

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Klara Gumbarević

KUGA MAČAKA

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

**Zavod za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom
Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu**

Predstojnik: prof. dr. sc. Zoran Milas

Mentor: prof. dr. sc. Zoran Milas

Komentor: asist. dr. sc. Matko Perharić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina
2. asist. dr. sc. Matko Perharić
3. prof. dr. sc. Zoran Milas
4. prof. dr. sc. Ljubo Barbić (zamjena)

Zahvala

Zahvaljujem i posvećujem ovaj diplomski rad svojoj obitelji, ocu Zdravku koji mi je približio ovu prekrasnu struku vodeći me sa sobom na posao i po terenu dok sam bila mala, te majci Božici i sestri Petri koje su mi sve ove godine bile podrška, davale savjete i slušale moje probleme. Hvala im što su mi omogućili studiranje, bodrili me u mojim usponima i podizali pri padovima.

Zahvaljujem djelatnicima u Veterinarskoj ambulanti Zdenčina – Siniši, Mariji, Mihaelu i Vinku, što su mi otvorili svoja vrata, te mi omogućili da učim od njih i sudjelujem u radu. Oni su mi pomogli da ostanem na pravom putu i da shvatim što želim raditi u životu. Zahvaljujem i velikom timu u Klinici Kreszinger gdje sam odrađivala stručnu praksu.

Hvala mojim mentorima, prof. dr. sc. Zoranu Milasu koji mi je iznimno pomagao, davao savjete i uvijek bio dostupan svih ovih godina na fakultetu, te dr. sc. Matku Perhariću koji mi je pomogao u odabiru teme i izradi ovog rada.

Hvala cijeloj užoj i široj obitelji, i prijateljima koji su mi bili podrška, saslušali me kad je bilo potrebno, savjetovali me i pokazivali iskreni interes za moj napredak.

Popis priloga

1. Tablica 1. Promjene klasifikacije i nazivlja. (prema CVETNIĆ, Ž., 2014.)
2. Slika 1. Uloga mačke u prijenosu uzročnika kuge na ljude. (CHOMEL i SYKES, 2014.)
3. Slika 2. Bubon submandibularnog limfnog čvora mačke koja se oporavlja od kuge. (preuzeto sa <http://www.abcdcatsvets.org/yersinia-pestis-infection/>)
4. Slika 3. Aspirat limfnog čvora uzorkovan na mački sa bubonskim oblikom kuge. Vidljivi su bipolarni štapići. (NELSON i COUTO, 2014.)
5. Tablica 2. Trenutno dostupni testovi za dijagnostiku kuge u pasa i mačaka (prema CHOMEL i SYKES, 2014.)
6. Slika 4. Rasprostranjenost prirodnih žarišta kuge, Ožujak 2016. Crvena područja predstavljaju potencijalna žarišta kuge na temelju povijesnih i aktualnih informacija. (Preuzeto sa službene stranice WHO)

POPIS KRATICA

µm – mikrometar

UV zrake – ultraljubičaste zrake

mm – milimetar

ml – mililitar

HMS – (hemin storage locus), mjesto pohrane hemina

YMT – (*Yersinia murine toxin*), *Yersinia* mišji toksin

cm – centimetar

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

ELISA – (enzyme linked immunosorbent assay), imunoenzimni test

PCR – (polymerase chain reaction), lančana reakcija polimeraze

DNA – (deoxyribonucleic acid), deoksiribonukleinska kiselina

IF – imunofluorescencija

mg/kg – miligrama po kilogramu (tjelesne težine)

IV – intravenski

PO – per os, na usta

IM – intramuskularno

SC – supkutano

SID – (semil in die), jednom dnevno

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. KUGA KROZ POVIJEST.....	2
2.1. Općenito.....	2
2.2. Područje Hrvatske.....	4
3. ETIOLOGIJA.....	5
4. EPIZOOTIOLOGIJA.....	6
5. PATOGENEZA.....	8
5.1. Buhe.....	8
5.2. Mačke i drugi sisavci.....	9
6. KLINIČKA SLIKA.....	11
7. DIJAGNOSTIKA.....	13
8. PATOLOŠKI NALAZ.....	17
9. LIJEČENJE I PROGNOZA.....	18
10. IMUNOST I VAKCINACIJA.....	19
11. PREVENCIJA.....	20
12. JAVNO ZDRAVSTVO.....	21
13. ZAKLJUČAK.....	24
14. LITERATURA.....	25
15. SAŽETAK.....	27
16. SUMMARY.....	28
17. ŽIVOTOPIS.....	29

1. UVOD

Kuga je veoma kontagiozna bakterijska zarazna bolest ljudi i životinja, a najčešće zahvaća limfne čvorove i uzrokuje stvaranje bubona, dok se ponekad javljaju i septikemijski ili plućni oblik bolesti. Uzrokovala je neke od najubojitijih pandemija u prošlosti i time je postala jednom od najznačajnijih bolesti za povijest čovječanstva. Vjeruje se da je za vrijeme druge pandemije u 14. stoljeću od kuge umrlo pola Europskog stanovništva.

Kuga je zoonoza, a njen uzročnik je *Yersinia pestis*. Za njezino održavanje u prirodi i prijenos na ljude uglavnom su zaslužni glodavci čije brojne populacije u divljini služe kao rezervoari ove bolesti. Iz istog razloga kugu nije moguće iskorijeniti. (CVETNIĆ, Ž., 2014.) Kuga je i vektorska bolest, a u njenom širenju sudjeluju buhe. Bolest u ljudi i domaćih životinja najčešće se javlja sporadično u enzootskim područjima gdje su prisutne velike populacije rezervoara. Mačke su veoma bitne u prijenosu kuge s glodavaca na ljude jer one žive u bliskom kontaktu s ljudima, a imaju i urođene instinkte za lovom na glodavce. Pri kontaktu s glodavcima mačke se mogu zaraziti ako pojedu inficiranog glodavca ili ako buhe sa zaraženih glodavaca prijeđu na mačku. Nakon što se mačka zarazi, može prenijeti bolest svom vlasniku.

Milijuni ljudi stradali su od kuge u prošlosti, međutim, otkriće antibiotika u 20. stoljeću je doprinijelo njenoj kontroli i spasilo je velik broj ljudi, ali i životinja. Vjerojatno je da iz tog razloga od tada više nije bilo pandemija u onako velikim razmjerima, ali bez obzira na to, i danas se javljaju epizootije kuge u određenim područjima. Iako je u većini dijelova svijeta dostupna antimikrobna terapija protiv kuge, ljudi i dalje smrtno stradavaju od te bolesti, a na Madagaskaru su zabilježeni i slučajevi rezistencije *Y. pestis* na antibiotike.

Postoji bolest koja se kod nas kolokvijalno naziva "mačja kuga". "Mačja kuga" je zapravo panleukopenija mačaka ili "mačićak" - virusna zarazna bolest koju uzrokuje virus iz porodice *Parvoviridae* i nju nikako ne treba zamijeniti s kugom uzrokovanom bakterijom *Y. pestis* koja može inficirati mačke.

2. KUGA KROZ POVIJEST

2.1. Općenito

Uzročnik kuge otkriven je tek krajem 19. stoljeća, međutim, bolest je bila poznata i tisućama godina prije toga. Danas je kuga endemski prisutna u određenim područjima gdje se održava u populacijama glodavaca, a nerijetko se prenosi i na druge vrste. Epidemije kuge su veoma značajne za povijest čitavog čovječanstva, a uzrokovale su velike promjene u trgovini, gospodarstvu i društvenim zajednicama.

Ne zna se koliko daleko u povijest seže prisutnost kuge, ali čak se u Grčkoj mitologiji navodi da je kuga poharala grčke vojnike za vrijeme Trojanskog rata. Osim kuge, u vrijeme starog vijeka bile su poznate različite bolesti koje su uzrokovale brojne epidemije, no veoma je zanimljivo da su tadašnji izvori gotovo sve epidemije navodili kao kugu. Danas se, sa novijim saznanjima o bolesti, sa sigurnošću može reći da velik broj epidemija koje su tada bile zabilježene kao kuga, zapravo nisu imale veze s kugom.

Iako su se kroz povijest javljale brojne epidemije, smatra se da su svijet poharale tri velike pandemije kuge. Prva pandemija je počela u ranom srednjem vijeku, oko 540. godine, u Bizantskom Carstvu, za vrijeme vladavine cara Justinijana. Polovicom 14. stoljeća javila se druga pandemija poznatog naziva - "Crna smrt" - koja je navodno uzrokovala smrt trećine europske populacije. Treća pandemija kuge se u 19. stoljeću proširila iz Kine u Hong Kong, a od nje su stradali milijuni ljudi u Kini i Indiji. Ona je ujedno i zadnja pandemija koja je uzrokovala smrt tako velikog broja ljudi.

Prva pandemija javila se oko 540. godine u Bizantskom Carstvu, a zbog tadašnje vladavine cara Justinijana, dobila je naziv "Justinijanova kuga". Pandemija je započela u Egiptu u luci Pelusium. Širila se diljem Egipta, sve do Palestine i Konstantinopolisa, a zatim se proširila i u druge dijelove Europe zahvaljujući trgovačkim pravcima i brojnim populacijama štakora na trgovačkim brodovima koji su prevozili žito. Glavni trgovački pravci u to vrijeme su prolazili Sredozemnim morem, i kopnom preko Turske, Njemačke i Francuske, a ljudi su obolijevali diljem tih pravaca. Epidemija je trajala oko 200 godina i dominirao je bubonski oblik kuge među ljudima. Kuga je u to vrijeme bitno utjecala na društvo. Radila je promjene u trgovini, poljoprivredi, gospodarstvu, a utjecala je i na ratove i snagu vojske.

Druga pandemija, "Crna smrt", se pojavila u Kini i Indiji već početkom dvadesetih godina 14. stoljeća, a zatim se proširila na središnju Aziju. Dobila je ime zbog gangrenoznih promjena na koži nastalih širenjem uzročnika krvlju. Smatra se da je za širenje druge pandemije zaslužno, između ostalog, Mongolsko carstvo zbog njihovih osvajanja i nomadskog načina života. Naposljetku je kuga donesena i na područje Europe. Procjenjuje se da se nakon pojave "Crne smrti", 1348. godine, čovječanstvo smanjilo za dvije trećine. Čitav svijet se nikad prije nije suočio s takvom pandemijom. Najveći broj smrti se javljao u gradovima, odnosno u područjima najgušće naseljenosti. Do 1352. godine kuga je poharala cijeli europski kontinent i došla do Rusije. U 18. stoljeću, bez obzira na siromašno znanje o medicini, Habsburška Monarhija je među prvima uvela promjene u smislu organizacije zdravstvene zaštite stanovništva. Osnovala je sustav sanitarnih kordona koji je s određenom učinkovitošću zaštitio stanovništvo Habsburške Monarhije od nekontroliranog širenja bolesti.

Treća pandemija, koja se pojavila u 19. stoljeću, još se naziva i Moderna kuga. Smatra se da je započela u pokrajini Yunnan u Kini. Bolest se javila 1855. godine, a zbog tadašnje pobune muslimana i kretanja bjegunaca, proširila se prema Hong Kongu. Za vrijeme trajanja pandemije, 1894. godine, u Hong Kong su došla dva znanstvenika. Jedan je bio Alexandar Yersin, koji je bio učenik Louisa Pasteura, a drugi je bio Shibasaburo Kitasato, suradnik Roberta Kocha. Došli su odvojeno, ali su gotovo istodobno utvrdili postojanje malih štapićastih bakterija u krvi i limfnim čvorovima oboljelih od kuge. Također su utvrdili i da su kolonije bakterija obilno rasle na hranjivim podlogama, te da su pokusne životinje oboljevale sa vrlo sličnim simptomima, a iz njihove krvi i tkiva su se ponovno mogli izdvojiti sitni štapići. Zasluge za otkriće dodijeljene su Yersinu jer je on prepoznao da se radi o gram-negativnim bakterijama, dok je Kitasato tvrdio da su gram-pozitivne. 1894. godine uzročnik kuge je dobio ime – *Bacterium pestis*. 1900. godine promijenjeno mu je ime u *Bacillus pestis*, 1923. godine mikroorganizam je nazvan *Pasteurella pestis*, a 1970. godine je dobio konačno ime koje se i danas koristi – *Yersinia pestis*. Ubrzo po otkriću štapićastih bakterija znanstvenici su utvrdili poveznicu između štakora i kuge, a 1897. godine Ogata je bolest nazvao "štakorskom groznicom". Do 1922. godine kuga se znatno proširila po cijelom svijetu, u većem razmjeru nego ikad prije. (CVETNIĆ, Ž., 2014.)

Tablica 1. Promjene klasifikacije i nazivlja. (prema CVETNIĆ, Ž., 2014.)

GODINA	NAZIV
1894.	<i>Bacterium pestis</i>
1900.	<i>Bacillus pestis</i>
1923.	<i>Pasteurella pestis</i>
1970.	<i>Yersinia pestis</i>

2.2. Područje Hrvatske

Prva potvrđena epidemija kuge u Hrvatskoj bila je "Crna smrt", 1348. godine, u Dubrovniku. I prije toga su se javljale epidemije na području Hrvatske, međutim, ne može se sa sigurnošću potvrditi je li se radilo o kugi ili ne. Vjeruje se da se kuga u Dubrovniku pojavila i 901. godine, a 1145. godine je, prema nekim podacima, uzrokovala smrt tri četvrtine dubrovačkog stanovništva.

Dubrovnik je 1377. godine, s obzirom na značajnost pomorske trgovine, uveo prvu karantenu. Posade svih brodova koji su pristizali u Dubrovnik iz zaraženih krajeva, morale su prvo boraviti mjesec dana u karanteni na jednom od otoka – Supetar, Mrkan i Bobara. Do uvođenja prve karantene, pokušaji obuzdavanja bolesti među Dubrovčanima bili su nedjelotvorni, a bolest je bila veoma pogubna za, ionako malobrojno, stanovništvo.

Osim Dubrovnika, zahvaćeni su bili i drugi dalmatinski gradovi. Zbog kuge u Šibeniku, 20 pučana je moralo dobiti plemićki naslov zahvaljujući velikom broju umrlog plemstva. Epidemije su se u narednim godinama javljale u valovima, a do 15. i 16. stoljeća bila je zahvaćena većina gradova na obali i u kontinentalnoj Hrvatskoj. Od 1556. do 1559. godine zabilježene su epidemije u Zagrebu, Koprivnici, okolici Križevaca i Međimurju, te u Slavoniji. Do 19. stoljeća kuga je, u većim ili manjim naletima, poharala većinu mjesta na području Hrvatske. Posljednja epidemija na području Hrvatske zabilježena je 1815. godine kada se s područja Hercegovine proširila u Dubrovnik. (CVETNIĆ, Ž., 2014.)

3. ETIOLOGIJA

Uzročnik kuge je bakterija *Yersinia pestis*. (CHOMEL, B. B., 2012.) Unutar roda *Yersinia* nalazi se 11 vrsta bakterija, od kojih su 3 patogene za ljude, mačke i pse (*Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis* i *Yersinia enterocolitica*). Yersinije pripadaju u porodicu *Enterobacteriaceae* i one su nepokretni, gram-negativni kokobacili. (CHOMEL i SYKES, 2014.) *Y. pestis* je nesporulirajuća, fakultativno anaerobna bakterija s bipolarnim bojenjem, promjera 0,5 – 0,8 µm, dužine 1 – 3 µm. (CHOMEL, B. B., 2012.) Ona je jedina iz svog roda koja se, između ostaloga, može širiti pomoću vektora - artropoda. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Y. pestis je osjetljiva na isušenje i temperature više od 40 °C, ali može preživjeti nekoliko tjedana ili mjeseci u organskom materijalu poput inficiranih lešina. Na tvrdim površinama preživljava manje od 72 sata, ali u kontaminiranom tlu koje nije izloženo UV zrakama, u prirodnim uvjetima, može preživjeti oko 24 dana (CHOMEL i SYKES, 2014.), dok u eksperimentalnim uvjetima preživljava i do 40 tjedana. S druge strane, hladne temperature i smrzavanje mogu joj produžiti životni vijek na nekoliko godina. Bakterije rastu na uobičajenim hranjivim podlogama vrlo sporo čak i na optimalnoj temperaturi (28 °C na krvnom agaru ili MacConkey agaru), stoga se trebaju inkubirati barem 48 sati. Kolonije su puno manje nego kod drugih *Enterobacteriaceae* i zbog toga ih je moguće previdjeti. (CHOMEL, B. B., 2012.) Nakon inkubacije u trajanju od 24 sata narastu vrlo sitne, okrugle, sivkasto bijele, sjajne kolonije veličine 0,1 mm, a nakon 48 sati vidljive su kolonije veličine do 1 mm, bez hemolize. (CVETNIĆ, Ž., 2013.)

Prije 1500 do 20 000 godina, *Yersinia pestis* se razvila iz *Yersinije pseudotuberculosis*, koja je relativno bezopasna enterička bakterija, a prenosi se kontaminiranom hranom i vodom. Prilikom svoje tranzicije iz enteričkog u vektorski oblik, *Y. pestis* je dobila dva jedinstvena plazmida (pPla i pMT1), gene potrebne za održavanje izvan kralježnjaka ili vektora, a stekla je i nove funkcije za nekoliko kromosomskih gena. *Y. pestis* proizvodi lipopolisaharidni endotoksin i kapsularnu ovojnica koja sadrži antifagocitni antigen frakcije I. Izdvojene su tri geografske varijacije *Y. pestis* (*orientalis*, *antiqua* i *medievalis*) različitih biokemijskih karakteristika, ali imaju identičnu virulenciju. (CHOMEL, B. B., 2012.)

4. EPIZOOTIOLOGIJA

Kuga može biti vrlo letalna bolest koja primarno izaziva epizootije u populacijama glodavaca, ali mogu oboljeti gotovo sve vrste sisavaca, (CHOMEL, B. B., 2012.) Glodavci predstavljaju rezervoare *Y. pestis*, a često je to poljski miš (*Microtus californicus*) koji nosi uzročnika, ali rijetko oboli od kuge. (CVETNIĆ, Ž., 2013.) *Y. pestis* se, unutar populacija glodavaca, prenosi i održava pomoću vektora – štakorskih buha. Ljudi, mačke i psi su uglavnom slučajni domaćini. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Oni se najčešće zaraze u područjima gdje se javljaju epizootije unutar populacija glodavaca, ili se slučajno inficiraju u enzootskim područjima kuge. (CHOMEL, B. B., 2012.) Mačke se smatraju najznačajnijom domaćom životinjom koja sudjeluje u prijenosu kuge na ljude. (PENNISI i sur., 2013.) Ljudi, mačke i psi su često tzv. "dead-end" domaćini jer su uglavnom krajnji nositelji bolesti i ne prenose ju dalje, međutim, nekad dođe do direktnog prijenosa mikroorganizama aerosolom između mačke oboljele od plućnog oblika bolesti i čovjeka. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Otkriveno je da se više od 80 vrsta buha mogu prirodno inficirati sa *Y. pestis*. (CHOMEL, B. B., 2012.) Buhe se inficiraju tijekom hranjenja na glodavcu koji je u bakterijemiji. Mikroorganizam se umnaža u crijevu buhe i blokira crijevni trakt, što dovodi do "izgladnjivanja" buhe, pa se ona agresivno iznova pokušava hraniti, a pritom regurgitira bakterije u novog domaćina. Velik broj vrsta buha može prenositi kugu, a pritom su neke vrste uspješnije od drugih. Najuspješniji vektori su orijentalne štakorske buhe (*Xenopsylla cheopis*) koje su rasprostranjene diljem svijeta, te *Oropsylla montana* koja parazitira na tekunicama. Mačja buha *Ctenocephalides felis* također može infestirati glodavce i sudjelovati u prijenosu kuge, međutim, nije ni približno uspješan vektor kao dvije prethodno navedene vrste buha. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Prirodni rezervoari kuge su relativno otporni na infekciju *Y. pestis*, no prijemljivost znatno varira s obzirom na vrstu, a ovisi o geografskom području, vrsti buha i okolišnim čimbenicima. (CHOMEL, B. B., 2012.) Kuga se održava u ruralnim područjima Azije, Afrike i Sjeverne i Južne Amerike gdje ima puno rezervoara - glodavaca. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Ta žarišta kuge najčešće se nalaze u polusušnim, hladnijim područjima koja su smještena uz pustinje. Svako žarište je jedinstveno u smislu njegovih rezervoara, vektora, te klimatskih i okolišnih čimbenika. Za enzootska područja karakteristično je da su prisutni domaćini (glodavci) kratkog životnog vijeka i

visokog reproduktivnog potencijala, a buhe su aktivne kroz cijelu godinu. (CHOMEL, B. B., 2012.)

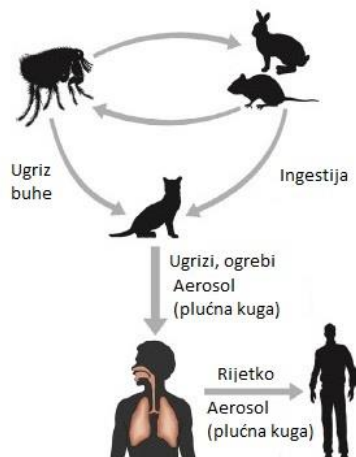
Yersinia pestis postiže visoke koncentracije u krvi glodavaca (10^8 mikroorganizama/ml) prije njihove smrti, što vektorima olakšava prijenos. Buhe mogu biti inficirane više od godinu dana, a to znači da se širenje kuge putem samo jednog vektora može odvijati dugo vremena nakon smrti samog glodavca. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Prijenos *Y. pestis* među domaćinima najčešće se odvija preko ugriza buhe. Rjeđe se prijenos odvija preko sluznica ili oštećene kože, ili inhalacijom kapljica porijeklom od životinja koje boluju od plućnog oblika kuge. S druge strane, mačke i psi se najčešće zaraze ingestijom inficirane životinje (glodavci ili lagomorfi), a rjeđe nakon ugriza inficirane buhe. (CHOMEL, B. B., 2012.) Ljudi najčešće obole nakon (1) ugriza inficirane buhe, (2) direktnog kontakta npr. pri premještanju i zbrinjavanju mrtvih glodavaca, zečeva ili drugih divljih mesoždera, i rjeđe (3) udisanja respiratornih sekreta inficiranih životinja, naročito mačaka. Uginuće glodavca od posljedica kuge često može dovesti do toga da buhe traže novog domaćina na kojem će se hraniti, pa tako ugrizu ljude i druge životinje u potrazi za novim obrokom. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Mačke su vrlo podložne infekciji *Y. pestis* i uglavnom razviju bubonski oblik kuge, poput ljudi. Septikemijski i plućni oblik bolesti se također mogu javiti u mačaka, ali rjeđe. (CHOMEL, B. B., 2012.) Mačke su prijemljivije na bolest od pasa. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Prijemljive su i domaće i divlje mačke. (CVETNIĆ, Ž., 2013.) Mogu biti bilo koje dobi, pasmine i spola. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Razlikujemo silvatičnu (ruralnu) i urbanu kugu. (CVETNIĆ, Ž., 2013.)

Kuga ima sezonski karakter. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Najviše slučajeva se javlja u razdoblju od ožujka do listopada. (CHOMEL, B. B., 2012.) Obično se javlja u razdoblju kad su glodavci, uključujući i njihove buhe, najaktivniji, i kad ljudi i njihovi ljubimci provode više vremena u prirodi. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Slika 1. Uloga mačke u prijenosu uzročnika kuge na ljude. (CHOMEL i SYKES, 2014.)



5. PATOGENEZA

S obzirom na mogućnost replikacije uzročnika i u vektorima i u domaćinima, mehanizmi nastanka i patološki procesi su različiti ovisno o tome događa li se replikacija u organizmu vektora, ili u organizmu domaćina.

5.1. Buhe

Buha se mora nahraniti na domaćinu (najčešće glodavac) koji je u jakoj bakterijemiji kako bi se inficirala. Kroz nekoliko dana bacili kuge se umnažaju u proventrikulusu i srednjem crijevu buhe, s vremenom blokirajući proventrikulus. (CHOMEL, B. B., 2012.) Proventrikulus je struktura u prednjem crijevu buhe koja služi kao "ventil" koji regulira ulazak krvi i sprječava njen povratak u jednjak. (BLAND i sur., 2018.) Unutrašnjost proventrikulusa obložena je nizom grebena koji mehanički liziraju progutane eritrocite, omogućuju lakši prolazak u želudac i sprječavaju da se progutane krvne stanice vrte nazad prema ustima. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Neke vrste buha mogu uništiti *Y. pestis* nakon što je unesu putem krvi zaraženog domaćina, dok se u drugim vrstama replicira u velikom broju. Stvaranje proventrikularne blokade regulira skupina kromosomskih gena koja se naziva mjesto pohrane hemina (eng. *hemin storage locus* (HMS)), i koji djeluju na sobnoj temperaturi, dok na temperaturi od 37 °C nema ekspresije gena.

HMS je potreban za pravilnu kolonizaciju proventrikulusa, ali ne i za kolonizaciju srednjeg crijeva. S druge strane, postoji i *Yersinia* mišji toksin (eng. *Yersinia murine toxin* (YMT)) koji se nalazi na novostečenom plazmidu pMT1, a on je fosfolipaza potrebna za preživljavanje u srednjem crijevu buhe. Aktivnost YMT-a raste kada je *Y. pestis* izložena plazmi unesenoj sa krvnim obrokom. Nakon nekoliko dana uspješne replikacije, bakterijske stanice se gomilaju i pričvršćuju se za unutrašnjost proventrikulusa. Uz nastanak proventrikularne blokade, biofilm može pripomoći u parcijalnoj blokadi ili može koristiti u formiranju velikih bakterijskih nakupina koje sprječavaju izlazak bakterija putem fecesa. Buhe sa blokiranim probavnim sustavom jako su gladne i pokušavaju se češće hraniti, a prilikom tih pokušaja hranjenja regurgitiraju uzročnika kuge u novog, nezaraženog domaćina. (CHOMEL, B. B., 2012.) Tijekom pokušaja hranjenja, kroz ugriznu ranu ubacuju nekoliko desetaka tisuća bakterija u novog domaćina. (CVETNIĆ, Ž., 2013.) Buhe s blokadom probavnog sustava obično uginu od gladi i dehidracije kroz 5 dana. (CVETNIĆ i ŠOŠTARIĆ, 2014.)

5.2. Mačke i drugi sisavci

Moguće su dvije različite patogeneze koje ovise o tome je li infekt ušao u organizam putem ugriza buhe, ili preko sluznica ili oštećene kože. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Nakon što buha, prilikom ugriza, inokulira uzročnika u domaćina, mogu ga fagocitirati polimorfonuklearne stanice koje ga uništavaju, ali fagocitiraju ga i mononuklearne stanice u kojima preživljava, umnaža se i stvara F1 antigen kapsularnu ovojnicu (eng. *F1 capsular envelope antigen*). Ovojnica služi kao obrana od fagocitoze. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Inficirane mononuklearne stanice odlaze u regionalne limfne čvorove. Kako dolazi do višestrukih replikacija uzročnika, tako dođe do upale limfnih čvorova i oni nateknu, formirajući bubon. (CHOMEL, B. B., 2012.) Takav oblik bolesti je najmanje fatalan i naziva se bubonska kuga. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Bubon se najčešće razvije u submandibularnim i sublingvalnim limfnim čvorovima mačaka. S vremenom može doći do razvoja nekroze i apscesa sa cijeđenjem purulentnog sadržaja iz limfnog čvora, a ponekad se unutar 2 - 6 dana dogodi diseminacija uzročnika putem limfe ili krvi u druge organe, naročito pluća. (CHOMEL, B. B., 2012.) Inkubacijsko razdoblje u mačaka, nakon ugriza zaražene buhe, iznosi 2 - 6 dana. (CVETNIĆ, Ž., 2013.)

Mačke i psi mogu se zaraziti i nakon ingestije inficirane životinje (glodavaca i drugih divljih životinja) u bakterijemiji ili inficirane lešine, a mogu se zaraziti i inhalacijom preko sluznice respiratornog sustava. U takvim situacijama uzročnik je već razvio zaštitnu kapsularnu ovojnicu unutar mononuklearnih stanica prethodnog domaćina, pa se širi po organizmu novog domaćina mnogo brže nego nakon infekcije inducirane ugrizom buhe. (CHOMEL i SYKES, 2014.) U tom slučaju inkubacijski period traje 1 – 3 dana. (CHOMEL, B. B., 2012.) Patogeneza je slična kao i kod infekcije uzrokovane ugrizom buhe. Uzročnik putem limfe putuje do regionalnih limfnih čvorova, a kao posljedica toga javlja se snažan neutrofilni upalni odgovor, vrućica, inapetencija i formacija bubona. Lokalizacija bubona ovisi o mjestu ulaska infekta. Npr. kod mačaka koje se zaraze ingestijom inficiranih glodavaca najčešće su zahvaćeni submandibularni i/ili retrofaringealni limfni čvorovi, a mačke šire infekciju preko orofarinksa. Rjeđe (oko 20% mačaka s bubonskom kugom) su zahvaćeni drugi periferni limfni čvorovi, a to se odnosi na bolest induciranu ugrizom inficirane buhe na dijelovima tijela udaljenima od glave. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Lezije na mjestu inokulacije uzročnika su uglavnom minimalne, međutim, vidljive su lezije prisutne na limfnim čvorovima koji dreniraju mjesto inokulacije. Ako dođe do hematogenog i limfogenog širenja bakterija iz primarnog limfnog čvora, bolest može zahvatiti i duboke i površinske limfne čvorove. (CHOMEL, B. B., 2012.) U nekih mačaka, nastanak bubona prati i bakterijemija. (CHOMEL i SYKES, 2014.) U bakterijemiji dolazi do zahvaćanja tkiva i organa poput oka, jetre, bubrega, srca, slezene, mozga i pluća. (CHOMEL, B. B., 2012.) Posljedično bakterijemiji javljaju se endotoksemija i sepsa, te nastanak hemoragičnih, neutrofilnih i nekrotizirajućih lezija u različitim organima, a može doći i do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) i višestrukog zatajenja organa. Znakovi teške sepse ili septičnog šoka u inficiranih mačaka su: tahipneja, povraćanje, tahikardija ili bradikardija, i slab puls. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

U nekim slučajevima se bakterijemija i lezije na organima javljaju bez prethodnog nastanka bubona, pa se to karakterizira kao septikemijski oblik bolesti, koji ima veći mortalitet. Plućni oblik kuge javlja se u samo 10% inficiranih mačaka kao posljedica hematogenog širenja bakterija do pluća, ili, rjeđe, kao posljedica inhalacije uzročnika, a očituje se kašljanjem i dispnejom. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Inkubacija je kraća nakon ingestije ili inhalacije uzročnika, a duža nakon prijenosa infekcije vektorima. Bolest u pravilu traje 2 do 3 tjedna, a uginuće se ponekad može javiti već za 2 do 3 dana ako se ne liječi. Manji postotak mačaka (< 20%) ne pokazuje nikakve kliničke znakove, ili se jave samo prolazna vrućica i smanjen apetit kojima vlasnici ne pridaju veliku važnost, a zatim dođe do spontanog ozdravljenja. Prolazna bolest s vrućicom čest je nalaz i u pasa. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Mačke s prethodno prisutnim titrom protutijela na kugu uglavnom imaju bolest duljeg trajanja, ali nisu zaštićene od bakterijemije i uginuća. (CHOMEL, B. B., 2012.)

6. KLINIČKA SLIKA

U mačaka, kao i u ljudi, postoje tri klinička oblika kuge – bubonska, septikemijska i plućna kuga.

Najčešći je **bubonski oblik** kuge, koji je ujedno i najmanje fatalan. Od kliničkih znakova javljaju se: letargija, povišena temperatura (40,6° C – 41,2° C), dehidracija, limfadenomegalija koja najčešće zahvaća submandibularne limfne čvorove, loše gojno stanje i hiperestezija. Mačke se najčešće zaraze ingestijom inficiranih glodavaca, a zbog toga, na submandibularnim, retrofaringealnim i cervikalnim limfnim čvorovima dolazi do nastanka promjena. (CHOMEL, B. B., 2012.) Osim na limfnim čvorovima, u mačaka su često vidljive i promjene u ustima (nekrotični stomatitis). (PENNISI i sur., 2013.) Limfni čvorovi mogu biti znatno povećani (do 8 cm, ali najčešće oko 4 cm), mogu biti edematozni, apscediraju, i bolni su pri palpaciji, a ponekad se iz njih može cijediti purulentan sadržaj. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Purulentni iscjedak nije uvijek prisutan, ali mačke u kojih dođe do spontanog cijedenja sadržaja iz apscediranog limfnog čvora imaju veću stopu preživljenja. Ako se ne liječi, bubonska kuga se hematogenim ili limfatičkim putem može proširiti, pa nastane septikemijski oblik kuge. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Slika 2. Bubon submandibularnog limfnog čvora mačke koja se oporavlja od kuge. (preuzeto sa <http://www.abdcatsvets.org/yersinia-pestis-infection/>)



Septikemijski oblik kuge se može javiti i bez prethodnog razvoja bubonskog oblika. Hematogeno širenje zahvati mnoge organe, međutim, najčešće su zahvaćena pluća. Znakovi septičkog šoka poput vrućice, anoreksije, povraćanja, proljeva, tahikardije, slabog pulsa, hipotenzije, hladnih ekstremiteta, DIK-a i jake leukocitoze su karakteristični za septikemijski oblik bolesti kod mačaka. Septikemijski oblik je obično fatalan u roku 1 do 2 dana nakon nastanka bakterijemije.

Plućni oblik se može sekundarno razviti zahvaljujući hematogenom i limfogenom širenju uzročnika i smatra se nastavkom bubonskog ili septikemijskog oblika bolesti. Primarni razvoj plućnog oblika javlja se aerogenim prijenosom i mačke jako rijetko obole na ovaj način, međutim, mačke su često odgovorne za nastanak primarnog plućnog oblika kuge u ljudi. Plućni oblik, bilo primarni ili sekundarni, ima najlošiju prognozu. (CHOMEL, B. B., 2012.) U mačaka s plućnim oblikom kuge može se javiti i dispneja ili tahipneja, ali to nekad može biti i posljedica bolne limfadenopatije. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Osim navedenih kliničkih znakova, u inficiranih mačaka se još mogu javiti i iscjedak iz nosa i oka, te apscesi u drugim tkivima poput sublingvalne regije, jezika, usne šupljine, lica, udova ili tijela. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Također, zabilježeni su i povraćanje, proljev, neuredno krzno, otečen jezik, povećanje tonzila, nekrotični stomatitis, ulceracije lica, celulitis i distenzija abdomena. (CHOMEL, B. B., 2012.)

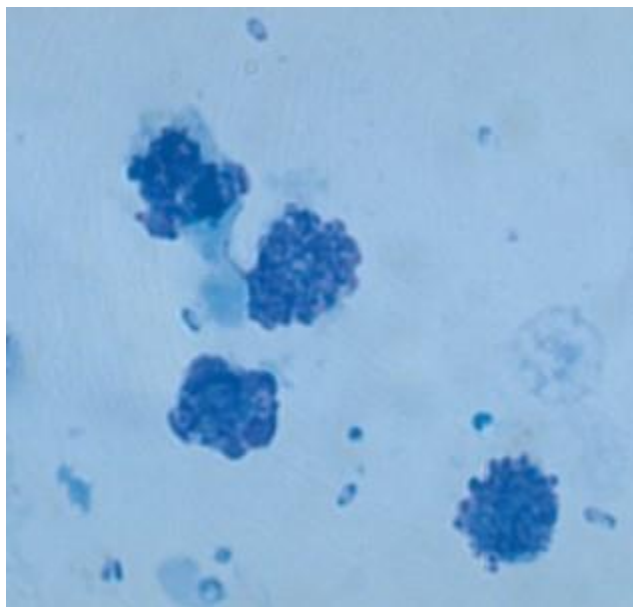
Na kugu treba posumnjati kod svih mačaka s povišenom temperaturom koje borave u enzootskim područjima. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

7. DIJAGNOSTIKA

Veterinar može postaviti sumnju na kugu na temelju kliničkog nalaza i epizootiološke situacije, ali dijagnozu treba potvrditi laboratorijskim nalazom. (CHOMEL, B. B., 2012.) U dijagnostici kuge veoma su bitni podaci je li životinja boravila u enzootskom području, kao i podaci je li životinja lovila ili bila u kontaktu sa divljim sisavcima, naročito glodavcima i lagomorfima. Za postavljanje sumnje na bolest korisni podaci su i trajanje bolesti i citološka pretraga limfnog čvora. Postoji malo podataka o promjenama u laboratorijskom nalazu kod inficiranih mačaka i pasa iz razloga što se bolest rijetko pojavljuje. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

U zahvaćenim tkivima moguće je pronaći *Y. pestis* u velikom broju. Ako postoji sumnja na kugu veoma je bitno da se uzmu uzorci i da se odmah počne sa antimikrobnom terapijom, bez čekanja rezultata pretrage. Ovisno o kliničkom obliku bolesti, od uzoraka se može sakupiti aspirat limfnog čvora, krv ili inficirano tkivo. Uzorci moraju biti prikupljeni aseptično. Brzim bojenjem uzoraka po Gramu, postaje vidljiva monomorfna populacija gram-negativnih organizama tipičnog bipolarnog oblika poput zihalice. S druge strane, apscesi nastali nakon mačjeg ugriza uglavnom sadrže veći broj različitih bakterija (polimorfna populacija) koje se inače mogu naći u mačjim ustima. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Slika 3. Aspirat limfnog čvora uzorkovan na mački sa bubonskim oblikom kuge. Vidljivi su bipolarni štapići. (NELSON i COUTO, 2014.)



Pri laboratorijskoj dijagnostici, evidentne hematološke promjene u inficiranih mačaka najčešće uključuju blagu do umjerenu neutrofiliju, obično s blagim do umjerenim skretanjem u lijevo, te povremeno limfopeniju i monocitopeniju. Blaga leukopenija se može javiti u mačaka s plućnim oblikom bolesti. Trombocitopenija se može uočiti kod životinja s teškom sepsom. Biokemijski profil može pokazati hipoalbuminemiju, hiperglikemiju, azotemiju, promjene u elektrolitima i povećanu aktivnost jetrenih enzima. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Nema puno informacija vezanih za radiološku dijagnostiku. Nalazi na rendgenskim snimkama grudnog koša mačaka s plućnom kugom uključuju difuzni intersticijski, alveolarni i često nodularni plućni crtež. Također, nisu poznati ultrazvučni nalazi u mačaka oboljelih od kuge, no prema patološkom nalazu pretpostavlja se da uključuju abdominalnu limfadenomegaliju, splenomegaliju i hepatomegaliju. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Y. pestis obično je prisutna u različitim tkivima. Ako postoji sumnja na kugu, uzimaju se aspirati limfnih čvorova ili drugih zahvaćenih tkiva i pripremaju se razmazi ili otisci. To se radi u izoliranom prostoru sa odgovarajućom zaštitnom odjećom, rukavicama, zaštitnim naočalima i maskama (od materijala visoke gustoće). (CHOMEL i SYKES, 2014.) Uzeti uzorak treba osušiti na zraku, a zatim ga fiksirati laganim prelaskom iznad plamena (CHOMEL, B. B., 2012.) ili uroniti

u fiksacijsko sredstvo kako bi se inaktivirali mikroorganizmi na stakalcu. Citološka pretraga pokazuje veliki broj neutrofila i monomorfnu populaciju kokobacila s bipolarnim bojenjem. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Kako bi se pripremili uzorci za direktnu imunofluorescenciju (IF), tekući uzorci se moraju aplicirati na čisto i tanko stakalce. Na stakalcu se olovkom nacrtaju 2 kruga, a zatim se stavi jedna do dvije kapi uzorka u svaki prethodno nacrtani krug. Kad se radi otisak tkiva, također je potrebno označiti dva kruga i napraviti otisak tkiva unutar krugova. Stakalca se ostavljaju da se osuše na zraku, a ako se ne mogu odmah pretraživati ili poslati, treba ih zamrznuti. Ovaj test omogućuje najbržu dijagnostiku s visokom pouzdanošću. (CHOMEL, B. B., 2012.) Međutim, negativni nalaz IF ne isključuje kugu, pa se iz tog razloga preporučaju i uzgoj bakterija na kulturi i serološka pretraga. (CHOMEL i SYKES, 2012.)

Pri serološkoj dijagnostici trebalo bi uzeti dva uzorka seruma s razmakom od 10 do 14 dana, kako bi se utvrdio titar protutijela na *Y. pestis*. (CHOMEL, B. B., 2012.) To su tzv. akutni i rekonvalescentni uzorak. Najčešće korištena metoda pretrage je pasivna inhibicija hemaglutinacije (IHA). Zbog jako kratkog inkubacijskog razdoblja, veliki broj zaraženih mačaka i pasa mogu imati negativan titar kad ih vlasnici prvi put dovedu kod veterinarara. Iz tog razloga je potrebno ispitati drugi (rekonvalescentni) serum 10 do 14 dana nakon prvog (akutnog) uzorka. Neke mačke mogu uginuti prije nego postane vidljiv porast titra protutijela. Četverostruki porast titra protutijela u kombinaciji s konstantnim promjenama u kliničkom stanju životinje potvrđuje dijagnozu kuge. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Alternativno je razvijen i ELISA test od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti u SAD-u. S obzirom da psi i mačke u enzootskim područjima mogu imati povišen titar protutijela na *Y. pestis* i godinu dana nakon izlaganja, kako bi se detektirala aktivna bolest od prethodnog izlaganja potreban je biti evidentan četverostruki porast titra protutijela. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Y. pestis se može uzgojiti iz kliničkih uzoraka na uobičajenim podlogama koje se koriste za izolaciju mikroorganizama iz porodice *Enterobacteriaceae*. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Uzorci se moraju uzeti prije nego se životinja liječi antimikrobnim preparatima. Također ih treba poslati u referentni laboratorij u frižideru, ne ih smrzavati. Ne treba koristiti nikakva sredstva za fiksiranje niti konzervative. Veterinari ne bi trebali pokušavati samostalno uzgojiti bakterijsku kulturu zbog rizika od zaraze. Uzorke treba podstaviti i umetnuti u dvostruku plastičnu ambalažu kako bi se onemogućilo curenje. *Y. pestis* se može kultivirati na obogaćenom krvnom agaru ali

raste vrlo sporo. Zato joj treba barem 48 sati inkubacije na optimalnoj temperaturi od 28 °C kako bi se razvile sive, neslužave kolonije veličine 1 – 2 mm. (CHOMEL, B. B., 2012.) Kolonije su manje nego kod drugih Enterobakterija. Ako postoji sumnja na kugu, uzorci nikad ne smiju biti poslani u uobičajene veterinarske dijagnostičke laboratorije, nego odmah treba kontaktirati javno-zdravstvena tijela koji trebaju uputiti kako i gdje dostaviti uzorak za uzgoj kulture. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Osim toga, uzročnik kuge se može dokazati i PCR testiranjem krvi, tkiva i buha. (CHOMEL, B. B., 2012.) Ispitivanje PCR-om koristi se za dokazivanje DNA *Y. pestis* i vrlo je poželjna metoda dijagnostike zbog svoje osjetljivosti i brzine izvođenja. Osim toga, bakterija se smije inaktivirati prije nego se uzorci dostave u laboratorij, a time se smanjuje mogućnost slučajne infekcije osoblja. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Da bi se dijagnoza potvrdila može proći nekoliko tjedana, zato je potrebno pravodobno posumnjati na kugu, naročito u endemskim područjima. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Tablica 2. Trenutno dostupni testovi za dijagnostiku kuge u pasa i mačaka (prema CHOMEL i SYKES, 2014.)

Ispitivanje	Tip uzorka	Cilj ispitivanja	Izvođenje
Bakterijska kultura	Aspirat limfnog čvora, krv, tkiva skupljena pri razudbi	<i>Y. pestis</i>	Liječenje antibioticima prije izvođenja testa može pokazati lažno negativne rezultate. Može proći 48 sati prije nego se pojave kolonije bakterija. Predstavlja opasnost za zaposlenike u laboratoriju i ako je moguće potrebno je poslati uzorke u laboratorije koji su primjereno specijalizirani za rukovanje uzorcima.
Citologija	Aspirat limfnog čvora	<i>Y. pestis</i> (bipolarno obojani bacili)	Niska osjetljivost. Liječenje antibioticima prije izvođenja pretrage može dati lažno negativne rezultate.
Direktna IF	Aspirat limfnog čvora, tkivo skupljeno pri razudbi	F1 antigen <i>Y. pestis</i>	U usporedbi s citološkom analizom, povećava se osjetljivost testa, ali i dalje su mogući lažno negativni rezultati. Liječenje antibioticima prije izvođenja pretrage može dati lažno negativne rezultate. Mora se izvoditi u laboratorijima koji su specijalizirani za dijagnostiku kuge.
Serologija	Serum	Protutijela na <i>Y.pestis</i>	Potrebno je napraviti serološku pretragu u akutnoj fazi bolesti i rekonvalescenciji kako bi se objektivno dijagnosticirala akutna infekcija, zato što početni rezultati mogu biti negativni, a pozitivni rezultati mogu značiti i prethodnu izloženost infekciji, a ne trenutnu infekciju.

8. PATOLOŠKI NALAZ

U mačaka koje akutno uginu su vidljive žarišne nekrotične lezije nadbubrežnih žlijezdi, slezene i jetre. Kod onih koje prežive duže, dolazi i do stvaranja apscesa i bubona. (CHOMEL, B. B., 2012.) Patološke promjene u mačaka koje su bolovale od kuge uključuju povećane limfne čvorove ili apscese s pridruženim edemom i krvarenjima, žarišne plućne lezije (do 1 cm) i krvarenja u različitim organima. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Struktura normalnog limfnog čvora je u potpunosti izgubljena, a vidljiva su krvarenja, gnoj i nekroze. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Histopatološki nalaz ukazuje na krvarenja, nekrozu, infiltraciju neutrofilima i često veliki broj malih kokobacila u tkivima. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

9. LIJEČENJE I PROGNOZA

Liječenje kuge rijetko se provodi na temelju potvrđene dijagnoze iz razloga što je pri sumnji na kugu potrebno što brže započeti s antimikrobnom terapijom, bez čekanja rezultata laboratorijskih pretraga. Sve pacijente sa sumnjom na kugu veterinari moraju obrađivati u zaštitnoj odjeći, s rukavicama, zaštitnim naočalama i kirurškim maskama visoke gustoće, naročito ako mačke imaju simptome poput kašlja, kihanja ili dispneje. (CHOMEL, B. B., 2012.) Zaštitnu opremu treba pravilno zbrinuti nakon kontakta sa zaraženim mačkama.

Liječenje uključuje potpurnu terapiju, dreniranje apscesa i antimikrobne lijekove. Životinje sumnjive na oboljenje trebaju biti u izolaciji barem prvih 72 sata od početka primjene antimikrobne terapije, i što manje osoba treba biti u kontaktu s njima. Treba odmah obavijestiti javno-zdravstvena tijela. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Kod životinja koje pokazuju respiratorne simptome potrebno je napraviti rendgenske snimke pluća kako bi se utvrdilo radi li se o plućnoj kugi. (CHOMEL, B. B., 2012.) Mačke i pse koji boluju od kuge treba tretirati i protiv buha (CHOMEL i SYKES, 2014.), kao i životinje koje su bile s njima u kontaktu. (CHOMEL, B. B., 2012.) Apscese i bubone treba otvoriti i isprati s otopinom klorheksidina. Sav biološki opasan otpad treba pravilno zbrinuti. Obični dezinficijensi su uspješni u inaktivaciji uzročnika u prostoru. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Y. pestis je osjetljiva na različita antimikrobna sredstva, ali nažalost, na Madagaskaru (Afrika) su otkriveni sojevi *Y. pestis* koji su rezistentni na neke lijekove. Lijek izbora u ljudi je streptomycin. U veterinarskoj medicini najčešće se koristi gentamicin, naročito kod jako bolesnih mačaka (i drugih životinja). Kod manje kompliciranih slučajeva može se koristiti doksiciklin (CHOMEL, B. B., 2012.) Doksiciklin se u mačaka primjenjuje u dozi od 10 mg/kg, IV ili PO, svakih 24 sata (SID). Gentamicin se u mačaka primjenjuje u dozi 5 – 8 mg/kg. Može se aplicirati IV, IM ili SC, također SID. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Liječenje bi trebalo trajati 10 do 21 dan, a zdravstveno stanje životinje se uglavnom popravi u roku 3 dana. Oralno davanje lijekova treba

svakako pokušati izbjeći barem prvih 72 sata liječenja kako bi se spriječilo izlaganje ljudi uzročniku prilikom davanja lijeka na usta. (CHOMEL, B. B., 2012.) Trimetoprim-sulfametoksazol i kloramfenikol također djeluju protiv *Y. pestis*. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Sulfonamidi se mogu koristiti jedino ako nijedno drugo antimikrobno sredstvo nije dostupno. Tetraciklini, na prvom mjestu doksiciklini, daju se samo u slučaju bubonskog oblika bolesti i u profilaktičke svrhe. Profilaktičko liječenje tetraciklinima indicirano je kod asimptomatskih životinja koje su bile u kontaktu s oboljelima, a traje 7 dana. Ljudi koji brinu za životinje oboljele od kuge obično od svog liječnika dobiju sličnu terapiju u profilaktičke svrhe. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Kod prirodno zaraženih mačaka koje nisu liječene antimikrobnim sredstvima stopa smrtnosti može doseći 75%, ali većina (> 90%) mačaka liječenih antimikrobnim lijekovima preživi. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Prognoza ove bolesti ovisi o kliničkom obliku bolesti i vrsti životinje koja je zaražena. (CHOMEL, B. B., 2012.)

10. IMUNOST I VAKCINACIJA

Nije dostupno cjepivo protiv kuge za pse i mačke. Cjepiva se mogu koristiti samo u ljudi kod kojih postoji veliki rizik za oboljenje od kuge, ali ona ne štite od plućnog oblika bolesti. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Proizvedena su inaktivirana i modificirana živa cjepiva protiv *Y. pestis* i koristila su se do 1999. u SAD-u. (CHOMEL, B. B., 2012.) Trenutno nema nijednog cjepiva odobrenog u SAD-u. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Čak i u područjima gdje su vakcine dostupne, ne preporuča se cijepljenje veterinarskog osoblja.

Provodila se eksperimentalna imunizacija mačaka uz pomoć inaktivirane vakcine. Mačke nakon imunizacije nisu bile zaštićene od bakterijemije i uginuća, samo im je bila prolongirana bolest. (CHOMEL, B. B., 2014.)

11. PREVENCIJA

S obzirom da se kuga u prirodi održava u divljim populacijama glodavaca, eliminacija bolesti je gotovo nemoguća. (CHOMEL, B. B., 2012.) Kako bi se spriječila pojava kuge u mačaka, u enzootskim područjima je potrebno držati ljubimce u zatvorenom prostoru i onemogućiti lov na divlje životinje ili kontakt s divljim lešinama. Također, treba educirati vlasnike o važnosti korištenja zaštite protiv buha na mačkama i psima kako bi se smanjila mogućnost zaraze ljubimaca, a naposljetku, i da ljubimci ne unesu zaražene buhe u kuću i pritom inficiraju vlasnike. Poželjno je da se redovito uklanja smeće i ostaci hrane kako bi se smanjilo okupljanje glodavaca u urbanim sredinama. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Ako dođe do izbijanja epizootije, veterinari u tom području trebaju biti vrlo oprezni pri zaprimanju mačaka u svojim ordinacijama. Trebaju poduzeti sigurnosne mjere da zaštite sebe, druge zaposlenike, ali i druge pacijente i njihove vlasnike. U enzootskim područjima treba upozoriti vlasnike na rizik ako dopuštaju ljubimcima da spavaju s njima u krevetu, zato što je više slučajeva kuge u ljudi proizašlo iz takvih situacija. Također, klimatske promjene poput velikih količina kiša mogu povećati populacije buha i malih sisavaca, a time i povećati rizik od širenja kuge. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Veterinari u enzootskim područjima trebaju biti vrlo oprezni i svjesni mogućnosti slučajnog širenja bolesti na osoblje u trenutcima dok bolest još nije potvrđena. Rizik od širenja infekcije aerogeno ili kapljično može se smanjiti ako osoblje nosi zaštitne maske i naočale. Kapljice se mogu širiti na udaljenost od 2 metra, a mogu nastati kašljanjem i kihanjem oboljelih životinja, ili pri ispiranju ili aspiraciji apscesa. Inficirane ili životinje sumnjive na infekciju trebaju biti stacionirane odvojeno od drugih životinja i potrebno im je ograničiti kretanje. Te mjere trebaju se koristiti barem prvih 72 sata od početka liječenja antimikrobnim sredstvima, a nakon toga mogu se provoditi standardne mjere predostrožnosti kod zaraznih bolesti. Standardne mjere uključuju pranje ruku prije i poslije rukovanja sa životinja, korištenje rukavica u kontaktu s tjelesnim tekućinama i tkivima i nošenje zaštitne odjeće da se smanji prijenos mikroorganizama putem odjeće na druge životinje i okoliš. (CHOMEL, B. B., 2012.)

12. JAVNO ZDRAVSTVO

Kuga je prisutna na svim naseljenim kontinentima osim u Australiji. Ona je zoonoza i stoga postoji visoki rizik od infekcije ljudi u svim područjima gdje se nalaze prirodna žarišta kuge (gdje su prisutni bakterija, rezervoar i vektor), a u kojima ljudi obitavaju. (WHO, 2017.)

Kuga u ljudi je sezonska zarazna bolest, a najviše slučajeva se javlja u razdoblju od ožujka do listopada, na sjevernoj hemisferi. Iako čimbenici koji utječu na pojavnost kuge nisu potpuno jasni, izgledno je da se pojavnost mijenja u skladu s klimatskim faktorima. (CHOMEL, B. B., 2012.) U zadnjih 7 godina, slučajevi kuge u ljudi ograničeni su na subsaharsku Afriku, Aziju, i Sjevernu i Južnu Ameriku. S obzirom da je kuga bolest siromaštva, najveći broj slučajeva u ljudi javlja se na Madagaskaru i u Demokratskoj Republici Kongo zbog prisutnosti brojnih populacija rezervoara *Y. pestis* – štakora (*Rattus rattus* i *Rattus norvegicus*). Žarišta kuge se definiraju kao područja u kojima je poznata aktivnost kuge u posljednjih 30 godina. Od 33 zemalja koje su žarišta kuge, samo 10 zemalja je prijavljivalo slučajeve kuge u ljudi u posljednjih 5 godina. Zemlje u kojima se javlja kuga u ljudi obično su jedne od najsiromašnijih zemalja svijeta sa lošim zdravstvenim sustavom. (BERTHERAT, É., 2019.) Od 1970. do 2009. u SAD-u je bilo prijavljeno više od 420 slučajeva zaraze kugom u ljudi. Najveći postotak ljudi u SAD-u je obolio nakon ugriza buhe, a manji broj ljudi je obolio zbog direktnog kontakta sa zaraženim divljim životinjama ili zbog kontakta sa zaraženim mačkama. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Za ljude koji su u enzootskim područjima u uskom kontaktu s glodavcima ili njihovim mačjim i psećim predatorima postoji veliki rizik od infekcije. Veliki broj ljudi se inficira zahvaljujući kontaktu s buhama glodavaca. Bolest u ljudi se javlja i nakon kontakta s divljim mesojedima ili nakon deranja kože zečevima. Manje od 10% slučajeva kuge u ljudi dogodi se zbog ugriza mačke, mačjeg ogreba ili zbog udisanja respiratornih čestica porijeklom od mačaka s plućnom kugom. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Ljudi inficirani respiratornim putem obično razvijaju primarni oblik plućne kuge. Međutim, i primarna i sekundarna plućna kuga su veoma progresivne, te dovode do hipoksije, hemoptize i šoka. (McELROY i sur., 2010.) Plućna kuga ima najgoru prognozu (CHOMEL i SYKES, 2014.) i bez odgovarajućeg liječenja može dovesti do smrti unutar 3 – 4 dana. (McELROY i sur., 2010.)

Ponekad psi i mačke nose štakorske buhe i na taj način zaraze svoje vlasnike. Iz tog razloga spavanje s kućnim ljubimcima u krevetu znatno povećava mogućnost zaraze. (CHOMEL i

SYKES, 2014.) Divlji mesojedi poput američkih crnih medvjeda, kojota, jazavaca, tvorova i rakuna, kao i ptice grabljivice, su vrlo otporni na infekciju *Y. pestis*, ali mogu olakšati prijenos infekcije na ljude zahvaljujući mehaničkom prijenosu zaraženih buha ili leševa glodavaca. Divlji felidi, kao i domaće mačke, su iznimno prijemljivi na infekciju *Y. pestis* i također mogu sudjelovati u prijenosu bolesti na ljude, naročito među biolozima. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Ako veterinari posumnjaju na kugu pri pregledu kućnih ljubimaca, trebali bi poduzeti sljedeće korake:

1. poduzeti zaštitne mjere u smislu korištenja odgovarajuće odjeće, maski, rukavica i zaštite za oči
2. izolirati bolesnu životinju
3. procijeniti je li prisutan plućni oblik kuge
4. uzeti uzorke za dijagnostiku bolesti
5. aplicirati antimikrobnu terapiju odmah po uzimanju uzoraka
6. koristiti preparate za suzbijanje buha na životinji koja je bolesna i na površinama u ambulanti
7. savjetovati vlasnika da svoje kućanstvo tretira sa preparatima za suzbijanje buha
8. obavijestiti javno-zdravstvena tijela o sumnji na kugu (KASSEM i sur., 2016.)

Klinički tijek kuge u ljudi je sličan kliničkom tijeku u mačaka. (CHOMEL i SYKES, 2014.) Klinički znakovi u ljudi se uglavnom jave za 1 – 7 dana nakon izlaganja uzročniku, a oboljeli uglavnom imaju povišenu temperaturu, zimicu, glavobolju i bol prisutnu u cijelom tijelu, slabost, mučninu i povraćanje. (WHO, 2017).

Tretiranje buha i sprječavanje kontakata između kućnih ljubimaca i glodavaca smanjuje rizik od kuge u ljudi. Zbog toga je bitno educirati ljude o važnosti primjene zaštite od buha (i krpelja) kako ne bi došlo do zaraze ljudi vektorskim bolestima. Također se snažno osuđuje (u nekim slučajevima je i zabranjeno) uzimanje divljih životinja za kućne ljubimce. Vlasnici životinja koje su sumnjive na kugu trebaju se bez odgađanja javiti svom liječniku. Ljudi se najčešće nakon kontakta sa zaraženom životinjom liječe profilaktički doksiciklinom kroz 7 dana. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

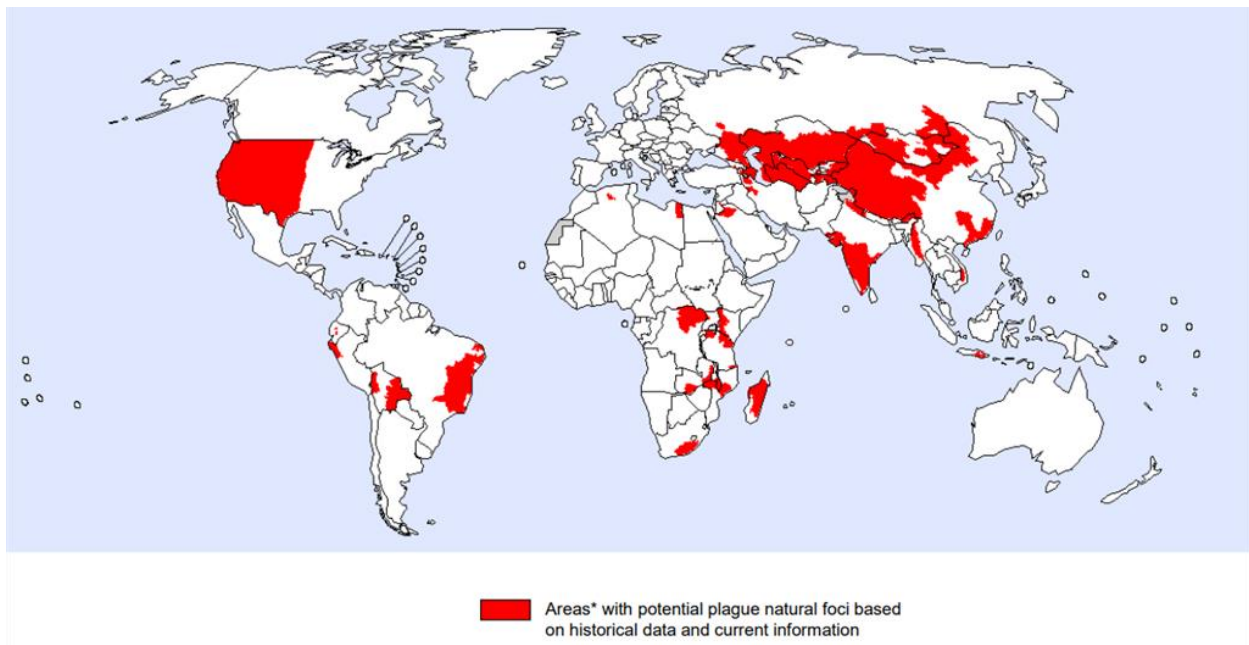
Najčešći razlozi smrti od posljedica kuge u ljudi su kad (1) ne zatraže liječničku pomoć na vrijeme, i kad (2) liječnik ne prepozna bolest kao kugu. (CHOMEL, B. B., 2012.)

Y. pestis se može smatrati potencijalnim biološkim oružjem, odnosno, bioterorističkim sredstvom, ali zbog svojeg lošeg preživljavanja u okolišu nije idealna. Također nije idealna jer je

prijenos s čovjeka na čovjeka vrlo rijedak. Za prijenos je potreban bliski kontakt sa bolesnom, umirućom osobom. (CHOMEL i SYKES, 2014.)

Od 2010. do 2015. godine bilo je prijavljeno 3248 slučajeva kuge u ljudi u svijetu, a od toga je prijavljeno 584 smrti. (WHO, 2017.)

Slika 4. Rasprostranjenost prirodnih žarišta kuge, ožujak 2016. Crvena područja predstavljaju potencijalna žarišta kuge na temelju povijesnih i aktualnih informacija. (Preuzeto sa službene stranice WHO)



13. ZAKLJUČAK

Iako nije prisutna na području Hrvatske, kuga i dalje predstavlja prijetnju u drugim područjima svijeta. Klimatske promjene bi u budućnosti mogle povećati rizik od pojave kuge, pa bi se ona mogla pojaviti u novim dijelovima svijeta. Iz tog razloga potrebna je edukacija ljudi, a naročito zdravstvenih djelatnika o potencijalnoj opasnosti, kako ne bi došlo do prekasnog postavljanja sumnje na kugu ako dođe do pojave bolesti na našem području. Osim toga, u današnje vrijeme su migracije ljudi veće nego ikad prije, zato je potrebno naglasiti da uvijek postoji mogućnost da je čovjek putovao u neko enzoosko područje kuge i došao u kontakt sa vektorima ili rezervoarima bolesti, a zatim se vratio kući gdje kuga nije uobičajena bolest i o njoj se rijetko govori. Takvi slučajevi su veoma opasni jer liječnik može prekasno posumnjati na kugu, a bolest može završiti pogubno iako se relativno lako liječi.

Veterinari u enzooskim područjima bi uvijek trebali posumnjati na kugu ako im u ordinaciju bude dovedena mačka s povećanim limfnim čvorovima. Takve životinje treba pregledati i uzeti uzorke u odgovarajućoj zaštitnoj odjeći, rukavicama, zaštitnim naočalama i maskama, naročito ako mačka pokazuje znakove kašljanja, kihanja i otežanog disanja. Životinje se tretiraju kao da imaju kugu i odmah nakon uzimanja uzoraka počinje se sa odgovarajućom antimikrobnom terapijom. Veterinar bi vlasnika životinje i sve koji su bili u kontaktu sa životinjom trebao uputiti vlastitom liječniku, koji bi, zatim, trebao prepisati antimikrobnu terapiju u profilaktičke svrhe.

Vlasnike životinja treba ohrabrivati da redovito tretiraju svoje ljubimce protiv vanjskih i unutarnjih parazita, ne samo da zaštite ljubimce, nego i sebe. Također, vlasnici bi trebali spriječiti kontakt vlastitih ljubimaca sa divljim životinjama, a naročito bi trebali spriječiti lov na divlje glodavce.

Bitno je napomenuti da poticanje odgovornog ponašanja ljudi prema svojim ljubimcima i divljim životinjama ne pogoduje samo sprječavanju širenja kuge, nego sprječava širenje i brojnih drugih zaraznih bolesti. Danas se vjeruje da je kuga bolest prošlosti, ali i dalje uzrokuje epizootije i epidemije u nekim dijelovima svijeta. Treba imati na umu da su rezervoari i vektori kuge rasprostranjeni po cijelom svijetu, čak iako bakterija nije. S obzirom na pojavljivanje rezistencije *Y. pestis* na antibiotike u nekim područjima, kuga veoma lako može ponovno postati stvaran problem i u dijelovima svijeta gdje trenutno nije prisutna.

14. LITERATURA

1. BERTHERAT, É. (2019): Plague around the world in 2019, Weekly epidemiological record (No. 25) - Health Emergencies Programme (WHE), World Health Organization, Geneva, Switzerland, 289 – 292.
2. BLAND D. M.; JARRETT C. O.; BOSIO C. F.; HINNEBUSCH B. J. (2018): Infectious blood source alters early foregut infection and regurgitative transmission of *Yersinia pestis* by rodent fleas. PLoS Pathog 14(1): e1006859. (preuzeto sa: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006859>)
3. CHOMEL, B. B. (2012): Chapter 45, Plague, U: Infectious Diseases of the Dog and Cat (Craig E. Greene), 4th edition, Elsevier, 469 – 476.
4. CHOMEL, B. B.; SYKES, J. E. (2014): Chapter 55, *Yersinia pestis* (Plague) and Other Yersinioses, U: Canine and Feline Infectious Diseases (Jane E. Sykes), 5th edition, Mosby Elsevier, 531 – 536.
5. CVETNIĆ, Ž. (2013): Poglavlje 27. Infekcije vrstama iz roda *Yersinia*, U: Bakterijske i gljivične zoonoze, Medicinska naklada, 188 – 191.
6. CVETNIĆ, Ž. (2014): Kuga – bolest koja je promijenila svijet (I. dio), pregledni članak, Veterinarska stanica 45, 85 – 95.
7. CVETNIĆ, Ž.; ŠOŠTARIĆ, B. (2014): Kuga – bolest koja je promijenila svijet (II. dio), pregledni članak, Veterinarska stanica 45, 163 – 173.
8. CVETNIĆ, Ž. (2014): Kuga – bolest koja je promijenila svijet (III. dio), pregledni članak, Veterinarska stanica 45, 269 – 278.

9. KASSEM, A. M.; TENGELSEN, L.; ATKINS, B.; LINK, K.; TAYLOR, M.; PETERSON, E.; MACHADO, A.; CARTER, K.; HUTTON, S.; TURNER, K.; HAHN, C. (2016): Plague in Domestic Cats, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65, 1378 – 1379.
10. McELROY, K. M.; BLAGBURN, B. L.; BREITSCHWERDT, E. B.; MEAD, P. S.; McQUISTON, J. H. (2010): Flea-associated zoonotic diseases of cats in the USA: bartonellosis, flea-borne rickettsioses, and plague, *Trends in Parasitology* 26, 199 – 203. (doi: [10.1016/j.pt.2010.01.001](https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.01.001))
11. NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (2014): *Small Animal Internal medicine (Part thirteen - Infectious diseases, Polysystemic bacterial diseases, Feline plague)*, 5th edition, Mosby Elsevier, 1318 – 1319.
12. PENNISI, M. G.; EGBERINK, H.; HARTMANN, K.; LLORET, A.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. (2013): *Yersinia Pestis Infection in Cats: ABCD guidelines on prevention and management*, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 582 – 584.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION (2017): *Plague* (preuzeto sa <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/plague>)

15. SAŽETAK

Kuga mačaka

Kuga je bakterijska zarazna bolest mnogih vrsta životinja i ljudi koja trenutno ne predstavlja opasnost na području Republike Hrvatske, ali to ne znači da se ne mogu javiti sporadični slučajevi bolesti u ljudi ili da se bolest neće u budućnosti ponovno proširiti na našem području. Osim što je obuhvaćena pojavnost kuge i njezino značenje kroz povijest, rad se bavi i općim značajkama bolesti s naglaskom na domaću mačku, s obzirom da se mačke smatraju najznačajnijom domaćom životinjom koja sudjeluje u prijenosu kuge na ljude. Geografska područja gdje je kuga danas još uvijek prisutna nazivaju se enzootska područja, a bolest se tamo održava zahvaljujući divljim populacijama glodavaca koje predstavljaju rezervoare bolesti, i vektorima – buhama. U mačaka, kao i u ljudi, postoje tri klinička oblika kuge – bubonska, septikemijska i plućna kuga. Klinički se najčešće očituje limfadenopatijama, povišenom temperaturom i letargijom. Dijagnostika ove bolesti je često sporedna u kliničkim uvjetima jer se preporuča bez odgađanja početi s antimikrobnom terapijom pri sumnji na kugu. S obzirom da prema nekim istraživanjima najveći broj ljudi obolijeva od kuge nakon ugriza buhe, a manji broj obolijeva nakon kontakta sa zaraženim mačkama, važna mjere u sprječavanju širenja bolesti su zaštita mačaka protiv vanjskih parazita i onemogućavanje lova na glodavce.

Ključne riječi: kuga, mačka, glodavci, vektor, antimikrobna terapija

16. SUMMARY

Feline plague

Plague is a bacterial infectious disease found in many animal species and humans. Currently it is not a threat in the Republic of Croatia, but that doesn't mean that sporadic cases of the disease in humans cannot occur, or that the disease will not spread again in our area. In addition to representing the incidence of plague and its significance throughout history, this thesis covers general information about the disease, with an emphasis on the domestic cat, given that cats are considered the most important domestic animal involved in transmitting plague to humans. Geographic regions where the plague is still present today are called enzootic regions. The disease is maintained in enzootic regions thanks to wild rodent populations which represent reservoirs of the disease, and vectors - fleas. In cats, as in humans, there are three clinical forms of plague - bubonic, septicemic and pulmonary plague. Clinically, the most common signs are lymphadenopathy, fever and lethargy. The diagnosis of this disease often comes secondary in clinical settings because it is recommended to start antimicrobial therapy immediately when presented with a patient with suspected plague. According to some research, most people acquire plague after a flea bite, and fewer get infected after contact with infected cats. That's why the important measures to prevent the spread of the disease are to protect cats against external parasites and prevent rodent hunting.

Keywords: plague, cat, rodents, vector, antimicrobial therapy

17. ŽIVOTOPIS

Zovem se Klara Gumbarević i rođena sam 28. veljače 1994. godine u Zagrebu. Odrasla sam u Pisarovini gdje sam pohađala Osnovnu školu "Vladimir Nazor". 2008. godine sam upisala XI. gimnaziju u Zagrebu, a srednjoškolsko obrazovanje sam završila 2012. godine. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2012./2013. Na petoj godini studija odabrala sam usmjerenje "Kućni ljubimci". U sklopu nastave sam obavljala stručni rad u Klinici Kreszinger u Sesvetama, gdje sam, nakon završetka stručne prakse, nastavila povremeno volontirati. Tokom studija sam volontirala i u Veterinarskoj ambulanti Zdenčina u Donjoj Zdenčini. Područja mog interesa su: anesteziologija i kirurgija mekih tkiva, te zarazne bolesti.