i dobro zaštićene ukoliko primijenjeno cjepivo sadržava virusni soj srodan infektivnom soju. Kod influence nije utvrđena dobna i spolna predispozicija.

Iako postoje neke sumnje, još uvijek nije sa sigurnošću dokazan prijenos virusa sa pasa na ljude, ali s obzirom na ranije opisanu sklonost virusa antigenskim izmjenama i skretanjima te blizak suživot pasa i ljudi, ova bolest ima izrazito visoki zoonotski potencijal.

2.1.4. PATOGENEZA

Nakon infekcije i za vrijeme bolesti, virusi influence nalaze se u epitelnim stanicama dišnog sustava. U tim se stanicama virusi razmnožavaju, a one propadaju nakon oslobađanja virusa iz stanica. Viremija, u pravilu, ne nastaje, a sam uzročnik i upalne promjene ostaju lokalizirane u dišnome sustavu (DOLIN, 1976.). Kad je riječ o lakšim oblicima bolesti u kojima nema komplikacija, upala je kataralna te je zahvaćena samo sluznica gornjeg dijela dišnog

sustava, dok su u težim slučajevima izraženiji znakovi (izražena jača hiperemija, hemoragije) te upalom može biti zahvaćena sluznica cijelog dišnog sustava.

S mjesta razmnožavanja virus prodire u paratrahealne limfne čvorove odakle se može izolirati te se u tom stadiju već pojavljuju blagi klinički znakovi i patološke promjene na nosnoj sluznici, bronhima i paratrahealnim limfnim stanicama (CVETNIĆ, 1997.). Virus ima afinitet prema mucinu, dok neuraminidaza svojom enzimskom aktivnošću smanjuje viskoznost sluzi na respiratornim sluznicama. To rezultira time da se na taj način ogole receptori na površini epitelnih stanica te se tako omogućuje vezanje virusnog hemaglutinina na njih. Tako se pospješuje vezanje i prodiranje virusa u napadnute stanice i početak upalne reakcije (KUZMAN, 2011.). Razrijeđena sluz koja sadržava viruse lakše dopijeva u donji dio dišnog sustava (HALL i sur., 1976.).

Virusi influence općenito smanjuju otpornost organizma i izravno oštećuju respiratornu sluznicu stoga izrazito pogoduju nastanku i širenju bakterijskih infekcija (PELTOLA i sur., 2005.). U početku je upala kataralna, ali pojavom sekundarnih bakterijskih infekcija postaje gnojna, a klinički tijek bolesti teži i dulji. Gnojna upala uzrokovana bakterijskom superinfekcijom može zahvatiti sve dijelove dišnog sustava, uključujući srednje uho i paranazalne šupljine te, naravno, bronhe i pluća (NICHOLSON i sur., 2003.). Osobite se kod starijih i iscrpljenih kroničnih bolesnika (srčane i plućne bolesti, dijabetes, imunodeficijencija) mogu razviti teži oblici s brojnim bakterijskim komplikacijama i smrtnim ishodom.

2.1.5. KLINIČKA SLIKA

Kao i kod većine sisavaca, tako i kod pasa, influenza virus uzrokuje akutnu respiratornu infekciju. Ne postoji određeno razdoblje u godini kad se pojavljuje influenza u pasa, nego se ona može pojaviti tijekom cijele godine. Od svih pasa koji su izloženi psećem influenza virusu i pri tome inficirani, 80 % će ih pokazivati kliničke znakove bolesti, dok ih 20 % neće, ali će pri tome izlučivati virus i širiti zarazu.

Većina znakova povezanih s infekcijom influence nisu patognomični za ovu bolest bez obzira o kojem se podtipu hemaglutinina radi. Na samom početku klinički znakovi obično brzo napreduju, a inkubacijsko razdoblje u prirodnim uvjetima najčešće iznosi 2 do 3 dana. Za virus influence podtipa H3N8 inkubacijsko razdoblje iznosi 1 do 5 dana, a klinički znakovi će se pojaviti 2 do 3 dana nakon izlaganja virusu, dok psi inficirani podtipom H3N2 mogu početi pokazivati znakove 2 do 8 dana poslije infekcije. Većina pasa će iskazivati slične kliničke znakove bolesti: letargija, anoreksija, depresija, prisutan nosni iscjedak i iscjedak iz oka te kihanje i kašljanje.

Najznačajniji klinički znak ove bolesti je kašalj koji može trajati 10 do 21 dan bez obzira na liječenje antibioticima i antitusicima. Inficirani psi mogu imati mekan i vlažan kašalj ili, u suprotnom, suh kašalj vrlo sličan kašlju koji se bilježi kao dominantna klinički znak tijekom pojave kašlja čopora.

U početku nosni iscjedak može biti čist (serozan), ali ubrzo pojavom bakterijskih infekcija, i to najčešće *Pasteurella multocida* i mikoplazmi, postaje mukopurulentan.

Za razliku od ljudi, klinički su znakovi kod pasa obično blagi i prolazni te oni često obole subklinički od influence. Mnogi psi imaju blago povišenu temperaturu koja može potrajati 1 do 4 dana.

Kod klinički blagih respiratornih sindroma razvije se umjerena groznica sa suhim i neproduktivnim kašljem koji može potrajati nekoliko tjedana, dok se kod kompliciranijih slučajeva iz bronhitisa i bronhiolitisa može razviti pneumonija i bronhopneumonija s abnormalnim plućnim šumom. Osim toga, teški oblik influence može uključivati hemoragijski traheitis, pleuritis te znakove vaskulitisa s visokom tjelesnom temperaturom i mogućim fatalnim ishodom. Bronhitis i bronhiolitis često su praćeni kongestijom, edemom i infiltracijom neutrofila.

Psi su u pravilu slobodni od influenza virusa 7 dana od početka kliničkih znakova, dok ih se većina oporavi unutar 2 do 3 tjedna. Unatoč tome što se većina pasa oporavi bez posljedica, zabilježeni su slučajevi uginuća od influence virusa podtipa H3N2. Patohistološke promjene uključuju lezije u plućima u obliku multifokalnih crvenkastih konsolidacija, gnojni traheitis, multilobularni ili difuzni nekrotizirajući traheobronhitis, multilobularni bronhiolitis i alveolitis. Hemoragična upala pluća najčešća je kod pasa hrtova, ali ne i kod drugih pasmina (CRAWFORD i sur., 2005.).

2.1.6. DIJAGNOSTIKA

Influenca kod pasa se ne može dijagnosticirati isključivo na temelju kliničkih znakova (kašljanje, kihanje i nosni iscjedak) jer se isti pojavljuju i kod drugih respiratornih bolesti pasa. Uspješna laboratorijska dijagnostika psećih respiratornih infekcija većinom ovisi o trenutku skupljanja uzoraka za otkrivanje uzročnika. Sumnja se postavlja na temelju anamnestičkih podataka, kliničke slike te patoanatomskog nalaza, dok je objektivnu potvrdu infekcije pasa virusom influence moguće postaviti nekim od objektivnih laboratorijskih pretraga. Kako za ostale virusne uzročnike u respiratornom traktu, tako i za infekciju influenza virusom vrijedi da je virus u inficiranoj životinji prisutan vrlo kratko vrijeme. Eksperimentalni podaci jasno pokazuju da je virus u bolesnoj životinji prisutan 7 dana od infekcije te da ga poslije više nije moguće otkriti.

Laboratorijske dijagnostičke metode za objektivnu dijagnostiku influence pasa uključuju izdvajanje virusa, imunološki test potvrde virusnog antigena, PCR koji detektira virusne nukleinske kiseline te serološke metode potvrde specifičnih protutijela za virus influence. Kao uzorak za izdvajanje virusa najbolje je uzeti obrisak ili ispirak nosa unutar 48 sati od prvih zabilježenih kliničkih znakova (ANONIMNO, 2015.). Ne smije se duže čekati sa sakupljanjem uzoraka jer se viremija značajno smanjuje.

Izdvajanje virusa moguće je provesti na linijskim staničnim kulturama, i to najčešće Madin-Darby stanica psećeg bubrega (MDCK), ili embrioniranim kokošjim jajima (DUBOVI, 2010.). Prednost postupaka izdvajanja virusa je njihova visoka specifičnost, a nedostaci su što je potrebno nekoliko dana za njihovu provedbu i mogu biti nedovoljno osjetljivi u slučaju infekcija s niskom razinom viremije. To je razlog zašto se sve više koriste molekularne metode u dijagnostici i zašto su lančana reakcija polimerazom s prethodnom reverznom transkripcijom (RT-PCR) i lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu (real time RT-PCR) vjerojatno najpouzdaniji testovi za dijagnostiku infekcije u pasa. Prednost ovih metoda je brzo dobivanje rezultata (unutar jednog dana) i visoka osjetljivost, a nedostatak je zahtjevnost izvođenja i relativno visoka cijena (FOORD i sur., 2009.).

Pored navedenog, vjerojatno se najčešće koriste serološke metode u dijagnostici influence pasa. Referentne serološke metode su inhibicija hemaglutinacije (IHA) koja se temelji na svojstvu uzročnika da aglutinira eritrocite, i jednosmjerna radijalna hemoliza (SRH). IHA test je visoko osjetljiv i može dijagnosticirati protutijela najranije 7 dana od infekcije (DESHPANDE i sur., 2009.). U novije vrijeme mogu se koristiti i različite inačice imunoenzimnog testa (ELISA). Razlog tome je jednostavnost izvođenja ove metode i mogućnosti pretraživanja velikog broja uzoraka u kratkom vremenskom razdoblju. Za provedbu serološke metode dijagnostike influence uzimaju se uzorci krvi te se po principu parnih seruma pretražuju dva uzorka krvi uzetih od iste životinje. Prvi uzorak, serum iz akutne faze bolesti, se uzima odmah na početku bolesti, a drugi, serum u konvalescenciji, 10 do 14 dana kasnije te se usporedbom tih dvaju rezultata postavlja dijagnoza. Dijagnoza je pozitivna ako je titar protutijela u konvalescentnom serumu značajno viši od titra u akutnom serumu.

Postmortalno se virus može dokazati u plućnom tkivu RT-PCR testom kojim se dokazuje gen M influenza A virusa i gen H3 CIV (canine influenza virus) (PAYUNGPORN i sur., 2008.).

2.1.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Infekcija pasa influenza virusom često može nalikovati zaraznom traheobronhitisu („kašalj čopora“) pasa koji je multikauzalne etiologije te najčešće uzrokovan jednom ili više bakterijskih vrsta i/ili virusnom infekcijom, u što uključujemo *Bordetella bronhiseptica* i parainfluenca virus (<https://www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/Canine-Influenza-Background.aspx> Datum pristupa informaciji: 31.7.2018.).

Osim navedenog, potrebno je isključiti i ostale bolesti čija klinička slika nalikuje influenci, a tu ubrajamo infekcije uzrokovane adenovirusima, herpesvirusima, koronavirusima, reovirusima te morbilivirusima često u kombinaciji s bakterijskim infekcijama.

2.1.8. LIJEČENJE

Potrebno je stručno mišljenje veterinara kako bi se odredile opcije liječenja i najbolji smjer same terapije. Terapija za liječenje influence pasa, kao i za većinu virusnih bolesti, je u velikoj mjeri potporna. Dobra prehrana i visoka nutritivna vrijednost hrane mogu izgraditi i ojačati imunološki sustav. Većina pasa se oporavi od influence unutar 2 do 3 tjedna. Sekundarne bakterijske infekcije, pneumonija, dehidracija ili neka druga stanja, poput gravidnosti, trahealnog kolapsa, imunosupresije i ostalog, mogu zahtijevati dodatnu dijagnostiku i liječenje.

Antibiotici se koriste kod sumnje na sekundarne bakterijske infekcije ili u slučaju kad su one potvrđene. Zbog sve veće mogućnosti nastanka rezistencije bakterija na antibiotike, preporuča se da se napravi antibiogram prije odabira antibiotika.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) se koriste kod životinja s visokom tjelesnom temperaturom i za smanjenje upalnog procesa, ali nedostatak korištenja ovih lijekova je prekrivanje kliničkih znakova bolesti te, osim toga, mogu pogodovati nastanku sekundarnih bakterijskih infekcija. Nadalje, potrebno je koristiti i tekućinsku terapiju kako bi se ispravila dehidracija ili održavala trenutna hidracija.

Antivirusni lijekovi se u pravilu koriste u profilaktičke svrhe za zaštitu kliničkih zdravih životinja za vrijeme trajanja epizootije bolesti, ali su oni kod liječenja influence dopušteni za korištenje samo u ljudi. Vrlo je malo poznato o njihovoj upotrebi, efikasnosti i sigurnosti u pasa.

Kako bi se spriječio prijenos virusa, pse inficirane psećim influenza virusom podtipa H3N2, kao i ostale pse u okolini, potrebno je staviti u karantenu u trajanju od 4 tjedna.

2.1.9. PROFILAKSA

Virus influence može opstati u okolišu te tako biti sposoban za infekciju do 2 dana, a na rukama i odjeći do 24 sata. Potrebno je provoditi dezinfekciju predmeta i prostora u prijevoznim sredstvima, skloništima i veterinarskim ambulancama, a sredstva koja pomažu u tome su kvaterni amonijevi spojevi (npr. benzalkonijev klorid), aldehidi, kalijev peroksimonosulfat, fenoli i izbjeljivači (razrjeđenje 1:30) i ostalo. Čišćenje i dezinfekcijski protokol bi trebali biti dobro utvrđeni kako bi se smanjio rizik od prijenosa virusa putem indirektnog kontakta ljudima i predmetima (posude za hranu, kavezi itd.).

Svi zaposlenici bi trebali prati ruke sapunom i vodom nakon što su bili u kontaktu sa psima ili njihovom slinom, fecesom, urinom ili krvi, nakon čišćenja kaveza, prije i nakon rada sa svakim psom te u ostalim sličnim situacijama. Bolesni i izloženi psi bi trebali biti izolirani, a preporučeno je da izolacijsko razdoblje traje 4 tjedna. Preporuča se da svaka osoba koristi osobnu zaštitnu opremu, poput rukavica, maske i zaštitnog odijela, za vrijeme rada s bolesnom životinjom kako bi se spriječila kontaminacija njihove osobne odjeće. Potrebno je očistiti i dezinficirati svu odjeću i obuću, opremu, površine i ruke nakon izlaganja psima koji pokazuju kliničke znakove respiratorne infekcije.

Vlasnici, čiji psi kašlju, kišu ili pokazuju neke druge znakove respiratorne bolesti, bi trebali izbjegavati kontakt s drugim psima ili dovesti svog psa na mjesta gdje se nalaze drugi psi. Zadatak veterinarske prakse je provoditi biosigurnosne mjere kako bi se spriječio prijenos virusa između pasa. Psima s kliničkim znakovima respiratorne bolesti ne bi trebao biti dozvoljen boravak u čekaonici gdje se nalaze i drugi psi. Vlasnici bi trebali čekati u autu sa svojim psom dok osoblje nije spremno pregledati psa bez opasnosti od prijenosa virusa na druge pse.

Specifična imunoprofilaksa je dostupna za H3N2 i H3N8 podtip influence virusa te su na tržištu dostupna bivalentna cjepiva za oba podtipa virusa. Na tržištu se nalazi cjepivo Nobivac® Canine Flu H3N8, proizvođača Merial koje sadržava inaktiviranog uzročnika (CIV H3N8) uz adjuvanse. Cijepljenje se provodi dvokratno s razmakom od 2 do 4 tjedna nakon čega se imuni status održava godišnjim docjepljivanjem. Cijepljenje može smanjiti rizik od obolijevanja pasa od influence, ali ne može u potpunosti zaštititi životinju, odnosno spriječiti infekciju. Naime, cjepivo može smanjiti izraženost i trajanje kliničkih znakova bolesti.

2.2. HEPATITIS E

Hepatitis E je virusna upalna bolest jetre raširena po cijelom svijetu, najčešće u južnoj i istočnoj Aziji. Naime, smatra se da je glavni uzrok akutnog hepatitisa te se pojavljuje endemski u pojedinim dijelovima svijeta gdje su loši sanitacijski i higijenski uvjeti. Procjenjuje se da je u svijetu trenutno oko 20 milijuna ljudi zaraženo virusom hepatitisa E, dok se svake godine pojavljuje novih 3 milijuna slučajeva oboljenja, a sa smrtnim ishodom završava njih 60 tisuća. Brojke su pokazatelj ozbiljnosti ove bolesti, kako za humanu, tako i za veterinarsku medicinu.

2.2.1. ETIOLOGIJA

Virus hepatitisa E pripada rodu *Hepevirus*, porodici *Hepeviridae*. Prvotno se svrstavao u porodicu *Caliciviridae*, ali je naknadnim upoznavanjem njegovih replikacijskih osobitosti izdvojen u zasebnu obitelj (TAM i sur., 1991.). Riječ je o virusu ikozaedrnog oblika bez ovojnice i promjera 27 do 24 nm, dok se unutar virusne kapside nalazi jednolančana molekula RNK pozitivnog naboja s ne-prepisujućim 5' i poliadeniliranim 3' krajem molekule. Pretpostavka je da oba kraja molekule RNK sudjeluju u regulaciji prepisivanja i umnožavanja virusa (TAM i sur., 1991.).

Između ne-prepisujućih krajeva molekule nalaze se tri zasebna otvorena okvira čitanja (engl. *Open reading frame* ili ORF) ili kodirajuće regije (JEMERŠIĆ i sur., 2010.). ORF1 zauzima dvije trećine RNK molekule i najvjerojatnije je odgovoran za kodiranje za nestrukturani poliprotein koji se kasnije cijepa na manje nestrukturane proteine virusa poput metiltransferaze, cistein proteaze, helikaze i RNK zavisne RNK polimeraze (KOONIN i sur., 1992.). ORF2 i ORF3 nastaju prepiskom iz sub-genomske RNK (GRAFF i sur., 2006.) te je ORF2 odgovoran za kodiranje kapsidnog proteina, dok ORF3 kodira fosfoprotein veličine 123 aminokiselina. Navedeni fosfoprotein sudjeluje u virusnoj morfogenezi. ORF1 je smješten bliže 5' kraju RNK molekule, a ORF2 i ORF3 su bliže 3' ne-prepisujućem kraju molekule, dok ORF3 dijelom preklapa ORF2.

Usprkos poznavanju morfologije virusa hepatitisa E, do danas nije u cijelosti poznat ciklus njegovog umnožavanja, niti su utvrđeni stanični receptori za virus, a nisu poznati ni nositelji svojstava njegove virulencije (PAVIO i sur., 2010.). Smatra se da nakon ulaska virusa u stanicu i oslobađanja RNK dolazi do aktiviranja ORF1, prepiske poliproteina te nastanka nestrukturanih proteina koji sudjeluju u sintezi genomske i sub-genomske RNK. Zbog nakupine replikacijskih čimbenika u blizini endoplazmatskog retikuluma, utvrđenih nakon *in vitro* umnožavanja virusa, smatra se da je upravo on ključan za umnožavanje virusnih čestica (GRAFF i sur., 2006.). Pretpostavlja se da je osnova njegove patogeneze *in vivo* posljedica burnog imunskog odziva organizma na njegovo prisustvo (TAM i sur., 1996.).

Postoji samo jedan serotip virusa, ali su na temelju razlika u virusnom genomu ustanovljena četiri genotipa (LU i sur., 2006.). Genotip HEV 1 podijeljen je u pet podtipova, genotip HEV 2 u dva, genotip HEV 3 u deset, dok je HEV 4 podijeljen u sedam podtipova. Genotipovi 1 i 2 se pojavljuju isključivo u ljudi i uzrokuju velike epidemije u zemljama lošijeg higijenskog statusa, dok su genotipovi 3 i 4 izolirani iz raznih životinjskih vrsta i ljudi te se mogu povezati s pojedinačnim slučajevima hepatitisa E u zemljama u razvoju i visokorazvijenim zemljama (VASICKOVA i sur., 2005.). Obzirom na patogenezu, smatra se da su izolati genetskih skupina 1 i 2 jače patogeni od izolata genetskih skupina 3 i 4. Genotip 3 je izdvojen s područja Europe, SAD-a i Japana, dok je genotip 4 ponajprije svojstven za Aziju (LU i sur., 2006.), premda su zabilježeni i sporadični slučajevi infekcije tipom 4 i u Europi (WITCHMAN i sur., 2008.; FOGEDA i sur., 2009.).

2.2.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Domaće i divlje svinje su glavni rezervoar virusa hepatitisa E te predstavljaju važnu kariku u daljnjem širenju virusa. S vremenom je dokazano da i ostale životinjske vrste mogu biti rezervoar virusa pa su tako kod pasa mnogim istraživanjima dokazana protutijela virusa hepatitisa E od kojeg oni klinički ne obolijevaju. Smatra se da je pas slučajan domaćin virusa za ljude (MENG, 2000.) te da je to postao zbog sve prisnijeg suživota čovjeka i psa.

Kontaminacija vode za piće životinjskim ili ljudskim fecesom česta je u zemljama u razvoju te je vjerojatno najvažniji izvor infekcije (ASHBOLT, 2004.). Dodatan izvor infekcije, osobito u razvijenim zemljama, jest nedovoljno termički obrađeno meso domaćih svinja, ali i divljih svinja i jelena, kao i iznutrice inficiranih životinja koje služe kao hrana (TAKAHASHI i sur., 2004.).

Virus se najčešće širi fekalno-oralnim putem. Direktni prijenos kontaktom sa zaraženom osobom dokazan je u svega 1 do 2% slučajeva unutar obiteljske zajednice (VASICKOVA i sur., 2007.). Opisan je i transplacentalni prijenos virusa hepatitisa E u trećem tromjesečju trudnoće. To je povezano s visokom perinatalnom smrtnošću inficiranih novorođenčadi (KHUROO i sur., 1995.). Iako nema izravnog dokaza prijenosa uzročnika konzumacijom školjkaša, svi podaci govore tome u prilog (LESS, 2000.).

2.2.3. PATOGENEZA

Patogeneza hepatitisa E nije do kraja razjašnjena. Infektivna doza virusa hepatitisa E je nepoznata. Nakon što virus uđe u organizam fekalno-oralnim putem, prolazi kroz intestinalni trakt gdje se umnaža. Iako se virus umnaža u enterocitima, primarni tropizam ima prema hepatocitima stoga nakon crijeva odlazi u jetru. Poslije replikacije u citoplazmi hepatocita,

virus se oslobađa u žuč i krv putem mehanizama koji još uvijek nisu razjašnjeni. Oštećenja na jetri izazvana virusom hepatitisa E najvjerojatnije su imunološki posredovana citotoksičnim T stanicama i NK (engl. *natural killer*) stanicama. Virus se izlučuje u vanjsku okolinu putem fecesa.

2.2.4. KLINIČKA SLIKA

Psi ne obolijevaju od hepatitisa E stoga nije ni opisana klinička slika.

U ljudi se hepatitis E javlja u inaparentnom i akutnom obliku. Kod djece infekcija u pravilu prolazi asimptomatski. Kod kliničkih slučajeva inkubacija iznosi 3 do 8 tjedana, u prosjeku 40 dana (PURCELL i EMERSON, 2008.).

Na početku bolesti klinički znakovi su nespecifični i nalik influenci što podrazumijeva povišenu tjelesnu temperaturu, gubitak apetita, bolove u mišićima, slabost, bol u trbuhu, mučninu i povraćanje. Navedena početna faza traje 1 do 10 dana. Nakon toga slijedi faza bolesti u kojoj se pojavljuju žutica i tamniji urin te ta faza može potrajati 15 do 40 dana. Takvo stanje je popraćeno viremijom, povišenjem jetrenih enzima (ALT, AST) i serokonverzijom antitijela.

Hepatitis E je tipična samolimitirajuća bolest stoga se u pravilu ne pojavljuje u kroničnom tijeku, mada postoje opisi kroničnog hepatitisa E u imunosupresivnih osoba (PURCELL i EMERSON, 2008.). Fulminantni hepatitis pojavljuje se u trudnica te u posljednjem tromjesečju trudnoće smrtnost može biti i do 20%, međutim još nisu u potpunosti jasni razlozi (BHATIA i sur., 2008.).

2.2.5. DIJAGNOSTIKA

Povijesno gledano objektivna dijagnoza virusnih infekcija postavljala se dokazom virusnih čestica u suspenziji stolice elektronskom mikroskopijom (STEVANOVIĆ i sur., 2014.). Ta je metoda izrazito niske osjetljivosti, skupa i teška za izvođenje (ATMAR i ESTES, 2001.).

Pored brojnih metoda dijagnostike, danas se sve više primjenjuju molekularne metode (RT-PCR i real time RT-PCR) koje su zbog brzog dobivanja rezultata i svoje visoke osjetljivosti u pravilu prvi izbor u dijagnostici virusa hepatitisa E.

Osim navedenog, u dijagnostici se koriste i imunološke metode. Pod tim podrazumijevamo ELISA test što je također visoko osjetljiv test te je pristupačan cijenom, za razliku od imunofluorescentnog testa koji se ne koristi rutinski zbog visokih troškova i

zahtjevnosti izvođenja istog. Danas postoji velik broj komercijalno dostupnih dijagnostičkih kompleta koji se temelje na načelima imunoenzimnog testa, ali se oni mogu isključivo upotrebljavati za dokaz specifičnih protutijela u zaraženih životinja i ljudi.

Opisana je izolacija virusa na nekoliko *in vitro* staničnih kultura, poput stanica ljudskih pluća, bubrega i jetre, ali se ne koriste zbog slabe obnovljivosti. Trenutno nema pouzdanih staničnih kultura za virus hepatitisa E.

2.2.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

U ovom trenutku nisu zabilježena klinička oboljenja pasa uzrokovana infekcijom virusom hepatitisa E te se smatra da infekcije prolaze asimptomatski. Zbog navedenog ne može se niti govoriti o diferencijalnoj dijagnostici ove bolesti u pasa. U ljudi u obzir dolaze drugi hepatitisi virusne etiologije kao i sve bolesti tijekom kojih se kao klinički znak pojavljuje žutica i oštećenje jetre.

2.2.7. LIJEČENJE

Hepatitis E se, kao i ostale virusne bolesti, liječi simptomatski. Preliminarna *in vitro* ispitivanja Jameela iz 1999. godine pokazuju da su ribavirin i interferon alfa umanjili mogućnost replikacije virusa u staničnim kultura, međutim, do danas na tržištu ne postoji učinkovit lijek protiv hepatitisa E (JEMERŠIĆ i sur., 2010.).

2.2.8. PROFILAKSA

Ne postoje sigurne mjere za prevenciju pojavljivanja i širenja virusa hepatitisa E s obzirom na to da još uvijek nisu poznati svi putevi širenja samog virusa. Provode se nespecifične mjere, poput povećanja sanitarnih standarda kako bi se smanjio rizik kontaminacije vode za piće. Navedena mjera je učinkovita u zemljama u razvoju gdje se hepatitis E pojavljuje endemski.

Smatra se da je u razvijenim zemljama najvažniji put unosa virusa u organizam putem kontaminiranih, termički nedovoljno obrađenih namirnica životinjskog podrijetla stoga je raznim pokusnim termičkim obradama dokazano se virus u kontaminiranoj jetri inaktivira za pet minuta na 191 °C.

Izravni prijenos s kućnih ljubimaca, pa tako i pasa, do sada nije dokazan, ali ostaje otvoreno pitanje njihove uloge u epidemiologiji ove bolesti.

2.3. NOROVIRUS

Norovirusna infekcija je drugi najčešći uzročnik akutne upale želuca i crijeva. Poznata je i pod drugim nazivima pa se koriste termini: virusni gastroenteritis, akutni nebakterijski gastroenteritis, otrovanje hranom, infekcija hranom i „gripa želuca“.

2.3.1. ETIOLOGIJA

Pripadnici roda *Norovirus*, porodica *Caliciviridae* su RNK virusi koji uzrokuju gastroenteritise. Virusna čestica je veličine 27 do 32 nm s izraženom ikozaedralnom simetrijom. Virus sadrži jednolančani RNK genom veličine 7,5 kb, koji sadrži tri ORF regije te jedan strukturni protein veličine 60 kDa.

Porodica *Caliciviridae* sadržava 4 roda: *Vesivirus*, *Lagovirus*, *Sapovirus* i *Norovirus* (GREEN, 2006.). Rod *Norovirus* sadrži viruse koji pripadaju različitim serološkim skupinama, a također je ustanovljeno pet genomskih skupina norovirusa (GI, GII, GIII, GIV i GV) koje se dijele u najmanje 20 genetičkih skupina. Virus se ne može uzgojiti u staničnim kulturama niti postoji životinjski model za infekciju norovirusima ili za norovirusni gastroenteritis što uvelike otežava dolazak do novih spoznaja (HUTSON i sur., 2004.).

Prvi opisani norovirus, virus Norwalk, dobio je ime nakon epidemije „bolesti zimskog povraćanja“ opisane 1968. godine u Norwalku, SAD (ADLER i ZICKL, 1969.).

2.3.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Poznato je da se norovirusna infekcija širi brzo i vrlo lako zbog male infekcijske doze (10-100 virusnih čestica), velikog broja rezervoara virusa, mogućnosti prijenosa na više različitih načina i kratkotrajne imunosti nakon preboljenja infekcije (maksimalno do 18 mjeseci). Bitno je reći da je norovirus vrlo stabilan u okolini te može preživjeti u ekstremnim uvjetima kao što su vrlo niske temperature (ispod 0°C) te vrlo visoke temperature (do 60°C). Česta su sporadična obolijevanja ili epidemije akutnog gastroenteritisa u poluzatvorenim okruženjima kao što su škole, bolnice, studentski domovi i slično.

U ljudi, prema učestalosti, najčešći način širenja bolesti je preko hrane, zatim izravno s čovjeka na čovjeka te rjeđe kontaminiranom vodom. Ljudi izlučuju uzročnika 2 tjedna nakon infekcije, dok se u najvišem titru izlučuje 25 do 72 sata sata nakon infekcije. Kod asimptomatskih kliconoša izlučivanje može potrajati i dulje.

Psi se zaraze putem kontaminiranih predmeta i hrane. Dokazano je da psi mogu inficirati ljude psećim norovirusom, a uz to novija istraživanja pokazuju da je izdvojen i humani norovirus iz uzoraka stolice pasa, neovisno o tome pokazuju li inficirani psi znakove gastroenteritisa ili oni izostaju (MESQUITA i sur., 2010.). Naime, da bi pas bio sumnjiv na infekciju humanim norovirusom, potrebno je da njegove stanice sadrže karbohidratni kompleks poznat kao histo-krvna grupa antigena (HBGA) na koji se može vezati norovirus (MARIONNEAU i sur., 2002.). HBGA kompleks se nalazi na eritrocitima, površini epitelnih stanica gastrointestinalnog, mokraćno spolnog i respiratornog trakta, ali može se naći i u tjelesnim tekućinama, poput sline (MARIONNEAU i sur., 2001.). Navedeni kompleks je dokazan u pasa čime je zadovoljen prvi korak u infekciji norovirusom, no pitanje izravnog prijenosa norovirusa s ljudi na životinje i dalje je otvoreno.

2.3.3. PATOGENEZA

Patogeneza norovirusne infekcije nije u potpunosti razjašnjena. Norovirus ima tropizam prema enterocitima i imunskim stanicama, poput makrofaga, dendritičkih stanica i B stanica. Virus uđe u lumen crijeva domaćina i pri tome probija sloj epitelnih crijevnih stanica kako bi došao do imunskih stanica koje leže ispod epitelnih stanica crijeva. Enterociti su zaduženi za prikupljanje uzoraka iz lumena crijeva i njihov prienos do stanica imunološkog sustava koje se nalaze ispod površine zbog poticanja tolarogenog i upalnog odgovora. Posebna vrsta enterocita, M stanice (engl. *microfold cells*), su naročito važne u navedenom procesu. M stanice leže u lumenu crijeva preko stanica Peyerovih ploča te se mogu izolirati iz limfnih čvorova.

Mnoga istraživanja su pokazala da se učinak mnogih crijevnih virusnih infekcija, među kojima je i norovirusna infekcija, pojačava interakcijom s bakterijama koje su prisutne u crijevima.

2.3.4. KLINIČKA SLIKA

Inkubacija bolesti je vrlo kratka i obično traje 24 do 48 sati. Kod ljudi infekcija norovirusom se očituje naglo pojavom mučnine, povraćanja, vodenastog proljeva i abdominalne boli. U pojedinim slučajevima dolazi i do glavobolje te blagog povišenja tjelesne temperature. Kod djece će se infekcija češće očitovati povraćanjem, a kod odraslih ljudi proljevom. U prirodnim, kao i pokusnim infekcijama, dokazano je da bolest može proći bez simptoma u više od 30 % inficiranih osoba (BARBIĆ, 2009.).

Kod pasa se samostalna norovirusna infekcija rijetko klinički manifestira stoga često dolazi do istovremene infekcije psećim parvovirusom ili psećim koronavirusom što će dovesti

do kliničkih znakova gastroenteritisa (MARTELLA i sur., 2009.). Najčešće se pojavljuju povraćanje, proljev, dehidracija i letargija.

Virus u prednjem dijelu tankog crijeva uzrokuje patohistološke promjene u vidu skraćivanja i proširenja crijevnih resica jejunuma uz infiltracije mononuklearnim stanicama i citoplazmatsku vakuolarizaciju. Uz promjene na jejunumu, smatra se da poremećaj motoričke funkcije želuca nastaje tijekom infekcije virusom te da uzrokuje kliničke znakove mučnine i povraćanja.

2.3.5. DIJAGNOSTIKA

Na temelju kliničkih znakova može se postaviti sumnja na norovirusnu infekciju, međutim dokaz uzročnika je moguće načiniti pretragom uzorka stolice direktno elektronskim mikroskopom ili imunoelektronskom mikroskopijom, čime se bolest objektivno dokazuje.

Kao i kod drugih virusnih bolesti, najčešće korištena metoda za objektivnu dijagnostiku je RT-PCR metoda kojom se može dokazati uzročnik u fecesu ili povraćenom sadržaju.

Pored navedenog, objektivnu dijagnozu norovirusne infekcije moguće je postaviti i na osnovnu seroloških pretraga (ELISA) parnih seruma. U tom slučaju, bolest potvrđuje četverostruki porast titra specifičnih protutijela konvalescentnom serumu.

2.3.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Da bi se potvrdila dijagnoza virusne gastrointestinalne infekcije, potrebno je isključiti bakterije i parazite kao uzročnike bolesti. Uzevši u obzir kliničke znakove koji se pojavljuju kod norovirusnih infekcija, pod diferencijalnu dijagnozu možemo uključiti infekcije parvovirusom, rotavirusom, astrovirusom, koronavirusom i ostalim.

2.3.7. LIJEČENJE

Bolest najčešće prolazi spontano uz rehidraciju i nadoknadu elektrolita za 12 do 60 sati od pojave prvih kliničkih znakova, ne ostavljajući trajne posljedice (BARBIĆ, 2009.). Postoje neki lijekovi koji mogu smanjiti iritaciju želuca, ali od svega je najvažnije održavati psa hidriranim jer dehidracija može učiniti više štete od samog virusa.

2.3.8. PROFILAKSA

Kako bi se smanjio rizik prijenosa bolesti, potrebno je da ljudi održavaju svoju osobnu higijenu, posebno osobe koje sudjeluju u pripremi hrane, dok klinički oboljele osobe ne smiju biti u kontaktu s hranom najmanje 48 do 72 sati po prestanku kliničkih simptoma.

Potrebno je spriječiti kontaminaciju vode učestalom kontrolom i sprječavanjem fekalnog zagađenja, dok kontaminirane predmete treba dezinficirati odgovarajućim sredstvima prema uputama proizvođača. Na taj način, osim ljudi, i psi će se zaštititi od infekcije.

Specifična imunoprofilaksa norovirusne infekcije kod ljudi se ne provodi u praksi, ali postoji rekombinantno cjepivo za peroralnu primjenu koje je pokazalo učinkovitu zaštitu u predkliničkim istraživanjima. Djeluje tako da potiče lokalnu imunost crijevne sluznice. Smatra se da će u budućnosti specifična imunoprofilaksa predstavljati značajnu mjeru u smanjenju rizika od nastanka i širenja bolesti.

2.4. ROTAVIRUS

Rotavirus je jedan od najčešćih uzročnika virusnog gastroenteritisa pasa, ali i ljudi. Naime, rotavirus uzrokuje smrt oko 611 tisuća djece na godinu, ponajviše u zemljama u razvoju uslijed nedostatne medicinske skrbi (PARASHAR i sur., 2006.). Iako je značajan uzročnik morbiditeta u štenadi i djece, otkriven je tek 1973. godine kada su ga znanstvenici dokazali u sluznici duodenuma u djeteta s akutnim gastroenteritisom.

2.4.1. ETIOLOGIJA

Rotavirus je ime dobio po tome što ima oblik kotača (lat. *rota*-kotač) na elektronskomikroskopskoj snimci. Pripadaju porodici *Reoviridae*, rodu *Rotavirus*. Virus sadrži dvolančanu RNK podijeljenu u 11 segmenata, okruženu dvoslojnom proteinskom kapsidom. Segmentirani genom objašnjava njihovu izrazitu genetičku varijabilnost i mogućnost mješovitih infekcija u istom domaćinu (VOTAVA i sur., 2003.). Promjer virusne čestice je 70 nm te je virus rezistentan na uobičajene dezinficijense, a osjetljiv na klor i klor-dioksid.

Rotavirusi su svrstani u 7 seroloških skupina (A-G), dok su rotavirusi skupine A, nadalje, svrstani u 16 G-serotipova i te 15 P-serotipova. Skupina rotavirusa koja napada pse pripadaju skupini A te je to skupina koja najčešće uzrokuje infekciju i kod ljudi.

2.4.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Karakteristično širenje rotavirusne infekcije vezano je uz fekalno-oralni prijenos. Infektivna doza je vrlo mala te je dokazano da je svega 10^2 virusnih čestica dovoljno da izazove bolest.

Izvor rotavirusne infekcije u pasa je, prije svega, feces bolesnih životinja, ali i asimptomatskih kliconoša, dok se bolest najčešće prenosi hranom, vodom te odjećom i obućom ljudi koji su u kontaktu sa psom.

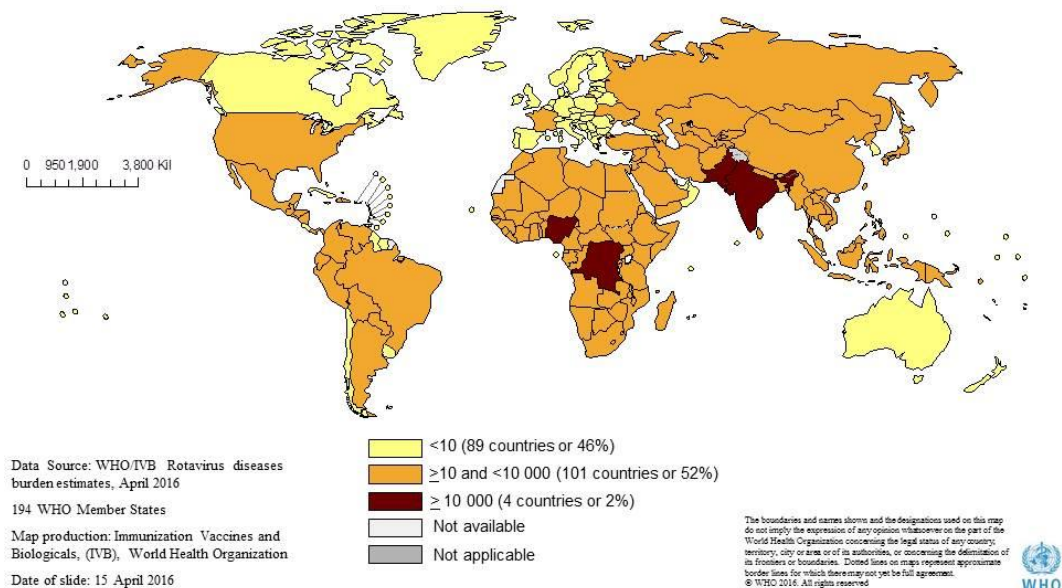
U pravilu obolijeva štenad starosti do 3 mjeseca, i to naravno štenad koja nije primila cjepivo koje ih štiti od rotavirusne infekcije. Najprijemljiviji su psi s nerazvijenim ili oslabljenim imunološkim sustavom.

Virus je poprilično otporan na djelovanje niskih temperatura tako da se s ovom infekcijom možemo susresti i u zimskim mjesecima, iako se ona najčešće javlja u toplim ljetnim mjesecima. Otporni su na uobičajene dezinficijense koji se rabe za dezinfekciju radnih površina i dezinfekciju ruku (ANSARI i sur., 1991.). Zbog navedenog, ali i zbog male infektivne

doze, rotavirusne infekcije predstavljaju problem u stacionarima gdje je smješteno više životinja.

Do sad je već brojnim istraživanjima dokazan prijenos rotavirusa s kućnih ljubimaca na ljude, posebno djecu koja pokazuju kliničke znakove akutnog gastroenteritisa (DE GRAZIA i sur., 2007.).

215 000 global child rotavirus deaths, 2013



Slika 2. Rasprostranjenost rotavirusa

(izvor: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/)

2.4.3. PATOGENEZA

Rotavirus napada želučanu i crijevnu sluznicu te uzrokuje smetnje u resorpciji hranjivih tvari i sekreciji probavnih sokova. U patogenezi rotavirusne infekcije je važno naglasiti tkivni i stanični tropizam samog virusa. Naime, rotavirus inficira samo stanice epitela tankog crijeva. Oštećuje epitelne stanice na vrhu resica tankog crijeva, dok stanice kripta ostaju neoštećene. Oštećenjem tih visoko diferenciranih apsorbiranih stanica i bujanjem nediferenciranih stanica kripta, posljedično dolazi do gubitka apsorbirajuće sposobnosti crijeva za vodu i natrij te nastaje proljev. Osim toga, radi oštećenja mikrovila enterocita, dolazi do gubitka

aktivnosti hidrolaza (alkalna fosfataza, laktaza) te se radi nedostatka enzima pogoršava osmotski poremećaj kojeg uzrokuje neprobavljena hrana.

2.4.4. KLINIČKA SLIKA

Inkubacija bolesti traje 1 do 7 dana. U ljudi tipičan klinički oblik počinje povraćanjem, nakon kojeg slijedi vodenasti proljev koji traje 4 do 8 dana. Temperatura bude blago povišena, a ponekad se javlja netolerancija na laktozu (BARBIĆ, 2009.). U pojedinim slučajevima zabilježeni su i klinički znakove od strane dišnog sustava što podrazumijeva izraženo kašljanje i sekreciju iz nosa. Osim toga, u ljudi se rotavirusni gastroenteritis klinički javlja s različitim stupnjem izraženosti simptoma. Klinički oblik varira od asimptomatskog, samolimitirajućeg do teškog kliničkog oblika. U pravilu se oboljeli u potpunosti oporave od bolesti, dok su smrtni slučajevi zabilježeni isključivo kod jakih i dugotrajnih proljeva bez nadoknade tekućine i elektrolita.

Također je i kod pasa opisana klinička slika te su znakovi vrlo slični kao u ljudi. Prvi znak rotavirusne infekcije je blag do umjeren vodenasti proljev. Osim toga, može se pojaviti sluz u fecesu, blago povišena temperatura, mučnina ili povraćanje, oslabljeni apetit te umor i letargija. U ozbiljnijim slučajevima, psi mogu uginuti od dehidracije, ekstremnog gubitka tjelesne težine te potpunog gubitka apetita. Kod pasa često infekcija može proći asimptomatski, ali izlučivanjem virusa putem fecesa predstavljaju opasnost za okolinu. Pored štete koju naprave primarni uzročnici-virusi, česta komplikacija ove infekcije su sekundarne infekcije bakterijama među kojima prevladava *Escherichia coli*.

2.4.5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika bolesti zasniva se na dokazu uzročnika u fecesu oboljelih pasa. Imunoenzimski test (ELISA) je najprimjenjivanija metoda dijagnostike rotavirusne infekcije, a za dijagnostiku bolesti uzrokovane rotavirusom serološke skupine A na tržištu se nalazi nekoliko dijagnostičkih komercijalnih kitova.

Metoda lančane reakcije polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (RT-PCR) primjenjuje se za otkrivanje i identifikaciju sve tri serološke skupine rotavirusa koje uzrokuju bolest u ljudi, ali i kod pasa.

U ljudi, kao dodatna ili alternativna metoda, koristi se i metoda elektronske mikroskopije te elektroforeza u poliakrilamidnom gelu (BARBIĆ, 2009.).

2.4.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

U diferencijalnu dijagnozu možemo uključiti ostale virusne bolesti koje napadaju crijeva i uzrokuju slične kliničke znakove. To su parvovirus, koronavirus, astrovirus, norovirus, reovirus i ostalo.

2.4.7. LIJEČENJE

Najčešći problem rotavirusne infekcije je dehidracija stoga se terapija sastoji u nadoknađivanju izgubljene tekućine i elektrolita. Osim navedenog, potrebno je davati antibiotike zbog čestih sekundarnih bakterijskih infekcija.

Sve dok štene povraća, potreban je potpuni post što znači da mu se ne smije davati ni hrana ni voda zato se sve nadoknađuje intravenskim tekućinama. Liječenje traje od 3 do 7 dana te se provodi u pravilu stacionarno, a ako to nije moguće terapija se najmanje dva puta na dan radi sprječavanja dehidracije.

2.4.8. PROFILAKSA

Zbog zoonotskog potencijala rotavirusa, važno je da vlasnici inficirane pse drže odvojeno od ljudi, posebno od mlađe djece. Zbog izlučivanja virusa putem fecesa, potrebno je uklanjati feces pasa kako ostali psi i ljudi ne bi mogli doći u doticaj s njim.

2.5. KRPELJNI ENCEFALITIS

Krpeljni encefalitis je virusna zarazna bolest rasprostranjena diljem Europe i Azije s tendencijom daljnjeg širenja. Godišnji broj slučajeva je procijenjen na 10 tisuća u Rusiji i 3 tisuće u Europi. Prenosi se krpeljima stoga ima sezonski karakter (pojavljuje se od proljeća do jeseni). Zbog navedenog je važno poduzeti preventivne mjere u zaštiti životinja i ljudi.

2.5.1. ETIOLOGIJA

Uzročnik krpeljnog encefalitisa je virus iz porodice *Flaviviridae* i roda *Flavivirus*. Virus je mali (40-60 nm), kuglasti te ima jednolančani RNK genom. Površina samog virusa se sastoji od 2 proteina: E (ovojnični-engl. *envelope*) i M (membranski-engl. *membrane*). E glikoprotein je glavna antigenska determinanta na virusu koja posreduje u vezivanju i fuziji tijekom ulaska virusa (LINDENBACH, 2003.). Nadalje, E protein izaziva tvorbu neutralizacijskih protutijela koja imaju zaštitnu ulogu (LEONOVA i sur., 2007.). M protein se stvara za vrijeme sazrijevanja početne virusne čestice unutar sekretornog aparata te je mali proteolitički fragmet prekursora prM proteina (LINDENBACH, 2003.). Uklanjanje lipidne ovojnice neionskim deterгентom otkriva nukleokapsidu koja se sastoji od C (kapsidnog-engl. *capsid*) proteina i genomske RNK (RUSSEL i sur., 1980.).

Klasificira se kao jedinstveni virus s tri podtipa-europski, sibirski i dalekoistočni koji ujedno predstavljaju i geografsku rasprostranjenost samog virusa (THIEL i sur., 2005.). Najozbiljniji oblik infekcije je uzrokovan dalekoistočnim podtipom čija stopa smrtnosti iznosi 35% (PUGLIESE i sur., 2007.), dok infekcija sibirskim podtipom uzrokuje blaže oblike (stopa smrtnosti 1-3%).

Virus se umnaža u citoplazmi inficiranih stanica. Nakon što se glikoprotein E veže za stanični receptor, virus u stanicu ulazi putem endocitoze. Niski pH u endosomu dovodi do konformacijskih promjena glikoproteina E što dovodi do fuzije virusne ovojnice s membranom endosoma i otpuštanja RNK u citoplazmu. Genom djeluje kao mRNK i prevodi se u poliprotein (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2014.). Potom, dolazi do sinteze negativnog (-) lanca RNK koji je kalup za sintezu pozitivnog (+) lanca genoma te se tako novosintetizirana genomska RNK spaja s proteinom kapside i tvori nukleokapsidu. Virus dobiva ovojnicu pupanjem kroz citoplazmatske vaukole, a iz stanice se oslobađa egzocitozom ili lizom (LINDENBACH i sur., 2007.).

Virus krpeljnog encefalitisa se razlikuje prema otpornosti na kiselu sredinu od ostalih članova roda. U želučanom soku ostaje infektivan do 2 sata zbog čega postoji mogućnost infekcije mlijekom zaraženih životinja. Grijanjem mlijeka titar virusa se smanjuje, ali tek pasterizacija učinkovito inaktivira virus (CHARREL i sur., 2004.).

2.5.2. EPIZOOTIOLOGIJA

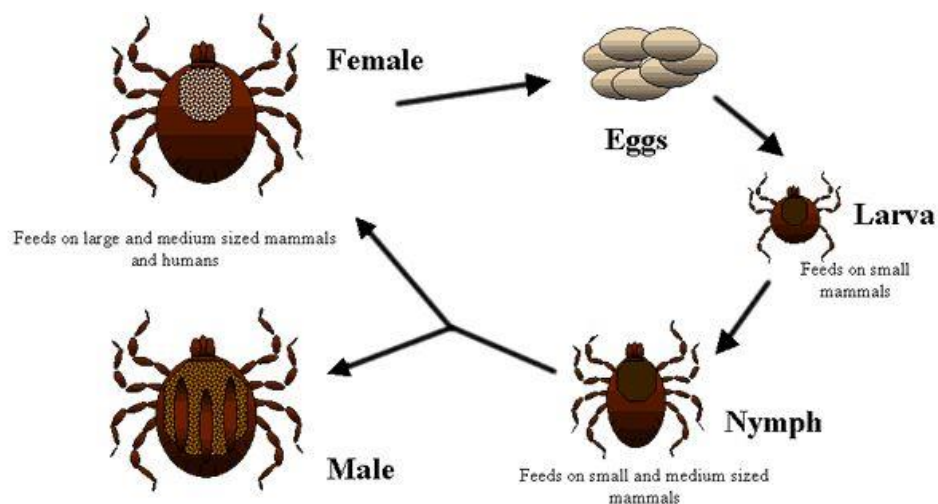
Virus se širi u prirodi preko trajno inficiranih krpeljnih vektora i domaćina kralježnjaka. Unutar populacije krpelja moguć je u manjem opsegu transovarijalni prijenos virusa zbog čega se uzročnik prenosi na sljedeće generacije (PFEFFER, 2011.), ali i transstadijski prijenos na sljedeći razvojni stadij zaraženog krpelja.

Postoje 3 razvojna stadija krpelja: larva, nimfa i odrasli oblik. Krvni obrok je nužan krpeljima u svakom stadiju razvoja. Hrane se 3 puta na različitim domaćinima. Larve i nimfe se uglavnom hrane na malim šumskim glodavcima (miševi, voluharice) kada se u pravilu i zaražavaju uzročnikom, dok se odrasli oblici hrane na većim divljim (jeleni, lisice) i domaćim životinjama (koze, ovce, goveda).

Psi se, kao i ljudi, inficiraju za vrijeme krvnog obroka razvojnih stadija krpelja. Jednom inficirani psi postaju rezervoari virusa te dalje virus prenose na dva načina: izlučivanjem virusa za vrijeme viremije te s inficiranih na neinficirane krpelje tijekom istovremenog hranjenja na istom psu domaćinu. Prema dosadašnjim istraživanjima, psi nisu izvor infekcije krpeljnog encefalitisa za ljude, ali ova mogućnost i dalje ostaje otvorena.

Također, dokazan je i prijenos virusa krpeljnog encefalitisa na ljude preko konzumacije sirovog, načešće kozjeg, mlijeka u više navrata (KERBO i sur., 2005.), uključujući i dokaz ovakvog prijenosa u našem podneblju (MARKOVINOVIĆ i sur., 2015.).

Ixodes ricinus je vektor europskog podtipa, dok *Ixodes persulcatus* služi kao vektor za sibirski i dalekoistočni podtip. Unatoč tome što je virus izoliran iz još nekoliko krpeljnih vrsta, dvije navedene vrste Ixodusa su najvažnije za održavanje samog virusa.



Slika 3. Razvojni stadiji krpelja *Ixodes ricinus*
(izvor: <https://www.liverpool.ac.uk/infection-and-global-health/research/zoonotic-infections/tick-activity-project/uk-ticks/>)

2.5.3. PATOGENEZA

Ljudi se većinom inficiraju za vrijeme uzimanja obroka krvi zaraženog krpelja, ali i konzumacijom nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda od zaraženih životinja. Te su infekcije obično blaže s bifazičnim tijekom (HOLZMANN i sur., 2009.). Također je opisano i nekoliko slučajeva laboratorijske infekcije nakon uboda kontaminiranom iglom te inhalacijom infektivnog aerosola. Svaki razvojni oblik krpelja može prenositi virus, ali u čak 30 % zaraženih ubod krpelja ostaje neprimjetan.

Virus se prvo umnaža na mjestu ulaska u organizam (Langerhansove stanice kože), a potom u regionalnim limfnim čvorovima. Nakon toga, dolazi do viremije koja traje nekoliko dana. Virus se nastavlja širiti te putem krvi dolazi u retikuloendotelni sustav (slezena, jetra, koštana srž) gdje se nastavlja njegovo umnažanje. Za vrijeme viremije virus može proći kroz krvno-moždanu barijeru i ući u središnji živčani sustav.

Primarno mjesto infekcije su neuroni, no stanični receptori kao i točan način ulaska u središnji živčani sustav još uvijek nisu potpuno razjašnjeni (VILIBIĆ-ČAVLEK i sur., 2014.). Mogući mehanizmi prijenosa virusa u SŽS su: a) putem neurona nakon infekcije perifernih živaca; b) infekcijom olfaktornih neurona; c) infekcijom endotela kapilara te transcitozom u moždani parenhim; d) difuzijom iz kapilarnih endotelnih stanica kroz pojačano propusnu krvno-moždanu barijeru (RUŽEK i sur., 2008.).

2.5.4. KLINIČKA SLIKA

Klinički slika u pasa je vrlo ozbiljna i često može doći do fatalnog završetka. Inkubacija traje jednako kao kod ljudi, otprilike 1 do 2 tjedna. Dolazi do povišenja tjelesne temperature (41.4 °C) i promjena u ponašanju. Uočeno je da psi odbijaju hranu, povećaju agresivnost, a pojavljuje se i apatija. Osim toga, dolazi do promjena motoričke funkcije u prednjim, ali i stražnjim nogama s poremećenom propriocepcijom i hiporefleksijom. Pomoću detaljnijeg neurološkog pregleda, može se uočiti i pareza, najčešće tetrapareza, generalizirana ataksija, mioklonus, vestibularni sindrom (strabizam), gubitak osjetljivosti u području glave, facijalna živčana paraliza, nistagmus, mijoza i gubitak refleksa zatvaranja očnog kapka. Navedeni znakovi odrazuju multifokalni neurološki poremećaj u velikom mozgu i moždanom deblu.

Zabilježena su 4 različita tijeka infekcije. Polovica seropozitivnih pasa ne pokazuje kliničke znakove (LESCHNIK, 2002.). Psi koji obole od perakutnog tijeka, uginut će za 3 do 7 dana, dok u nekim slučajevima nije čak zabilježena prisutnost samih antitijela u organizmu. To je objašnjeno smanjenim ili odgođenim humoralnim imunološkim odgovorom (TIPOLD i sur., 1999.). Ukoliko inficirani psi prežive prvi tjedan, prognoza može biti značajno bolja. Kod akutnog tijeka klinički znakovi napreduju, a budu najizraženiji 1 do 3 tjedna od infekcije te

često nestanu bez posljedica. Kronični slučajevi podrazumijevaju oporavak oboljelih pasa od neuroloških deficita unutar 1 do 6 mjeseci te su opisani samo kod sibirskog podtipa virusa. Kronična infekcija se pojavljuje u dva oblika. Prvi oblik podrazumijeva dugotrajne posljedice nekog od akutnih oblika kod kojih se postupno pogoršavaju simptomi tijekom više mjeseci ili godina, dok drugi oblik podrazumijeva izostanak specifičnih znakova akutne infekcije. Visok postotak ovih pacijenata pokazuje adekvatni imunološki odgovor tako da razviju visok titar antitijela (LESCHNIK, 2002.). Protutijela se mogu detektirati duže od 9 mjeseci u serumu i duže od 2 mjeseca u cerebrospinalnoj tekućini nakon prirodne infekcije.

Kod ljudi se najblaži oblik infekcije virusom krpeljnog encefalitisa naziva febrilni oblik („febrilna glavobolja“) koji se pojavljuje kod trećine oboljelih. Kod tog oblika nema neuroloških znakova i uredan je nalaz u cerebrospinalnom likvoru te dolazi do potpunog oporavka.

Infekcija ljudi uzrokovana europskim podtipom virusa ima bifazičan tijek. U slučaju da je bolest uzrokovana sibirskim ili dalekoistočnim podtipom izostane prva faza te se odmah očituju neurološki znakovi. Prva faza je blaža, traje 4 do 5 dana i nalikuje gripi. U toj fazi dolazi do povišenja tjelesne temperature, opće slabosti, umora, glavobolje, gubitka apetita, mučnina i povraćanja. Nakon prve faze nastupa asimptomatsko razdoblje koje traje 2 do 10 dana nakon kojeg se u 20 do 30% slučajeva pojavljuje druga faza. U drugoj fazi virus napada središnji živčani sustav te se javlja upala moždanih ovojnica (meningitis), a kod nekih progredira do encefalitisa (upala mozga). Znakovi meningitisa su povišena tjelesna temperatura, mučnina, povraćanje, kočenje vrata i fotofobija, a znakovi encefalitisa su nemir, vrtoglavica, parestezija, teškoće disanja, fotofobija, poremećaji svijesti, no encefalitis se rijetko javlja.

Postoje i pojedinačna izvješća o rijetkim kliničkim manifestacijama krpeljnog encefalitisa izvan središnjeg živčanog sustava kao što su hepatitis, pankreatitis i miokarditis (MIŠIĆ-MAJERUS i sur., 2005.).

2.5.5. DIJAGNOSTIKA

Klinički sumnjiv krpeljni encefalitis može se dijagnosticirati dokazom virusne RNK u serumu za vrijeme viremije pomoću RT-PCR (reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraza). Pomoću RT-PCR moguće je razlikovati podtip virusa, što je osobito važno u područjima gdje cirkulira više podtipova (ACHAZI i sur., 2011.). Ove metode se rijetko koriste jer se oboljeli javljaju liječniku tek kad se pojave klinički znakovi središnjeg živčanog sustava, a tada virus više nije prisutan u krvi.

Virus se može izolirati iz krvi i cerebrospinalnog likvora prvih 7 dana bolesti. Osim toga, virusni se antigen može dokazati imunohistopatologijom moždanog tkiva nakon nekropsije (TIPOLD, 1993.).

Zbog navedenog krpeljni encefalitis se u većini slučajeva dijagnosticira serološkim metodama. Protutijela se najčešće dokazuju indirektnim imunofluorescentnim testom (IFA) ili imunoenzimnim testom (ELISA), a dokazuju se IgM i IgG protutijela i to pomoću parnih seruma uzetih s razmakom od 2 tjedna. Kod pasa postoji mogućnost križnih reakcija s virusom Zapadnog Nila i ostalim flavivirusima (npr. virus žute groznice, virus dengue, Usutu virus) zbog čega se koriste neutralizacijski testovi poput neutralizacijskog testa redukcije plakova i brzi test inhibicije fluorescentnih žarišta te test neutralizacije plakova (VENE i sur., 1998.).

IgM protutijela prisutna su najmanje 6 tjedana, ali mogu perzistirati do 10 mjeseci nakon infekcije i dulje. IgG protutijela dosežu maksimalne vrijednosti u rekonvalescenciji i perzistiraju doživotno (HOLZMANN, 2003.).

2.5.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

U diferencijalnoj dijagnozi krpelnog encefalitisa potrebno je isključiti ostale bolesti pasa kod kojih se javljaju neurološki klinički znakovi, poput bjesnoće, Aujeszky bolesti, štenećaka, leptospiroze, listerioze, zaraznog hepatitisa pasa, epilepsije i ostalo.

2.5.7. LIJEČENJE

Budući da ne postoji adekvatno liječenje, potrebno je provoditi simptomatsku terapiju. Važno je spriječiti sekundarne ozljede koje mogu nastati u pasa, ali i ljudi za vrijeme konvulzija i agresivnog ponašanja. Zbog toga se terapija mora sastojati od mirovanja, antikonvulziva i sedativa.

Korištenje deksametazona je kontroverzno jer može produžiti viremiju i razorno djelovanje samog virusa, ali u slučaju davanja kortikosteroida za vrijeme rekonvalescencije, može se uočiti brzo ublažavanje simptoma (KRITZ, 1999.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi su najbolji u borbi protiv vrućice, a antibiotici bi se trebali davati kako bi se spriječile sekundarne bakterijske infekcije, posebno nastanak pneumonije (KRITZ i sur., 2001.).

Većina pasa koja prežive klinički krpeljni encefalitis trebaju 6 mjeseci do godine dana kako bi se potpuno oporavili.

2.5.8. PROFILAKSA

Za pravilnu profilaksu u ljudi potrebno je poduzeti opće preventivne mjere, a to su: kretanje obilježenim i očišćenim stazama u endemskim žarištima radi smanjenja kontakta s grmljem, nošenje odjeće dugih rukava i nogavica radi zaštite kože od izravnog kontakta s krpeljima, nošenje odjeće svijetlih boja radi lakšeg uočavanja krpelja na odjeći, nanošenje repelenata na otkrivenu kožu i odjeću te pažljiv pregled tijela nakon boravka u prirodi radi ranog uočavanja i odstranjivanja krpelja.

U pasa je glavna mjera prevencije infekcije virusom krpeljnog encefalitisa korištenje repelenata, posebno za vrijeme sezonske aktivnosti krpelja.

Ako se uoči krpelj pričvršćen za tijelo pasa ili ljudi, potrebno ga je odmah ukloniti jer što je duže krpelj pričvršćen, to je veća šansa za prijenos virusa. Da bi se krpelj skinuo, potrebno ga je uhvatiti pincetom i lagano povući u raznim smjerovima. Nije preporučljivo premazivati krpelja uljem, alkoholom niti bilo kakvim drugim sredstvima jer taj postupak pojačava izlučivanje virusa od strane krpelja, što može rezultirati unošenjem veće količine virusa u kožu čovjeka ili životinje (BORČIĆ, 2001.).

Također, potrebno je provoditi pasterizaciju mlijeka kako bi se učinkovito inaktivirao virus.

Specifična zaštita u ljudi se postiže aktivnom imunizacijom, odnosno cijepljenjem. Primarno se cijepljenje provodi trokratno, odnosno prema shemi 0, 1-3 i 9-12 mjeseci te zaštita nastupa 2 do 3 tjedna nakon primjene druge doze. Nakon toga, potrebno je provoditi docijepljivanje svakih 3 do 5 godina jednom dozom. Zbog relativno kratke inkubacije, cjepivo se ne može koristiti za postekspozicijsku zaštitu, a imunoglobulini koji su se u prošlosti davali za postekspozicijsku zaštitu više se ne proizvode i nisu se pokazali sigurni u primjeni (STEFANOFF i sur., 2011.). Zbog antigene sličnosti podtipova virusa krpeljnog encefalitisa, cjepivo protiv europskog podtipa pruža zaštitu i od dalekoistočnog i sibirskog podtipa virusa (LEONOVA i sur., 2007.).

Za pse nije registrirano cjepivo protiv krpeljnog encefalitisa, a s obzirom na relativno mali broj kliničkih oboljenja upitno je hoće li biti i u budućnosti.

2.6. VIRUS ZAPADNOG NILA

Virus Zapadnog Nila je jedna od važnijih zoonoza u mnogim dijelovima svijeta. U literaturi se naziva „vrućica Zapadnog Nila“, „encefalitis Zapadnog Nila“, „groznica Zapadnog Nila“ i slično što ovisi o domaćinu i kliničkoj slici. Prvi je put izoliran 1937. godine iz krvi žene iz provincije Zapadni Nil u Ugandi (SMITHBURN i sur., 1940.), a prvi dokaz infekcije čovjeka virusom Zapadnog Nila u Republici Hrvatskoj opisan je 1980. godine (VESENJAK-HIRJAN, 1980.). Ova bolest se rijetko pojavljivala s relativno blagim tijekom sve do 90-ih godina prošlog stoljeća kad je počela izbijati češće i ozbiljno eskalirati.

2.6.1. ETIOLOGIJA

Virus Zapadnog Nila je relativno mali (oko 50 nm), ovijeni i kuglasti virus koji pripada porodici *Flaviviridae* i rodu *Flavivirus*. Virus je smješten u skupinu virusa koji se prenose komarcima (skupina arbovirusa).

Genom virusa Zapadnog Nila čini jednolančana, pozitivna (+) RNK koja kodira tri strukturna proteina: protein kapside (C), glikoprotein ovojnice (E), prekursorski membranski protein (prM) i sedam nestrukturnih proteina (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5) (MUKHOPADHAY i sur., 2003.).

Do danas je opisano više različitih linija virusa Zapadnog Nila (MACKENZIE i WILLIAMS, 2009.). Najučestalije i najproširenije linije su linija 1 i 2, koje se međusobno razlikuju u 25-30% nukleotidnog slijeda (LANCIOTTI i sur., 1999.). Liniji 1 pripadaju sojevi virusa Zapadnog Nila izdvojeni na području Afrike, Srednjeg istoka, Europe, Sjeverne Amerike, Australije (Kunjin virus) i Indije (MAY i sur., 2011.). Linija 1 široko je rasprostranjena u Europi te su dokazane i različite podlinije linije 1 (ZEHENDER i sur., 2011.). Liniji 2 većinom pripadaju sojevi virusa izdvojeni na području Južne Afrike i Madagaskara (MAY i sur., 2011.). Prvi virus Zapadnog Nila linije 2 u Europi potvrđen je u Mađarskoj 2004. godine (BAKONYI i sur., 2006.), nakon čega su dokazani i u Rumunjskoj (SIRBU i sur., 2011.), Grčkoj (CHASKOPOULOU i sur., 2011.), Italiji (BAGNARELLI i sur., 2011.), Rusiji (PLATONOV i sur., 2011.) i Austriji (WODAK i sur., 2011.). Smatralo se da su neuroinvazivniji sojevi linije 1, međutim nedavno je opisan izrazito virulentan i neuroinvazivan soj linije 2 u Južnoj Africi (VENTER i SWANEPOEL, 2010.) i Mađarskoj (KUTASI i sur., 2011.). Danas je poznato da su virusni sojevi linije 2 prošireni u Europi gdje učestalo, posljednjih nekoliko sezona, uzrokuju oboljenja ljudi čak i sa smrtnim ishodom.

Također je opisan i soj virusa izdvojen iz komaraca na području Rabensburga u Češkoj te je svrstan u liniju 3 (BAKONYI i sur., 2005.) te su izdvojeni sojevi iz komaraca i žaba na području Volgograda koji pripadaju liniji 4 (LVOV i sur., 2004.). U posljednje su vrijeme

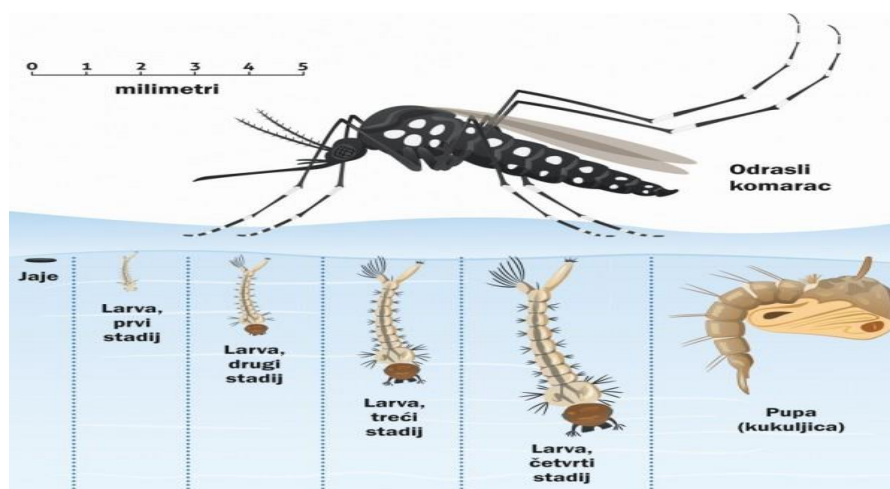
opisani i genetski znatno različiti virusi Zapadnog Nila na području Indije (BONDRE i sur., 2007.) te soj Sarawak Kunjin (VAZQUEZ i sur., 2010.) koji pripadaju linijama 5 i 6. Dokazano je da je afrički virus *Koutango* usko povezan s virusom Zapadnog Nila te se smatra linijom 7 (DE FILETTE i sur., 2012.).

2.6.2. EPIZOOTIOLOGIJA

Primarni domaćini i rezervoari virusa Zapadnog Nila su ptice. U njima se uzročnik umnožava te na taj način nastaje jaka viremija koja omogućuje komarcima (najčešće iz rodova *Culex*, *Aedes* i *Ochlerotatus*) da se inficiraju tijekom hranjenja na ptici i prenesu uzročnika na drugu pticu (KOMAR, 2000.). Bolest se najčešće javlja tijekom toplog vremena kada su komarci aktivni. Među pticama uzročnik se češće prenosi pomoću komaraca vektora (prirodni ciklus kruženja virusa Zapadnog Nila), nego izravnim prijenosom. Izravni prijenos je moguć zbog izlučivanja virusa oralnim i fekalnim putem. Zabilježen je i transovarijalni prijenos virusa komarcima (GODDARD i sur., 2003.), a zaražene ženke nakon prezimljavanja prenesu uzročnika na sljedeću generaciju što omogućuje ponovnu pojavu bolesti u sljedećoj sezoni.

Psi se, kao i ostali sisavci, mogu zaraziti isključivo putem uboda komarca, ali su poprilično otporni na klinička oboljenja. Za razliku od ptica, viremija u ljudi, pasa i drugih sisavaca ostaje vrlo niska te oni predstavljaju konačne domaćine i nisu opasnost za daljnje širenje infekcije (KOMAR, 2000.).

Zabilježeni su i slučajevi izravne zaraze ljudi, primjerice slučajnim ubodom kontaminirane igle (VENTER i sur., 2009.), tijekom razudbe zaraženog konja (VENTER i sur., 2010.), transplantacijom organa ili transfuzijom krvi, ali takvi slučajevi su vrlo rijetki.



Slika 4. Životni ciklus komaraca roda *Culex spp.*
(izvor: <http://www.zzjzdnz.hr/hr/kampanje/prestanimo-uzgajati-komarce/1063>)

2.6.3. PATOGENEZA

Virus Zapadnog Nila ima tropizam prema živčanom tkivu. Nakon inokulacije virusa ubodom komarca, virus inficira keratinocite i Langerhansove stanice kože. Potom, odlazi u regionalne limfne čvorove u kojima se primarno umnaža, a zatim u sekundarno limfatično tkivo u kojem nastupa nova faza infekcije. Tijekom nove faze virus se ponovno umnaža i limfogeno dopijeva u sistemsku cirkulaciju te dolazi do razvoja viremije.

Ovisno o razini viremije virus Zapadnog Nila može proći krvno-moždanu barijeru te tako dospjeti u mozak i uzrokovati meningoencefalitis (LIM i sur., 2011.). Još nije razjašnjen mehanizam prodora virusa kroz hematoencefalnu barijeru, iako TNF- α (engl. *tumor necrosis factor alpha*), koji posreduje u promjenama propusnosti epitelnih stanica, može olakšati ulazak virusa u središnji živčani sustav (WANG i sur., 2004.). Virus Zapadnog Nila može se dokazati u središnjem živčanom sustavu 3 do 4 dana nakon infekcije (BARBIĆ i sur., 2014). Prilikom infekcije dolazi do degeneracije i gubitka stanične strukture neurona.

2.6.4. KLINIČKA SLIKA

U pasa se infekcija virusom Zapadnog Nila, u pravilu, neće klinički očitovati ili će klinički znakovi biti vrlo blagi. Oni mogu uključivati povišenu tjelesnu temperaturu, letargiju i poliartritis.

Većina ljudi (80%) inficirana virusom Zapadnog Nila, kao i psi, neće pokazivati znakove bolesti. Najosjetljiviji su odrasli ljudi koji imaju preko 50 godina i imunokompromitirani pojedinci (DENMAN i HART, 2015.).

Klinički oblici se uglavnom pojavljuju u divljih ptica. Znakovi bolesti uključuju generaliziranu letargiju, nakostriješeno perje, neuobičajeno držanje, nemogućnost zadržavanja glave uspravno i ataksiju (SAVIĆ, 2012.). Inkubacijsko razdoblje traje 2 do 14 dana, ali može 21 dan i dulje kod imunokompromitiranih pojedinaca (LINDSEY i sur., 2012.).

Postoje dva oblika kliničke bolesti: groznica i neuroinvazivna bolest. Kod nekih životinja pojavljuju se samo blagi febrilni oblici (groznica virusa Zapadnog Nila) koje karakteriziraju znakovi općeg infektivnog sindroma, a to su vrućica, otečeni limfni čvorovi, glavobolja, bol u mišićima i opća slabost (BERNER i sur., 2002.). Groznica je uobičajena i ako nema komplikacija prolazi za 2 do 6 dana. Međutim u manjem postotku životinja, najčešće konja, pojavljuje se neuroinvazivni oblik bolesti s mogućim smrtnim ishodom.

U ljudi, osim vrućice i neuroinvazivnih oblika bilježene su i gastrointestinalne poteškoće, poput povraćanja, dijareje i abdominalne boli, a mogu biti zapažene i promjene na oku (oslabljen vid) i osip (ZOU i sur., 2010.). U manje od 1% bolesnika iz groznice se razvije

neuroinvazivna bolest koja se očituje meningitisom, encefalitisom ili sindromom poliomijelitisa (HAYES i sur., 2005.). Najblaži oblik je meningitis koji je prognostički povoljan s mogućim kratkotrajnim posljedicama (KLEE i sur., 2004.). Najteži oblik je sindrom poliomijelitisa kod kojeg mortalitet iznosi preko 50%.

U konja pri pojavi neuroinvazivne bolesti razvija se encefalomijelitis te je pri tome ataksija dominantan klinički znak. Pojavljuje se slabost ili paraliza jednog ili više ekstremiteta, lijevanje i fascikulacija mišićja. Osim toga, deficit kranijalnih živaca može se manifestirati opuštenim usnama, igrom nosnica te fascikulacijom mišićja lica. Također se pojavljuje besciljno lutanje, konvulzije, kretanje u krug, tremor lica i vratnih mišićja, a kod nekih životinja dolazi do paralize lica i jezika što dovodi do teškoća u gutanju. Životinje pokazuju promjene u ponašanju pa tako dolazi do pospanosti, uznemirenosti, preosjetljivosti ili uzbuđenosti, a jединke s teškom depresijom i paralizom lica mogu objesiti glave što može dovesti do ozbiljnog edema glave. U završnoj fazi nastupa paraliza koja u pravilu završava uginućem.

2.6.5. DIJAGNOSTIKA

Na bolest Zapadnog Nila može se posumnjati na temelju kliničkih znakova, ali samo ako je u tim područjima već potvrđena aktivnost virusa Zapadnog Nila. Infekcija virusom Zapadnog Nila se obično potvrđuje serološkim testovima, a moguće ju je potvrditi dokazom virusa u mozgu i leđnoj moždini.

Kod odabira početnica za molekularnu dijagnostiku potrebno je prilagoditi se linijama virusa koje cirkuliraju na nekom području zbog mogućnosti dobivanja lažno negativnih rezultata (EIDEN i sur., 2010.). Prema navedenom, samo pozitivan nalaz je potvrda bolesti, dok negativan nalaz ne isključuje bolest.

Serološkim se testovima dokazuju specifična IgM i IgG protutijela. Dokaz IgM protutijela jest potvrda akutne infekcije u konja jer taj razred protutijela nastaje nekoliko dana nakon infekcije, a nestaje za 2 do 3 mjeseca (CASTILLO-OLIVARES i WOOD, 2004.). Kod ljudi IgM protutijela mogu biti prisutna znatno dulje (PAPA i sur., 2011.). IgG protutijela su dijagnostički manje važna jer mogu biti detektibilna dulje od godine dana te zbog toga mogu biti rezultat prijašnje infekcije.

2.6.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

U pasa s obzirom na najčešće subkliničke, odnosno blage febrilne oblike, bolest je moguće zamijeniti s nizom drugih bolesti i stanja. U slučaju neuroloških znakova potrebno je isključiti ostale bolesti s manifestacijom poremećaja središnjeg živčanog sustava.

U konja pri pojavi neurološkog oblika bolesti značajno je isključiti infekciju konjskim herpesvirusom tip 1 kao i drugim uzročnicima neuroloških oboljenja poput botulizma, bjesnoće i slično.

U ljudi febrilni oblik bolesti moguće je zamijeniti s drugim virusnim infekcijama koje se očituju nespecifičnim kliničkim znakovima, a pri pojavi neuroinvazivnih oblika potrebno je isključiti druge bolesti sa sličnim kliničkim znakovima poput krpeljnog meningoencefalitisa i drugih.

2.6.7. LIJEČENJE

Na sreću, većina se pasa potpuno oporavi od infekcije virusom Zapadnog Nila. Budući da nema antivirusnog lijeka za virus Zapadnog Nila, liječenje je potpuno i simptomatsko. To podrazumijeva primjenu infuzijskih otopina zbog sprječavanja dehidracije i smanjivanja upale u središnjem živčanom sustavu.

U konja je opisana uporaba hiperimunih seruma, ali bez dokaza kliničke učinkovitosti, koja nije pouzdano dokazana niti za liječenje ribavirinom i interferonom (AGENVOORT i sur., 2013.).

2.6.8. PROFILAKSA

S obzirom na to da trenutno još uvijek ne postoji cjepivo za zaštitu pasa od ove infekcije, potrebno je poduzeti mjere opće profilakse. To uključuje što manju izloženost pasa komarcima i redovno korištenje repelenata, ali ako je moguće i provođenje sustavne dezinfekcije u okolini objekata u kojima psi žive te uništavanje potencijalnih staništa komaraca. Također, preporuča se držanje životinja u zatvorenim prostorima za vrijeme najveće aktivnosti komaraca u danu (u svitanje i sumrak).

Za ljude ne postoji cjepivo stoga je potrebno da prije boravka na otvorenom nanose repelente, koriste odjeću dugih rukava i nogavica. U slučaju pojave bolesti kod ljudi provode se protuepidemijske mjere koje uključuju larvicidni i adulticidni postupak dezinfekcije u bližoj okolini infekcije.

Imunoprofilaksa u konja je učinkovita i dugo se koristi, a cijepljenje je najproširenije u SAD-u. U pojedinim istraživanjima je dokazana učinkovita križna zaštita cjepiva koje je proizvedeno korištenjem soja virusa linije 1 u pokusnoj infekciji sojem virusa linije 2 (MINKE i sur., 2011.). Indirektna poteškoća koja nastaje cijepljenjem konja je onemogućavanje sustava nadzora proširenosti i aktivnosti uzročnika jer ne postoje diskriminirajući serološki testovi kojima možemo razlučiti protutijela nastala kao posljedica cijepljenja od onih nastalih nakon infekcije.

Značajno je istaknuti da uz klinički značaj oboljenja pasa, praćenje proširenosti i aktivnosti uzročnika se također može provoditi korištenjem pasa kao sentinel životinja. Upravo njihov bliski suživot s ljudima omogućava prikupljanje značajnih epidemioloških podataka za zaštitu ljudi od ove opasne zoonoze s mogućim smrtnim ishodom. Zbog navedenog, osim potrebe za razjašnjavanjem uloge pasa u epidemiologiji i epizootiologiji bolesti Zapadnog Nila, daljnja istraživanja su nužna zbog novih spoznaja veterinarske medicine, ali i kao dio preventivnih mjera ove emergentne zoonoze u sustavu javnog zdravlja.

3. ZAKLJUČCI

1. Od sredine 20. stoljeća promijenio se stav ljudi prema psima kao životinjama te način držanja pa tako oni postaju kućni ljubimci te se smatraju članovima obitelji, dok s druge strane mogu biti i izvor raznih, potencijalno opasnih, infekcija za ljude uključivši i nove, emergentne zarazne bolesti.
2. S obzirom na to da psi od pojedinih bolesti ne oboljevaju, odnosno klinički ne očituju znakove te bolesti, ali mogu ju dalje prenijeti na svoje vlasnike, sve je teže pravovremeno se zaštititi od mogućih infekcija.
3. Još uvijek ostaje otvoreno pitanje pasa u epidemiologiji pojedinih emergentnih i re-emergentnih zoonoza stoga je potrebno provoditi daljnja istraživanja na tom području uz još bolju suradnju veterinaru i liječnika u skladu s načelom „Jedno zdravlje“.
4. Zbog toga što virusne zoonoze, ali i zoonoze općenito, u pasa postaju sve veći javnozdravstveni problem, korisno bi bilo putem raznih predavanja i radionica educirati vlasnike o njihovim posljedicama.
5. Također, razvoj dijagnostike je uvelike pomogao u otkrivanju zoonoza i potencijalnih zoonoza prisutnih u našem okruženju te je potrebno i dalje nastaviti razvijati pouzdane dijagnostičke postupke.
6. Na kraju, kućni ljubimci, pa tako i psi, mogu predstavljati izvrsne sentinel životinje za dokazivanje patogenih uzročnika koji mogu inficirati ljude s kojima žive ili s kojima putuju te je potrebno nastaviti s uvođenjem i provođenjem ovakvih sustava nadzora.

4. SAŽETAK

NOVE VIRUSNE ZOOZOZE I VIRUSNE INFEKCIJE SA ZONOTSKIM POTENCIJALOM U PASA

Zoonoze su bolesti koje se prenose između životinja i ljudi. U posljednje vrijeme zoonoze kućnih ljubimaca, tako i pasa, dobivaju na većoj važnosti, nego prije. Zbog navedenog, virusne zoonoze zauzimaju značajno mjesto u veterinarskoj medicini. Najčešće je riječ o bolestima koje u pasa prolaze asimptomatski ili s neprimjetnim kliničkim znakovima, dok u ljudi mogu biti vrlo opasne i imati smrtni ishod. S obzirom na to da se spoznaje o virusnim zoonozama u pasa mijenjaju iz dana u dan, potrebno je konstantno obnavljati znanje samih vlasnika o njima. Zbog toga ovaj rad predstavlja cjeloviti prikaz etiologije, epizootiologije, patogeneze, kliničke slike, dijagnostike, diferencijalne dijagnostike, liječenja i profilakse novih virusnih zoonoza i virusnih infekcija sa zoonotskim potencijalom u pasa te mu je svrha upoznavanje s novim potencijalno opasnim bolestima za ljude.

Ključne riječi: Virusni, zoonoze, psi, ljudi

5. SUMMARY

NEW VIRAL ZONOSIS AND VIRAL INFECTION WITH ZONOTIC POTENTIAL IN DOGS

Zoonosis are infective diseases transmitted between animals and humans. Currently zoonoses in pet animals, with special emphasis on dogs as most favorite pets, are becoming more important for human health. Accordingly, viral zoonosis are highlighted also in veterinary medicine. Majority of emerging zoonotic in dogs are subclinical or cause clinical signs rare with low mortality, but for the owners could be very harmful and even cause death. Considering of new knowledge about viral zoonosis in dogs, it is necessary to renew the knowledge of the owner about them. Consequently in this paper are described etiology, epizootiology, pathogenesis, clinical signs, diagnostic, differential diagnostic, therapy and prophylaxis of new viral zoonosis and viral infection with zoonotic potential in dogs to get acquainted students of veterinary medicine and also veterinarian with new potentially dangerous diseases for people.

Key words: Viruses, Zoonosis, Dogs, People

6. LITERATURA

1. 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.
2. ADLER J.L., R. ZICKL (1969): Winter vomiting disease. *J. Infect. Dis.* 119, 668–673.
3. ANGENWOORT J., A. C. BRAULT, R. A. BOWEN, M. H. GROSCHUP (2013): West Nile viral infection of equids. *Vet. Microbiol.* 167, 168-180.
4. ANONIMNO (2006): <https://www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/Canine-Influenza-Backgrounder.aspx>-pristupljeno 31.7.2018.
5. ANONIMNO (2015): Equine influenza. Chapter 2.5.7. U: OIE Terrestrial Manual 2016, 1-15.
6. ANSARI S.A., V.S. SPRINGTHORPE, S.A. SATTAR (1991): Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev. Infect. Dis.* 13, 448–461.
7. ASHBOLT N.J. (2004): Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicology* 198, 229–238.
8. ATMAR R.L., M.K. ESTES (2001): Diagnosis of non-cultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 14, 15– 37.
9. BAGNARELLI P., K. MARINELLI, D. TROTTA, A. MONACHETTI, M. TAVIO, R. DEL GOBBO, M. CAPOBIANCHI, S. MENZO, L. NICOLETTI, F. MAGURANO, P. VARALDO (2011): Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Euro Surveill.*, 16 (43):pii: 20002.
10. BAKONYI T., E. IVANICS, K. ERDELYI, K. URSU, E. FERENCZI, H. WEISSENBOCK, N. NOWOTNY (2006): Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 618-623.
11. BAKONYI T., Z. HUBALEK, I. RODOLFI, N. NOWOTNY (2005): Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 225-231.
12. BARBIĆ LJ., V. STEVANOVIĆ, Z. MILAS, V. STAREŠINA, N. TURK, Z. ŠTRITOF MAJETIĆ, J. HABUŠ, M. PERHARIĆ, S. KOVAČ, K. MARTINKOVIĆ, V. MOJČEC-PERKO, J. MADIĆ (2014): Virus Zapadnog Nila u Hrvatskoj-veterinarski aspekt. *Hrvatski veterinarski vjesnik* 21, 7-8., 24-31.
13. BARBIĆ, LJ. (2009): 2. dio: Virus; u: *Biološke opasnosti u hrani* (urednice: Diana Brlek; Brigita Hengel), Hrvatska agencija za hranu, Osijek, 59-76.

14. BERNER Y.N., R. LANG, M.Y. CHOWERS (2002): Outcome of West Nile fever in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 50, 1844-1846.
15. BHATIA V., A. SINGHAL, S.K. PANDA, S.K. ACHARYA (2008): A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse?. *Hepatology* 48, 1577–1585.
16. 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.
17. BOONE S.A., C.P. GERBA S.A. (2005): The occurrence of influenza A virus on household and day care center fomites. *J. Infect.* 51, 103–109.
18. BORČIĆ B., B. KAIĆ, L. GARDAŠEVIĆ-MORIĆ, B. TURKOVIĆ (2001); Krpeljni meningoencefalitis u Gorskom kotaru - nove spoznaje. *Liječnički Vjesnik* 123, 163-164.
19. CASTILLO-OLIVARES J., J. WOOD (2004): West Nile virus infection of horses. *Vet. Res.* 35, 467-483.
20. CHARREL R.N., H. ATTOUI, A.M. BUTENKO i sur (2004): Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 1040-1055.
21. CHASKOPOULOU A., C. DOVAS, S. CHAINTOUTIS, I. BOUZALAS, G. ARA, M. PAPANASTASSOPOULOU (2011): Evidence of enzootic circulation of West Nile virus (Nea Santa-Greece-2010, lineage 2), Greece, May to July 2011. *Euro Surveill.* 16 (31): pii: 19933.
22. CLAAS E. C., A. D. OSTERHAUS, R. VAN BEEK, J. C. DE JONG, G. F. RIMMELZWAAN, D. A. SENNE, S. KRAUSS, K. F. SHORTRIDGE, R. G. WEBSTER (1998): Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351, 472-477.
23. CRAWFORD P.C., E.J. DUBOVI, W.L. CASTLEMAN, I. STEPHENSON, E.P. GIBBS, L. CHEN, C. SMITH, R.C. HILL, P. FERRO, J. POMPEY, R.A. BRIGHT, M.J. MEDINA, C.M. JOHNSON, C.W. OLSEN, N.J. COX, A.I. KLIMOV, J.M. KATZ, R.O. DONIS (2005): Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science* 310, 482–485.
24. CVETNIĆ S. (1997): Virusne bolesti životinja. Školska knjiga, Zagreb. str. 56.
25. DE FILETTE M., S. ULBERT, M.S. DIAMOND, N.N. SANDERS (2012): Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. *Vet. Res.* 43, 16-43.
26. DE GRAZIA S., V. MARTELLA, G.M. GIAMMANCO, M.I. GOMARA, S. RAMIREZ, A. CASCIO, C. COLOMBA, S. ARISTA (2007): Canine-Origin G3P[3] Rotavirus Strain in Child with Acute Gastroenteritis. *Emerging Infectious Disease.* 13, 1091-1093.
27. DENMAN S., A.M. HART (2015): Arthropod-borne Disease: West Nile Fever. *The Journal for Nurse Practitioners*, 27-33.

28. DESHPANDE M.S., F.F. JIRJIS, A.L. TUBBS i sur. (2009): Evaluation of the efficacy of a canine influenza virus (H3N8) vaccine in dogs following experimental challenge. *Vet. Therapeutics* 10, 103-112.
29. DOLIN R. (1976): Influenza: current concepts. *Am. Fam. Physician.* 14, 72-7.
30. DUBOVI E.J. (2010): Canine Influenza. *Vet. Clin. Small Anim.* 40, 1063-1071.
31. EIDEN M., A. VINA-RODRIGUEZ, B. HOFFMANN, U. ZIEGLER, M. H. GROSCHUP (2010): Two new real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction assays with unique target sites for the specific and sensitive detection of lineages 1 and 2 West Nile virus strains. *J. Vet. Diagn. Invest.* 22, 748-753.
32. FOGEDA M., A. AVELLON, C. G. CILLA, J. M. ECHEVARRIA (2009): Import-ed and autochthonous hepatitis E virus strains in Spain. *J. Med. Virol.* 81, 1743-1749.
33. FOORD A.J., P. SELLECK, A. COLLING, J. KLIPPEL, D. MIDDLETON, H.G. HEINE (2009): Real-time RT-PCR for detection of equine influenza and evaluation using samples from horses infected with A/equine/Sydney/2007 (H3N8). *Vet. Microbiol.* 137, 1-9.
34. GODDARD L. B., A. E. ROTH, W. K. REISEN, T. W. SCOTT (2003): Vertical transmission of West Nile Virus by three California Culex (Diptera: Culicidae) species. *J. Med. Entomol.* 40, 743-746.
35. GOTTSTEIN Ž., MAZIJA H. (2005): Influenca ptica. *Hrvatski veterinarski vjesnik* 28, 73-164.
36. GRAFF J., U. TORIAN, H. NGUYEN, S. U. EMERSON (2006): A bicistronic sub-genomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J. Virol.* 80, 5919-5926.
37. GREEN K. Y. (2006): Caliciviridae: the noroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincot Williams and Wilkins. P. 949-979.
38. HALL W.J., R.G. DOUGLAS, R.W. HYDE i sur. (1976): Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113, 141-148.
39. HAYES E.B., J. J. SEJVAR, S. R. ZAKI, R. S. LANCIOTTI, A. V. BODE, G. L. CAMPBELL (2005): Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 1174-1179.
40. HOLZMANN H. (2003): Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 36-40.
41. HOLZMANN H., S.W. ABERLE, K. STIASNY i sur. (2009): Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg. Infect. Dis.* 15, 1671-1673.
42. HUTSON A.M., R.L. ATMAR, M.K. ESTES (2004): Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factor. *T. I. M.* 12, 279-287.

43. ISIN B., P. DORUKER, I. BAHAR (2002): Functional Motions of Influenza Virus Hemagglutinin: A Structure-Based Analytical Approach. *Biophysical Journal* 82, 569–581.
44. JEMERŠIĆ L., B. ROIĆ, J. BALATINEC, T. KEROS (2010): Hepatitis E-jesmo li ugroženi?. *Veterinarska stanica* 41, 383-397.
45. KERBO N., I. DONCHENKO, K. KUTSAR, V. VASILENKO (2005): Tick-borne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk. *EuroSurveill.*, E0506232.
46. KHUROO M.S., S. KAMILI, S. JAMEEL (1995): Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345, 1025–1026.
47. KIRTZ G. (1999.): FSME-Infektion in einer osrerreichischen Hundepopulation. *Diss. Vet. Med. Univ. Wien.*
48. KIRTZ G., M. LESCHNIK, E. LEIDINGER (2001): *Ixodes ricinus*: Gemeingefährlich für Hunde!. *Kleintierpraxis* 46, 151-160.
49. 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.* 8, 1405-1411.
50. KOMAR N. (2000): West Nile viral encephalitis. *Rev. Sci. Tech.* 19, 166-176.
51. KOONIN E. V., A. E. GORBALENYA, M. A. PURDY, M. N. ROZANOV, G. R. REYES, D. W. BRADLEY (1992): Computer assisted assignment of functional domains in the non-structural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive strand RNA plant and animal viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 8259-8263.
52. KUIKEN T., E.C. HOLMES, J. MCCAULEY, G.F. RIMMELZWAAN, C.S. WILLIAMS, B.T. GRENFELL (2006): Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 312, 394–397.
53. KUTASI O., T. BAKONYI, S. LECOLLINET i sur. (2011): Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 West Nile virus in Hungary. *J. Vet. Intern. Med./Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 25, 586-591.
54. KUZMAN I. (2011): Influenza: Clinical Presentations and Complications. *Medicus* 20, 25-32.
55. LAMB, R.A., R.M. KRUG (2001): Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe, D.M., Howley, P.M. and Griffin, D.E., Eds., *Fields Virology*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1487-1531.
56. 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.
57. LEES D. (2000): Viruses and bivalve shellfish. *Int. J. Food Microbiol.* 59, 81–116.
58. LEONOVA G.N., V.A. TERNOVOI, E.V. PAVLENKO, O.S. MAISTROVSKAYA, E. V. PROTOPOPOVA, V.B. LOKTEV (2007): Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 25, 895-901.
59. LESCHNIK M.W., G.C. KIRTZ, J.G. THALHAMMER (2002): Tick-borne encephalitis (TBE) in dogs. *International J. Med. Microbiol.* 291, 66-69.
60. LIM S.M., P. KORAKA, A.D. OSTERHAUS, B.E. MARTINA (2011): West Nile virus: immunity and pathogenesis. *Viruses* 3, 811-828.
61. LIN D., S. SUN, L. DU, J. MA, L. FAN, J. PU, Y. SUN, J. ZHAO, H. SUN, J. LIU (2012): Natural and experimental infection of dogs with pandemic H1N1/2009 influenza virus. *J. Gene. Virol.* 93, 119–123.
62. LIN, H.T., C.H. WANG, L.L. CHUEH, B.L. SU, L.C. WANG (2015): Influenza A(H6N1) Virus in Dogs, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 2154-2157.
63. LINDENBACH B.D., C. RICE (2003): Molecular biology of flaviviruses. *Advances in virus research* 59, 23-26.
64. LINDENBACH B.D., T. HEINZ-JURGEN, C. RICE (2007): Flaviviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology*, 5th Edition, 1103-1113.
65. LINDSEY N.P., J.E. STAPLES, J.A. LEHMAN, M. FISCHER (2012): Medical risk factors for severe West Nile virus disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 87, 179-184.
66. LU L., C. LI, C. H. HAGEDORN (2006): Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev. Med. Virol.* 16, 5-36.
67. 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.* 18, 85-96.
68. MACKENZIE J. S., D. T. WILLIAMS (2009): The zoonotic flaviviruses of southern, south-eastern and eastern Asia, and Australasia: the potential for emergent viruses. *Zoonoses Public Health.* 56, 338-356.

69. MARIONNEAU S., A. CAILLEAU-THOMAS, J. ROCHER, B. LE MOULLAC-VAIDYE, N. RUVOËN, M. CLEMENT, J. LE PENDU (2001): ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie* 83, 565–573.
70. MARIONNEAU S., N. RUVOËN, B. LE MOULLAC-VAIDYE, M. CLEMENT, A. CAILLEAU THOMAS, G. RUIZ-PALACOIS, P. HUANG, X. JIANG, J. LE PENDU (2002): Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology* 122, 1967–1977.
71. MARKOVINOVIĆ L., M.L. KOSANOVIĆ LIČINA, V. TEŠIĆ, D. VOJVODIĆ, L. VLADUŠIĆ LUCIĆ, T. KNIEWALD, T. VUKAS, M. KUTLEŠA, L.C- KRAJINOVIĆ (2015): An outbreak of tick borne encephalitis associated with raw goat milk and cheese consumption. *Infection* 44, 661-665.
72. MARTELLA V., N. DECARO, E. LORUSSO, A. RADOGNA, P. MOSCHIDOU, F. AMORISCO, M.S. LUCENTE, C. DESARIO, V. MARI (2009): Genetic heterogeneity and recombination in canine noroviruses. *J. Virol.* 83, 11391–11396.
73. MATROSOVICH M.N., T.Y. MATROSOVICH, T. GRAY, N.A. ROBERTS, H.D. KLENK (2004): Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101, 4620-4624.
74. 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* 85, 2964-2974.
75. MENG X. J. (2000): Novel strains of hepatitis E virus identified from humans and other animal species: Is hepatitis E a zoonosis?. *J. Hepatol.* 33, 842–845.
76. MESQUITA J. R., L. BARCLAY, M. S. J. NASCIMENTO, J. VINJE (2010): Novel norovirus in dogs with diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 980-982.
77. MESQUITA J. R., L. BARCLAY, M. S. J. NASCIMENTO, J. VINJE (2010): Novel norovirus in dogs with diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 980 –982.
78. MINKE J. M., L. SIGER, L. CUPILLARD, B. POWERS, T. BAKONYI, S. BOYUM, N. NOWOTNY, R. BOWEN (2011): Protection provided by a recombinant ALVAC((R))- WNV vaccine expressing the prM/E genes of a lineage 1 strain of WNV against a virulent challenge with a lineage 2 strain. *Vaccine* 29, 4608-4612.
79. 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* 59, 347-352.

80. MUKHOPADHAY S., B. S. KIM, P. R. CHIPMAN, M. G. ROSSMANN, R. J. KUHN (2003): Structure of West Nile virus. *Science* 302, 248.
81. NEWTON R., A. COOKE, D. ELTON, N. BRYANT, A. RASH, S. BOWMAN, T. BLUNDEN, J. MILLER, T.A. HAMMOND, I. CAMM, M. DAY (2007): Canine influenza virus: cross-species transmission from horses. *Vet. Rec.* 161, 142–143.
82. NICHOLSON K.G., J.M. WOOD, M. ZAMBON (2003): Influenza. *Lancet* 362, 1733-45.
83. 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* 17, 1176-1180.
84. PARASHAR U.D., C.J. GIBSON, J.S. BRESSE, R.I. GLASS (2006): Rotavirus and severe 11 childhood diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 304-306.
85. PARKES E. (1866): Influenza. In: Reynolds, J., editor. *A System of Medicine*. Vol. Vol. I, Part 1. London: MacMillan and Company, 27-50.
86. PAVIO N., X. J. MENG, C. RENO (2010): Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet. Res.* 41, 46.
87. PAYUNGPORN S., P.C. CRAWFORD, T.S. KOUO, L.M. CHEN, J. POMPEY, W.L. CASTLEMAN, E.J. DUBOVI, J.M. KATZ, R.O. DONIS (2008): Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 902–908.
88. PELTOLA V.T., K.G. MURTI, J.A. McCULLERS (2005): Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J. Infect. Dis.* 192, 249-257.
89. PFEFFER M., G. DOBLER (2011): Tick-borne encephalitis virus in dogs - is this an issue?. *Parasites & Vectors*, 4:59.
90. PINTO L.H., L.J. HOLSINGER, R.A. LAMB (1992): Influenza virus M2 protein has ion channel activity. *Cell* 69, 517-528.
91. PLATONOV A. E., L. S. KARAN, T. A. SHOPENSKAIA i sur. (2011): Genotyping of West Nile fever virus strains circulating in southern Russia as an epidemiological investigation method: principles and results. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2, 29-37.
92. PUGLIESE A., T. BELTRAMO, D. TORRE (2007): Emerging and re-emerging viral infections in Europe. *Cell Biochem. Funct.* 25, 1-13.
93. PURCELL R. H., S. U. EMERSON (2008): Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.* 48, 494–503.

94. RUSSEL P.K., W.E. BRANDT, J.M. DALRYMPLE (1980): Chemical and antigenic structure of flaviviruses. In: Schlesinger RW, editor. The Togaviruses Biology Structure Replication. New York: Academic Press 503–529.
95. RUŽEK D., T.S. GRITSUN, N.L. FORRESTER i sur. (2008); Mutations in the NS2B and NS3 genes affect mouse neuroinvasiveness of a Western European field strain of tick-borne encephalitis virus. *Virology*, 249-255.
96. SAVIĆ V. (2012): Virus Zapadnog Nila. *Vet. stanica*. 43, 365-370.
97. SIRBU, A., C. S. CEIANU, R. I. PANCULESCU-GATEJ, A. VAZQUEZ, A. TENORIO, R. REBREANU, M. NIEDRIG, G. NICOLESCU, A. PISTOL (2011): Outbreak of West Nile virus infection in humans, Romania, July to October 2010. *Euro Surveill.*, 16 (2): pii:19762.
98. SHEHEL J.J., K. CROSS, D. STEINHAEUER, D.C. WILEY (2001): Influenza fusion peptides. *Biochemical Society Transaction* 29, 623-626.
99. SMITHBURN K. C., T. P. HUGHES, A. W. BURKE, J. G. PAUL (1940): A neurotropic virus isolated from a blood of a native of Uganda. *Am. J. Trop. Med.* 20, 471-492.
100. SONG D., B. KANG, C. LEE, K. JUNG, G. HA, D. KANG, S. PARK, B. PARK, J. OH, (2008): Transmission of avian influenza virus (H3N2) to dogs. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 741–746.
101. SONG Q.Q., F.X. ZHANG, J.J. LIU, Z.S. LING, Y.L. ZHU, S.J. JIANG, Z.J. XIE (2013): Dog to dog transmission of a novel influenza virus (H5N2) isolated from a canine. *Vet. Microbiol.* 161, 331-333.
102. SONGSERM T., A. AMONSIN, R. JAM-ON, N. SAE-HENG, N. MEEMAK, N. PARIYOTHORN, S. PAYUNGPORN, A. THEAMBOONLERS, Y. POOVORAWAN (2006): Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 681–683.
103. 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* 29, 1283-1288.
104. STEVANOVIĆ V., LJ. BARBIĆ, T. VILIBIĆ-ČAVLEK, L. LAZARIĆ-STEFANOVIĆ, J. KUČINAR, V. STAREŠINA, N. TURK, L. KOZAČINSKI (2014): Virusi koji se prenose hranom. *Hrvatski veterinarski vjesnik* 22, 37-48.
105. TAKAHASHI K., N. KITAJIMA, N. ABE, S. MISHIRDO (2004): Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology* 330, 501–505.

106. TAM A. W., R. WHITE, E. REED, M. SHORT, Y. ZHANG, T. R. FUERST, R. E. LANFORD (1996): In vitro propagation and production of hepatitis E virus from in-vivo infected primary macaque hepatocytes. *Viol. J.* 215, 1-9.
107. TAM A.W., M. M. SMITH, M. E. GEUR-RA, C. C. HUANG, D. W. BRADLEY, K. E. FRY. G. R. REYES (1991): Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Viol. J.* 185, 120-131.
108. THIEL H.J., M.S. COLLETT, E.A. GOULD, F.X. HEINZ, M. HOUGHTON, G. MEYERS (2005): Flaviviridae. In *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature, Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, The Netherlands, 981-998.
109. THOMPSON T. (1852): *Annals of Influenza or Epidemic Catarrhal Fever in Great Britain from 1510 to 1837*. London, Sydenham Society.
110. TIPOLD, A., P. MOORE, A. ZURBRIGGEN, I. BURGNER, G. BARBEN, M. VANDEVELDE (1999): Early T cell response in the central nervous system in canine distemper virus infection. *Acta Neuropathol. Berl.* 97, 45-56.
111. TIPOLD, A., R. FATZER, H. HOLZMANN (1993): Zentraleuropäische Zeckenzephalitis beim Hund. *Kleintierpraxis* 38, 619-628.
112. VASICKOVA P., I. PSIKAL, P. KRÁLIK, F. WIDEN, Z. HUBÁLEK, I. PAVLIK (2007): Hepatitis E virus: a review. *Vet. Med-Czech.* 52, 365–384.
113. VASICKOVA P., L. DVORSKA, A. LORENCOVA, I. PAVLIK (2005): Viruses as a cause of foodborne diseases: a review of the literature. *Vet. Med.Czech.* 50, 89–104.
114. VAZQUEZ A., M. P. SANCHEZ-SECO, S. RUIZ, F. MOLERO, L. HERNANDEZ, J. MORENO, A. MAGALLANES, C. G. TEJEDOR, A. TENORIO (2010): Putative new lineage of West Nile virus, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 549-552.
115. VENE 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.
116. VENTER M., F. J. BURT, L. BLUMBERG, H. FICKL, J. PAWESKA, R. SWANEPOEL (2009): Cytokine induction after laboratory-acquired West Nile virus infection. *N. Engl. J. Med.* 360, 1260-1262.
117. VENTER M., J. STEYL, S. HUMAN, J. WEYER, D. ZAAYMAN, L. BLUMBERG, P. A. LEMAN, J. PAWESKA, R. SWANEPOEL (2010): Transmission of West Nile virus during horse autopsy. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 573-575.

118. VENTER, M., R. SWANEPOEL (2010): West Nile virus lineage 2 as a cause of zoonotic neurological disease in humans and horses in southern Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10, 659–664.
119. VESENJAK-HIRJAN J. (1980): Arboviruses in Yugoslavia. *Zbl. Bakt. Suppl.* 9, 165-177.
120. VILIBIĆ-ČAVLEK T., LJ. BARBIĆ, N.PANDAK, I. PEM-NOVOSEL, V. STEVANOVIĆ, B. KAIĆ, G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ (2014): Virus krpeljnog encefalitisa: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika i prevencija. *Acta Med Croatica* 68, 393-404.
121. VOTAVA M., L. CERHOHORSKA, M. HEROLDOVA, V. HOLA, L. MEJZLIKOVA, P. ONDROVCIK, F. RUZICKA, M. DVORACKOVA, V. WOZNICOVA, O. ZAHRADNICEK (2003): *Special Medical Microbiology.* Neptun. Brno.
122. WAGHMARE S.P., S.G. MODE, A.Y. KOLTE, N. BABHULKAR, S.H. VYAVAHARE, A. PATEL (2010): Equine Influenza : An Overview. *Veterinary World* 3, 194-197.
123. WANG T., T. TOWN, L. ALEXOPOULOU, J. F. ANDERSON, E. FIKRIG, R. A. FLAVELL (2004): Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat. Med.* 10, 1366-1373.
124. WICHMANN O., S. SCHIMANSKI, J. KOCH, M. KOHLER, C. ROTHE, A. PLENTZ, W. JILG, K. STARK (2008): Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J. Infect. Dis.* 198, 1732-1741.
125. WODAK E., S. RICHTER i sur. (2011): Detection and molecular analysis of West Nile virus infections in birds of prey in the eastern part of Austria in 2008 and 2009. *Vet. Microbiol.* 149, 358-366.
126. ZEHENDER G., E. EBRANATI, F. BERNINI, A. Lo PRESTI, G. REZZA, M. DELOGU, M. GALLI, M. CICOZZI (2011): Phylogeography and epidemiological history of West Nile virus genotype 1a in Europe and the Mediterranean basin. *Infect. Genet. Evol.* 11, 646-653.
127. ZOU S., G.A. FOSTER, R.Y. DODD, L.R. PETERSON, S.L. STRAMER (2010): West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J.Infect Dis.* 202, 1354-1361.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. studenog 1993. godine u Zagrebu gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Osnovnu školu sam pohađala od 2000.-2008. godine tijekom koje sam se ponajviše bavila veslanjem i ostvarivala razne uspjehe na natjecanjima. Završila sam II. opću gimnaziju u Zagrebu, generacija 2008.-2012.

Nakon toga, 2012. godine upisujem Veterinarski fakultet u Zagrebu na kojem sam apsolvent. Tijekom studija, bila sam demonstrator na predmetima Fiziologija domaćih životinja I i II, Biologija i patologija korisnih kukaca te Biologija i patologija akvatičnih organizama. Sve ispite na studiju položila sam s prosjekom ocjena 4,5.

Engleski jezik izvrsno govorim i pišem, dok se talijanskim jezikom koristim na osnovnoj razini.