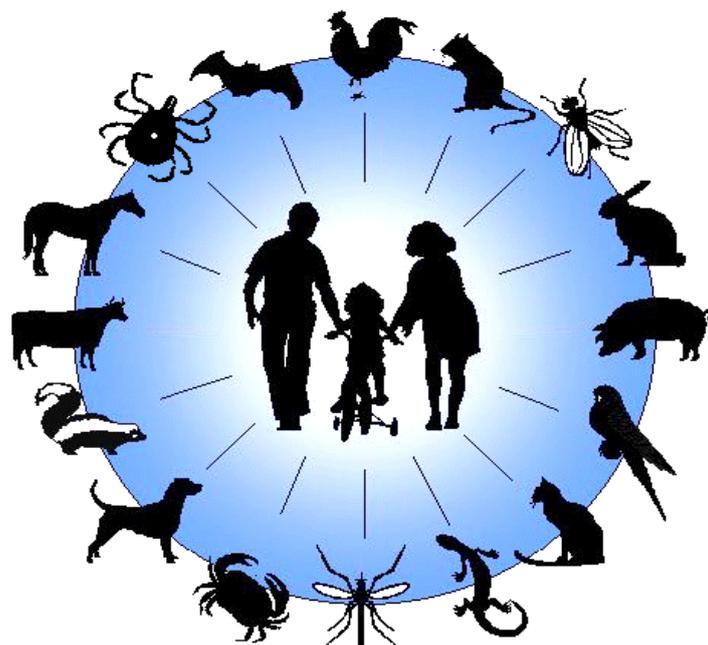


SIMPOZIJ S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM
SYMPOSIUM with International Participation
ZOONOZE I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA U
KONTEKSTU 'JEDNOG ZDRAVLJA'
Zoonotic and vector-borne diseases in the "One Health" Context

uz potporu Svjetske zdravstvene organizacije
with support of World Health Organization



PROGRAM I ZBORNIK SAŽETAKA
PROGRAM AND ABSTRACT BOOK

Zagreb, 22-23. listopada 2020.
22-23 October 2020

*Simpozij s međunarodnim sudjelovanjem
Symposium with International Participation*

**ZOONOZE I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA U
KONTEKSTU 'JEDNOG ZDRAVLJA'**

Zoonotic and vector-borne diseases in the "One Health" Context

Zagreb, 22-23. listopada 2020.

22-23 October 2020

Organizatori: *Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health
Referentni centar Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i praćenje virusnih
zoonoza/Reference Centre for Diagnosis and Surveillance of Viral Zoonoses
Croatian Ministry of Health
Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/Faculty of Veterinary Medicine
University of Zagreb
Hrvatski veterinarski institut/Croatian Veterinary Institute
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/School of Medicine University of
Zagreb
Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju/Croatian Society for Clinical
Microbiology
Hrvatsko mikrobiološko društvo - Virološka sekcija/Croatian Microbiological
Society - Virology Section
Projekt/Project HRZZ IP 2016-06-7456: CRONEUROARBO
**uz potporu Svjetske zdravstvene organizacije/with support of World Health Organization
Hrvatske zaklade za znanost/Croatian Science Foundation, projekt/project CRONEUROARBO***

Voditelji i urednici zbornika: *Tatjana Vilibić Čavlek, Ljubo Barbić, Vladimir Savić, Bernard Kaić*

Organizacijski odbor: *Ljubo Barbić, Marina Baličević, Maja Bogdanić, Marko Boljfetić,
Tamara Butigan, Elizabeta Dvorski, Ivana Ferenčak, Blaženka Hunjak,
Maja Ilić, Bernard Kaić, Tanja Potočnik-Hunjadi, Božana Miklaušić-
Pavić, Dario Sabadi, Vladimir Savić, Vladimir Stevanović, Irena
Tabain, Tatjana Vilibić Čavlek, Sanja Zember*

Znanstveni odbor: *Franz Allerberger, Tatjana Avšič-Županc, Ljiljana Betica-Radić,
Golubinka Bosevska, Dragan Brnić, Krunoslav Capak, Elkhani
Gasimov, Josipa Habuš, Nataša Janev-Holcer, Lorena Jemeršić,
Andreja Jungić, Antoinette Kaić-Rak, Ana Klobučar, Branko Kolarić,
Vladimir Krajinović, Stjepan Krčmar, Eddy Listeš, Josip Madić,
Manuela Miletić, Anna Mrzljak, Nenad Pandak, Neven Papić, Ljiljana
Perić, Tamaš Petrović, Jelena Prpić, Marija Santini, Giovanni Savini,
Ivan Toplak, Nenad Turk, Marko Vucelja, Snježana Židovec-Lepej,
Ljiljana Žmak*

Izdavač: *Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Rockefellerova 7
10000 Zagreb*

ISBN: *978-953-8362-03-3*

PROGRAM

Četvrtak, 22. listopada 2020./Thursday, 22 October 2020

08.30 - 08.45 Otvaranje simpozija/Opening ceremony

ZOONOZE I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA NA PODRUČJU EUROPE ZOOTIC AND VECTOR-BORNE DISEASES IN EUROPE IN THE 'ONE HEALTH' CONTEXT Moderator/Chair: Ljubo Barbić

08.45 - 09.05 ***Vector-borne diseases in the WHO European Region***
Elkhan Gasimov, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

09.05 - 09.25 ***Flaviviruses in Italy***
Giovanni Savini, OIE Reference Laboratory for West Nile Disease, Istituto Zooprofilattico Sperimentale "G. Caporale", Teramo, Italy

09.25 - 09.45 ***Zoonoses monitoring in Austria***
Franz Allerberger; Austrian Agency for Health and Food Safety, Vienna, Austria

09.45 - 10.05 ***Viral and vector-borne viral zoonoses in Serbia in the "One Health" context***
Tamaš Petrović, Scientific Veterinary Institute, Novi Sad, Serbia

10.05 - 10.25 ***The first three years of running project: identification and characterization of pathogens of infectious disease with the method of Next Generation Sequencing***
Ivan Toplak, Veterinary faculty University of Ljubljana, Slovenia

10.25 - 10.45 ***Zoonoses in North Macedonia***
Golubinka Bosevska, Institute of Public Health, Skopje, North Macedonia

10.45 - 11.00 **Rasprava/Discussion**

11.00 - 11.15 **Stanka/Break**

ZOONOZE I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA NA PODRUČJU HRVATSKE ZOOTIC AND VECTOR-BORNE DISEASES IN CROATIA Moderator/Chair: Vladimir Savić

11.15 - 11.30 ***Prevalencija i molekularna epidemiologija neuroinvazivnih arbovirusnih infekcija na području Hrvatske/Prevalence and molecular epidemiology of neuroinvasive arboviral infections in Croatia***
Tatjana Vilibić Čavlek, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska

- 11-30 - 11.45** ***Leptospiroza - stara bolest, novi izazovi/Leptospirosis - old disease, new challenges***
Nenad Turk, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Hrvatska
- 11.45 - 12.00** ***Listerioza: zapostavljena bolest/Listeriosis: a neglected disease***
Blaženka Hunjak, Ana Marija Škoda, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health
- 12.00 - 12.15** ***Zoonotski potencijal uzročnika tuberkuloze/Zoonotic potential of Mycobacterium tuberculosis***
Ljiljana Žmak, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska
- 12.15 - 12.30** ***Ekologija bakterije Francisella tularensis na području Hrvatske/Ecology of Francisella tularensis in Croatia***
Josipa Habuš, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Hrvatska
- 12.30 - 12.45** **Rasprava/Discussion**
- 12.45 - 13.15** **Stanka/Break**

(RE-)EMERGENTNE ZOONOZE I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA
(RE-)EMERGING ZOONOTIC AND VECTOR-BORNE DISEASES
Moderator/Chair: Ljubo Barbić

- 13.15 - 13.30** ***COVID-19 u bolesnika nakon transplantacije solidnih organa/COVID-19 in patients after solid organ transplantation***
Anna Mrzljak, Klinička bolnica Merkur/Merkur University Hospital, Zagreb, Hrvatska
- 13.30 - 13.45** ***Seroprevalencija hepatitisa E u dobrovoljnih davatelja krvi/Seroprevalence of hepatitis E in voluntary blood donors***
Manuela Miletić, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicine/Croatian Institute for Transfusion Medicine, Zagreb, Hrvatska
- 13.45 - 14.00** ***Epidemija krpeljnog encefalitisa nakon konzumacije kozjeg mlijeka, Gorski kotar, 2019/Outbreak of tick-borne encephalitis after consumption of raw goat milk, Gorski Kotar, 2019***
Maja Ilić, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska
- 14.00 - 14.15** ***Emergentne arbovirusne infekcije u putnika/Emerging arboviral infections in travelers***
Maja Bogdanić, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska

14.15 - 14.30 ***Epidemiološke značajke novih koronavirusa/Epidemiological characteristics of novel coronaviruses***
Bernard Kaić, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska

14.30 - 14.45 **Rasprava/Discussion**

<p style="text-align: center;">KLINIČKA SLIKA ZOOZOZA I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA CLINICAL ASPECTS OF ZOOTIC AND VECTOR-BORNE DISEASES Moderator/Chair: Tatjana Vilibić Čavlek</p>

14.45 - 15.00 ***Teški oblici West Nile neuroinvazivnih infekcija/Severe cases of West Nile neuroinvasive infection***

Marija Santini, Klinika za infektivne bolesti/University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

15.00 - 15.15 ***Encefalitis uzrokovan West Nile virusom-radiološki nalazi s kliničkom korelacijom/West Nile encephalitis-radiologic findings with clinical correlation***

Klaudija Višković, Klinika za infektivne bolesti/University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

15.15 - 15.30 ***Teški slučajevi leptospiroze liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja/Severe cases of leptospirosis treated in the Intensive Care Unit***

Vladimir Krajnović, MD, PhD, University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

15.30 - 15.45 ***Bruceloza - uzročnik kroničnog hepatitisa?/Brucellosis - a cause of chronic hepatitis?***

Neven Papić, Klinika za infektivne bolesti/University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

15.45 - 16.00 ***Puumala virusna infekcija s atipičnom kliničkom slikom/Puumala virus infection with atypical clinical presentation***

Tanja Potočnik-Hunjadi, Jelena Ljubić, Županijska bolnica Čakovec/Čakovec County Hospital, Hrvatska

16.00 - 16.15 ***Bacilarna pelioza u imunokompetentnog bolesnika/Bacillary peliosis in immunocompetent patient***

Ljiljana Betica-Radić, Opća bolnica Dubrovnik/Dubrovnik General Hospital, Hrvatska

16.15 - 16.30 ***Fatalni slučaj neuroinvazivne Usutu virusne infekcije u imunokompromitiranog bolesnika/Fatal case of neuroinvasive Usutu virus infection in immunocompromised patient***

Dario Sabadi/Ljiljana Perić, Klinički bolnički centar Osijek/Clinical Hospital Center Osijek, Hrvatska

16.30 - 17.00 **Rasprava/Discussion**

Petak, 23. listopada 2020./Friday, 23 October 2020

**VEKTORI I REZERVOARI ZOONOZA NA PODRUČJU HRVATSKE
VECTORS AND RESERVOIRS OF ZONOTIC AND VECTOR-BORNE DISEASES
Moderator/Chair: Tatjana Vilibić Čavlek**

- 10.00 - 10.15** ***Tvrđi krpelji (Acari: Ixodidae) vektori različitih patogena/Hard ticks (Acari: Ixodidae) - vectors of different pathogens***
Stjepan Krčmar, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek/Josip Juraj Strossmayer University of Osijek; Ana Klobučar, Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar"/Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska
- 10.15 - 10.30** ***Genotipovi virusa hepatitisa E u ljudi i životinja na području Hrvatske/Hepatitis E genotypes in humans and animals in Croatia***
Lorena Jemeršić, Hrvatski veterinarski institut/Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Hrvatska
- 10.30 - 10.45** ***Molekularna epidemiologija i zoonotski potencijal rotavirusa A dokazanih u ekosustavu Republike Hrvatske/Molecular epidemiology and zoonotic potential of rotaviruses A in the ecosystem of Croatia***
Dragan Brnić, Hrvatski veterinarski institut/Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Hrvatska
- 10.45 - 11.00** ***Cirkulirajući sojevi virusa influenza u ptica/Circulating avian influenza strains***
Vladimir Savić, Hrvatski veterinarski institut/Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Hrvatska
- 11.00 - 11.15** ***SARS-CoV-2 u kućnih ljubimaca/SARS-CoV-2 in pet animals***
Vladimir Stevanović, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Hrvatska
- 11.15 - 11.30** **Rasprava/Discussion**
- 11.30 - 11.45** **Stanka/Break**

**DIJAGNOSTIKA ZOONOZA I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA
DIAGNOSIS OF ZONOTIC AND VECTOR-BORNE DISEASES
Moderator/Chair: Vladimir Savić**

- 11.45 - 12.00** ***Dijagnostika arbovirusnih infekcija: rezultati Referentnog centra Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i praćenje virusnih zoonoza/Diagnosis of arboviral infections: Results of the Reference Center for Diagnosis and Surveillance of Viral Zoonoses***
Tatjana Vilibić Čavlek, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska

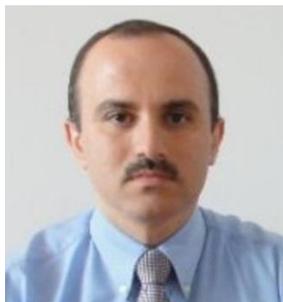
- 12.00 - 12.15** *Imunološki biljezi u neuroinvazivnim arbovirusnim infekcijama/Immunological markers in neuroinvasive arboviral infections*
Snježana Židovec-Lepej, Klinika za infektivne bolesti/University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska
- 12.15 - 12.30** *Dijagnostika SARS-CoV-2: Iskustva Referentnog Centra Ministarstva zdravstva za virološku dijagnostiku infekcija dišnog sustava/Diagnosis of SARS-CoV-2: experiences of the Reference Center for Diagnosis of Viral Respiratory Infections*
Irena Tabain, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska
- 12.30 - 12.45** **Rasprava/Discussion**
- 12.45 - 13.00** **Stanka/Break**

PRAĆENJE I PREVENCIJA ZOOZOZA I BOLESTI KOJE SE PRENOSE VEKTORIMA
SURVEILLANCE AND PREVENTION OF ZOOBOTIC AND VECTOR-BORNE DISEASES
Moderator/Chair: Josip Madić

- 13.00- 13.15** *Suzbijanje i sprečavanje epidemije COVID-19 u populaciji osoba starije životne dobi/COVID-19 among elderly: outbreak control and prevention*
Branko Kolarić, Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar"/Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Zagreb Hrvatska
- 13.15 - 13.30** *Javnozdravstveni značaj praćenja flavivirusnih infekcija u životinja/Public health impact of flavivirus infections in animals*
Ljubo Barbić, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Hrvatska
- 13.30 - 13.45** *Plan nadzora i suzbijanja invazivne vektorske vrste komaraca Aedes albopictus u Europi - kako poboljšati mjere u Hrvatskoj/A practical management plan for invasive vector mosquito Aedes albopictus in Europe - how to improve mosquito control in Croatia*
Ana Klobučar, Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar"/Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska
- 13.45 - 14.00** *Provedba nacionalnog sustava praćenja invazivnih vrsta komaraca na području RH s osvrtom na legislativu - što dalje?/The implementation of the national monitoring of invasive mosquito species in Croatia with a focus on legislation - what's next?*
Nataša Janev Holcer, Pavle Jeličić, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska

- 14.00 - 14.15** ***Zoonotski potencijal, monitoring i mjere kontrole sitnih glodavaca u šumama Hrvatske/Zoonotic potential, monitoring and small rodent control in Croatian forests***
Marko Vucelja, Šumarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu/Faculty of Forestry University of Zagreb, Hrvatska
- 14.15 - 14.30** ***Prevenција zoonoza cijepljenjem/Prevention of zoonotic diseases by vaccination***
Bernard Kaić, Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Hrvatska
- 14.30 - 14.45** ***Rasprava/Discussion***
- 14.45 - 15.45** **Prikaz kratkih priopćenja/Short report presentations**
- Samira Knežević: Perikarditis u bolesnice s koinfekcijom uzrokovanom bakterijama *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi* - prikaz slučaja/Pericarditis in a patient with *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* coinfection - a case report
- Lucija Bajkovec: Hepatitis E virus u romskoj populaciji na području Europe/Hepatitis E virus in Roma population in Europe
- Bojana Šimunov: Postinfekciozni glomerulonephritis kao komplikacija diseminirane bartoneloze u bolesnika nakon transplantacije bubrega/Disseminated bartonellosis complicated with postinfectious glomerulonephritis in a kidney transplant recipient
- Egon Kruezi: Toksoplazmoza u trudnoći: seroprevalencija na području Europe/Toxoplasmosis in pregnancy: seroprevalence in Europe
- Lari Gorup: Limfadenitis vrata, neuroretinitis i serozni meningitis u sklopu bolesti mačjeg ogreba - prikaz slučaja/Cervical lymphadenitis neuroretinitis and aseptic meningitis in cat-scratch disease - a case report
- 15.45 - 16.00** **Zaključci i zatvaranje simpozija/Conclusions. Closing.**

PLENARNA PREDAVANJA:



Dr.sc. Elkhan Gasimov
WHO, Regionalni ured za Europu
Copenhagen, Danska



Dr.sc. Giovanni Savini
Teramo, Italija



Prof.dr.sc. Franz Allerberger
Beč, Austrija



Dr.sc. Tamaš Petrović
Novi Sad, Srbija



Izv.prof.dr.sc. Ivan Toplak
Ljubljana, Slovenija

SAŽECI PLENARNIH PREDAVANJA

VECTOR-BORNE DISEASES IN THE WHO EUROPEAN REGION

Elkhan Gasimov

*Malaria, Neglected Tropical Diseases and other Vector-Borne Diseases, World Health Organization
Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark*

e-mail: gasimove@who.int

Vector-borne diseases (VBDs) pose a major threat to the health of societies around the world. They are caused by parasites, viruses and bacteria transmitted to human beings by mosquitoes, sandflies, triatomine bugs, blackflies, ticks, fleas, tsetse flies, mites, snails and lice. Major global VBDs affecting humans include malaria, dengue, lymphatic filariasis, Chagas disease, onchocerciasis, leishmaniasis, chikungunya, Zika virus disease, yellow fever, Japanese encephalitis and schistosomiasis. In the WHO European Region, VBDs such as leishmaniasis, West Nile fever, Crimean-Congo haemorrhagic fever, Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis continue to cause a public health burden in a number of countries.

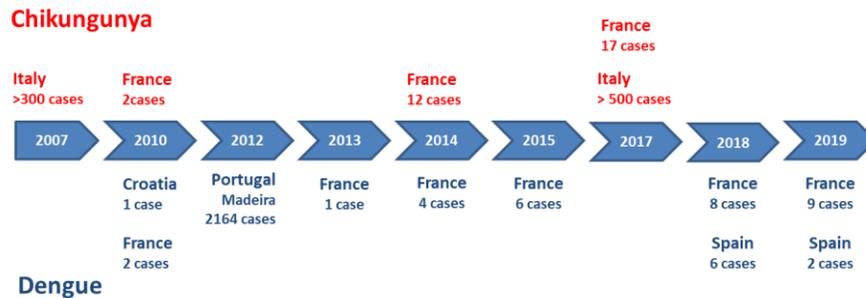
The WHO European Region, consisting of 53 Member States and stretching from Greenland to the Russian Federation and from the Mediterranean to the Baltic Sea, is endemic for many VBDs. The wide variety in climate and topography, typical for such a vast and highly varied geographical region, provides rich biological niches for many different arthropod vectors as well as associated parasites and pathogens. Historically, these conditions led to a widespread distribution of VBDs in the Region, often with high prevalence.

After the disappearance of plague and yellow fever in past centuries, most VBDs were eliminated from western parts of the WHO European Region soon after the Second World War; in many eastern and southern parts of the Region, VBD elimination was achieved more recently or is still in progress. In 2016 the Region was declared free of indigenous malaria transmission.

Introduction of invasive vector mosquitoes, together with the geographical expansion of some native vector mosquitoes, has substantially increased the threat of re-emerging VBDs in the European Region. Of most concern is the rapid expansion of the geographical range of *Aedes albopictus*, as well as reports of establishment of *Ae. aegypti* along coastal areas of the Black Sea region and on Madeira (Portugal).

The growing number of travellers moving between countries of the European Region and countries outside the Region that are endemic for various VBDs enhances the risk of disease importation. One example of this is an outbreak of chikungunya in Italy in 2007, when a traveller from India arrived with the virus and infected the local population of *Ae. albopictus*; this was the start of an outbreak of chikungunya with approximately 500 cases. Subsequently, autochthonous chikungunya cases in Europe were reported in 2010 and 2014, with the latest outbreaks in Italy and France in 2017. In the past decade, few countries have also experienced several cases of autochthonous dengue (Fig. 1.).

Fig. 1. Autochthonous chikungunya and dengue cases in the WHO European Region



Along with dengue and chikungunya, other vector-borne diseases such as West Nile fever, Zika and Lyme borreliosis are also causes for concern.

These examples and recent evidence of the arrival and establishment of other invasive vectors and/or pathogens in the WHO European Region serve as a stern reminder of the potential burden these developments may cause and have caused public health concerns that need to be addressed.

Over the past years the WHO Regional Office has made efforts to strengthen the capacities of countries to deal with invasive mosquitoes and (re-)emerging vector-borne diseases and has provided technical assistance to countries in need despite limited resources.

To achieve the regional goal, which is to prevent, carry out surveillance of and control (re-)emerging vector-borne diseases of public health importance action is needed in the areas described below:

- Strengthening intersectoral and intrasectoral action and collaboration: reduction of the disease burden through vector control is a shared responsibility of all members of society. Effective coordination of vector control activities is required between the health and non-health sectors, as well as within the health sector.
- Communities play a major role in, and are key to the success and sustainability of, vector control. Community engagement and mobilization requires working with local residents to improve vector control and build resilience against future disease outbreaks.
- Enhancing vector surveillance and monitoring and evaluating interventions.
- Strong political commitment supported by appropriate human and financial resources is needed to enable an integrated approach to vector control to be undertaken at national and subnational levels, including within local governments and municipalities.

FLAVIVIRUSES IN ITALY

Giovanni Savini, Federica Iapaolo, Federica Monaco

*OIE and National Reference Laboratory for West Nile Disease, Istituto Zooprofilattico Sperimentale
"G. Caporale", Teramo, Italy*

e-mail: g.savini@izs.it

The world's climate is changing at an unprecedented rate. Although it is a complex phenomenon and its full-scale impacts are hard to predict, it is well known that it affects the emergence of diseases particularly vector-borne diseases (VBDs). The potential impact of climate change on vector distribution and VBD incidence is of very significant and immediate concern. Evidences that changes in the phenology and distribution of a wide range of arthropod species have occurred in response to climate change worldwide, are clear. No country or region is immune from the negative impact of climate change. Italy is also vulnerable to climatic changes and it is expected that the incidence of VBD in the country will increase in the next coming years. Several cases of different VBDs have been recently documented in the country and it clearly appears that it has been playing a crucial role in emerging and spreading human and animal diseases particularly those transmitted by vectors such as West Nile, Usutu, Chikungunya, Bluetongue etc. West Nile (WNV) and Usutu (USUV) viruses belong to the *Flavivirus* genus. It is a highly heterogeneous viral genus that includes important human pathogens and several viral strains with unknown zoonotic potential. The results of the WNV and USUV integrated veterinary and human surveillance systems in Italy from 2008 to 2020 will be presented including those of the summer of 2018 which was characterised by a sharp increase in WNV cases in the European Region, totalling 1503 cases and 181 deaths, much more than those recorded in the previous five years. In Italy, the 2018 epidemic causes 450 cases of either West Nile fever and neuroinvasive diseases. Thanks to a "One Health" integrated surveillance system in the framework of a national preparedness and response plan, safety measures were enforced ahead of the first human case in each affected province. The integration of surveillance activities and a multidisciplinary approach have been fundamental in supporting implementation of and/or strengthening preventive measures aimed at reducing the risk of transmission of WNV through blood, tissues and organ donation and to implementing further measures for vector control. From 2020, WNV and USUV surveillance activities have been included in the National Plan for Prevention, Surveillance and Response to Arbovirus 2020-2025. The Plan integrates in a unique document the surveillance measures to be implemented at the national level for autochthonous and imported arboviruses, promoting a collaborative, multisectoral, and transdisciplinary approach working at the local, regional, national, and global levels with the goal of achieving optimal health outcomes recognizing the interconnection between people, animals, plants, and their shared environment ("One Health" approach).

ZOONOSES MONITORING IN AUSTRIA

Franz Allerberger, Peter Much

Austrian Agency for Health and Food Safety, Vienna, Austria

e-mail: franz.allerberger@ages.at

Zoonoses that are animal diseases – e.g. brucellosis or bovine tuberculosis – have been controlled in Austria for decades via measures based on EU law, the recommendations of the World Organisation for Animal Health (OIE) and national legislation. As a result, the Austrian livestock has been officially free of brucellosis and bovine tuberculosis since 1999, thanks to successful control programmes.

However, the most common zoonotic diseases in humans are currently infections due to diarrhoeal pathogens like *Campylobacter* and *Salmonella*, which are mainly ingested via food. Controlling these pathogens within animal stocks is difficult, as food-producing animals can be colonised without being diseased themselves. There are specially designed programmes in place to survey these pathogens. They are applied to combat *Salmonella* in the most affected animal populations – such as laying hens, broilers and turkeys and their parent generations. Additionally, monitoring programmes are used along the food chain, such as in the case of *Campylobacter* monitoring. The success of the programmes depends on close cooperation between the Federal Government, the provincial Public Health Directorates and the Agency for Health and Food Safety (AGES). In addition, the Federal Ministry for Agriculture, Regions and Tourism (BMLRT) and local authorities are also involved in these programmes. Specific surveillance programmes ensure nationwide inspections of animal health status using statistically based sampling plans. The Federal Ministry of Social Affairs, Health, Care and Consumer Protection (BMSGPK) initiates programmes to monitor the incidence of infectious pathogens in such animals and foods that host these pathogens and could serve as a vehicle for the infection of humans. The data gathered is then used to design control and prevention strategies.

Pathogens resistant to antibiotics pose another risk for humans. Multidrug-resistant bacteria exert resistance to three or more antimicrobial classes. Extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae*, carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Salmonella Typhimurium* DT104 are the main problem. Data on antibacterial resistance and the consumption of antimicrobial substances in Austria is published in the yearly Austrian Resistance Report (AURES) commissioned by the BMSGPK and compiled by AGES and the National Reference Centre for Antimicrobial Resistance and Nosocomial Infections (<https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/antibiotika-resistenzen/resistenzberichte/>).

If infections or diseases occur in two or more individuals that can be traced back to the consumption of the same food product or the food products from one specific food company, they are referred to as food-borne outbreaks. The Zoonoses Law of 2005 obliges respective authorities as responsible to investigate food-borne outbreaks and carry out the appropriate epidemiological and microbiological analyses.

A yearly Zoonoses Report gives consumers a basic overview on the situation in regard to zoonoses among food-producing animals, food products and humans and provide information on the incidence of food-borne outbreaks in Austria. In this report, comparisons of disease statistics are made with other EU states and the EU average. This comparison is only possible to a limited degree, as there is no reporting system harmonisation among the different Member States. It can also be the case that persons with diarrhoea-related illnesses seek medical help to differing extents in different EU countries, doctors send stool samples to microbiological laboratories to differing degrees in different countries and laboratories do not always report potentially positive infectious evidence to the appropriate authorities. As part of EU-wide baseline studies on the frequency of Salmonella in different farm animal populations, which particularly come into question as a source for illnesses in humans – such as laying hen flocks – all Member States are required to use one and the same method to check their farm animal populations to allow EU-wide direct comparisons. However, a direct comparison between the individual Member States is not possible, as the quality of the reporting systems used within the European Union for food-borne infections differs greatly and there are no EU-wide standardized systems to investigate outbreaks.

VIRUSNE I VEKTORSKI PRENOSIVE VIRUSNE ZOONOZE U SRBIJI U KONTEKSTU "JEDNOG ZDRAVLJA"

Tamaš Petrović¹, Dejan Vidanović², Dušan Petrić³, Diana Lupulović¹, Gospava Lazić¹, Milena Samojlović¹, Ivana Hrnjaković Cvjetković^{4,5}, Aleksandra Ignjatović Ćupina³, Mihaela Kavran³, Milanko Šekler², Olivera Bjelić Čabrilo⁶, Milan Paunović⁷, Sava Lazić¹

¹ Naučni Institut za veterinarstvo "Novi Sad", Novi Sad, Srbija

² Veterinarski specijalistički institut Kraljevo, Kraljevo, Srbija

³ Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Laboratorija za medicinsku i veterinarsku entomologiju, Novi Sad, Srbija

⁴ Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Departman za biologiju i ekologiju, Novi Sad, Srbija

⁵ Prirodnjački muzej, Beograd, Srbija

e-mail: tomy@niv.ns.ac.rs

Cilj ovoga rada je da prikaže podatke o sprovedenim istraživanjima prisustva i raširenosti nekih zoonotskih emergentnih virusa čija cirkulacija je utvrđena na području Srbije sa akcentom na područje Vojvodine.

Istraživanja prisustva hepatitis E virusa (HEV) kod svinja u Srbiji započela su 2007. god. kada je HEV utvrđen u 9 (30%) od 30 ispitanih zbirnih uzoraka fecesa sa 4 od 5 testiranih farmi svinja. Prvo serološko ispitivanje prisustva HEV kod svinja u Srbiji sprovedeno je 2006. i 2007. god. na 315 uzoraka krvnih seruma 3 do 4 meseca starih zdravih dvorišnih svinja sa 63 gazdinstva iz 28 naselja u 4 okruga Vojvodine. Prisustvo anti-HEV IgG antitela je utvrđeno u 34,6% (109/315) uzoraka, a seroprevalenca je značajno varirala između opština (16,7-75,0%) i gazdinstava (0-100%). Testiranjem krvnih seruma divljih svinja, izlovljenih u lovnoj sezoni 2010/2011. god. u 27 lovišta na području 7 okruga u Srbiji, utvrđeno je prisustvo HEV specifičnih antitela kod 34,33% (69/201) uzoraka, kao i prisustvo genoma HEV kod 9,4% (28/298) testiranih uzoraka jetri. Seroprevalenca je varirala između pojedinih lovnih područja (0-93,33%) i okruga (4,55-48,65%). Molekularnom tipizacijom je utvrđeno da svi HEV izolati domaćih i divljih svinja spadaju u HEV genotip 3. Tokom 2010. god. prisustvo anti-HEV antitela je utvrđeno kod 15% (30/200) uzoraka krvi dobrovoljnih davalaca sa područja Vojvodine. Seroprevalanca je bila veća kod osoba starijih od 51 godinu (21,5%) u odnosu na osobe između 31 i 50 godina (14,2%) i mlađih od 30 godina (5,4%). Prisustvo HEV je istraživano i na liniji klanja u uzorcima fecesa, jetre, žuči i mesa 145 domaćih svinja. Prisustvo HEV je utvrđeno u mnogo većem procentu kod prasadi (64%; 32/50) u odnosu na tovljenike (7,37%; 7/95). Za razliku od tovljenika kod kojih je HEV utvrđen samo u uzorcima fecesa, kod prasadi HEV je utvrđen i u uzorima jetri (16%; 8/50), žuči (26%; 13/50), ali i sirovog mesa namenjenog mesarama (10%; 5/50) direktno ukazujući na mogućnost zoonoznog prenošenja virusa. Trenutno u Srbiji ne postoji nijedan oblik nadzora HEV kod životinja.

Prvi podaci o intenzivnijem prisustvu virusa Zapadnog Nila (VZN) u Srbiji utvrđeni su serološkim ispitivanjima konja na području Vojvodine 2009 i 2010. god., kada je prisustvo antitela protiv VZN detektovano kod 12% (46/349) uzoraka. Od tada, prisustvo VZN se konstantno prati serološkim testiranjima konja, kao i utvrđivanjem prisustva virusa kod divljih ptica i komaraca, a od 2012. god. se

konstantno beleže pojave i epidemije infekcije VZN u humanoj populaciji. Uvažavanjem postulata "Jednog zdravlja" veterinarska služba na čelu sa Upravom za veterinu ja od 2014. god. pokrenula i finansira nacionalni program monitoringa VZN, koji je uspešno otkrivao cirkulaciju VZN pre pojave prvih slučajeva kod ljudi. Program obuhvata testiranja sentinel životinja na prisustvo specifičnih antitela, a divljih ptica i komarca, kao prirodnih domaćina i vektora VZN, na prisustvo virusa. Područje Srbije se danas može smatrati endemskim područjem na kojem se svake godine u manjoj ili većoj meri beleži pojava infekcije VZN. Podaci unazad 3 godine ukazuju na najintenzivnije širenje virusa u 2018. god. kada je u Srbiji registrovano 415 slučajeva oboljevanja ljudi sa 36 smrtnih ishoda u 17 od 25 okruga. Po pomenutom Programu monitoringa u sezoni 2018. god. je utvrđeno prisustvo IgM antitela (akutne infekcije) kod konja (u junu kod 1,19% (7/587), u julu kod 2,77% (18/648), u avgustu kod 2,16% (14/646) i u septembru kod 0,79% (5/630) testiranih konja) i to u 4 okruga u junu, 8 u julu, 7 u avgustu i 3 u septembru. Prisustvo virusa VZN je detektovano kod 12,21% (98/802) ispitanih pulova komaraca *Culex pipiens* i to još vrlo rano u junu (8,82%; 15/170), a zatim i u julu (15,05%; 59/392) i avgustu (11,42%; 24/210). VZN nije detektovan kod komaraca uzorkovanih u septembru (0%; 0/30). Pozitivni uzorci komaraca na VZN su detektovani u 13 od 25 okruga, sa najvećom prevalencom u severnim i centralnim delovima zemlje (oko 20% u Vojvodini i čak 24,39% na području Beograda). VZN je utvrđen i kod 18 (11,61%; 18/155) uzorka tkiva uginulih divljih ptica sa područja 8 okruga i u 6,56% (13/198) uzoraka ždrelnih briseva živih divljih ptica sa područja 5 okruga, dok ispitivanjem odstreljenih divljih ptica VZN nije utvrđen (0/12). U 2019. god. je utvrđena manja cirkulacija VZN, dok u 2020. god. nije ni bilo programskog praćenja VZN u Srbiji.

Nekoliko dekada nakon prvih nalaza i izostanka daljih istraživanja, prisustvo virusa krpeljskog encefalitisa (VKE) je utvrđeno u krpeljima *Ixodes ricinus* prikupljenim tokom 2014/2015. god. Ispitivanjem 50 krpelja sa dva lokaliteta sa Fruške Gore i 450 krpelja sa 15 lokaliteta u okolini Beograda utvrđeno je prisustvo VKE kod 2% (1/50) i 6,6% (30/450) ispitanih krpelja i to na 2 od 17 lokaliteta (Andrevlje, Fruška Gora i Manastirska šuma-Rakovica). Jedan od detektovanih VKE je molekularno tipiziran kao zapadnoevropski podtip virusa. Osim toga, niska seroprevalenca na VKE je utvrđena kod 0,37% (1/267) ispitanih krvnih seruma ljudi u istom periodu na području Vojvodine. Ispitivanjem krpelja *Ixodes ricinus* prikupljenih tokom 2018. i 2019. godine nije detektovan VKE.

Prisustvo Usutu virusa (USUV), trećeg po redu flavivirusa, je detektovano u 2,75% (3/109) i 9,73% (18/185) ispitanih zbirnih uzoraka komaraca *Cx. pipiens* uzorkovanih na 65 lokaliteta na području Vojvodine tokom 2017. i 2018. god. Dva detektovana USUV su sekvencionirana i molekularno tipizirana kao USUV linije 2 evropskog podtipa virusa. Ovim istraživanjima su potvrđeni prethodni prvi nalazi ovoga virusa u komarcima i nalazi antitela protiv USUV kod ljudi sa područja Južnobačkog okruga tokom 2014. god. Ispitivanja prisustva USUV u komarcima uzorkovanim 2019. i 2020. god. su u toku.

Od jeseni 2019. god. pokrenuta su istraživanja prisustva i raširenosti virusa hemoragičnih groznica (Hanta virusa Dobrava i Puumala) kod prirodnih domaćina - mišolikih glodara kako urbanih tako i šumskih/poljskih sredina u okolini Novog Sada. Ulovljeno je 137 jedinki sedam različitih vrsta glodara. Prisustvo Dobrava virusa je potvrđeno kod 10 jedinki i to kod vrsta: *Apodemus agrarius* (kod 3 jedinke sa Kamenjara, Novi Sad, 1 jedinke na području Dunavca Sremski Karlovci i 2 jedinke iz Koviljskog rita); *A. sylvaticus* (1 jedinke sa Kamenjara, Novi Sad, i 1 jedinke sa Iriškog venca), *A. flavicollis* (1 jedinke iz Koviljskog rita) i *Micromys minutus* (1 jedinke iz Koviljskog rita).

Novija istraživanja prisustva koronavirusa kod slepih miševa su otpočela tokom 2016/2017. god. Prikupljeni su fecesi 142 jedinke sa 12 lokaliteta na području Srbije. Koronavirus je detektovan u 22,24%

(33/142) testiranih uzoraka, kod 7 od 14 analiziranih vrsta slepih miševa (*Myotis nattereri*, *Myotis capaccinii*, *Myotis myotis*, *Myotis blythii*, *Rhinolophus ferrumequinum*, *Rhinolophus euryale* i *Miniopterus schreibersii*) i na 6 od 12 testiranih lokaliteta. Molekularnom tipizacijom je utvrđeno da detektovani virusi pripadaju alfa, beta i ne klasifikovanim koronavirusima slepih miševa sličnih onim detektovanim u Bugarskoj, Italiji, Mađarskoj, Španiji i dr. Ova istraživanja su nastavljena i tokom 2020. god.

Svi prikazani rezultati istraživanja ukazuju na neophodnost mnogo intenzivnijeg i koordinisanog nadzora nad zoonozama baziranog na postulatima "Jednog zdravlja".

Zahvalnica: Istraživanja su realizovana u okviru projekta TR31084 kao i ugovora o realizaciji i finansiranju naučnoistraživačkog rada u 2020. godini (br.: 451-03-68/2020-14/200031; 451-03-68/2020-14/200117 i 451-03-68/2020-14/200114) Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja R. Srbije i u okviru projekta Sekretarijata za visoko obrazovanje i naučnoistraživačku delatnost Pokrajine Vojvodine broj 142-451-2597/2019-01.

THE FIRST THREE YEARS OF RUNNING PROJECT: IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF PATHOGENS OF INFECTIOUS DISEASE WITH THE METHOD OF NEXT GENERATION SEQUENCING

Ivan Toplak

University of Ljubljana, Veterinary Faculty, Institute of Microbiology and Parasitology, Ljubljana, Slovenia

e-mail: ivan.toplak@vf.uni-lj.si

Traditional microbiological methods, which are routinely used in clinical laboratories for identification and characterization of pathogens, have several important limitations as they are based on the cultivability of microbes. They are often time-consuming and restricted to a limited number of selected target species. Molecular methods brought significant improvements to the diagnostics of infectious diseases, but they can only be used for determining the known pathogens. Next-generation sequencing (NGS) is based on parallel sequencing of large number of short sequences that are later assembled based on overlapping reads. Within the project "Identification and characterization of pathogens of infectious diseases with the method of next generation sequencing" several strategies were used: the identification of individual pathogens or their mixed populations in the selected samples and the metagenomic approach. For some diseases of viral etiology, the complete viral genome sequences of the economically important viruses such as porcine epidemic diarrhea, bovine viral diarrhea, rabies, classical swine fever, lumpy skin disease, porcine reproductive and respiratory disease, sapeloviruses, enteroviruses, bovine respiratory syncytial virus, avian influenza and bee viruses have already been determined from isolates or directly from samples with clinical manifestation of the disease. For bacteria, virulence and resistance determinants in animal samples and in addition the possible role of animal or environmental isolates in human infections were investigated. The bacterial whole genome sequences of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) and *Clostridium difficile* transmissions were determined and studied. Samples from animals with clinical manifestation of intestinal and respiratory diseases or unknown etiology were collected for testing and determining of the usefulness of this new technology. The main results of the project J4-8224 are presented.

SAŽECI USMENIH IZLAGANJA

PREVALENCIJA I MOLEKULARNA EPIDEMIOLOGIJA NEUROINVAZIVNIH ARBOVIRUSNIH INFEKCIJA NA PODRUČJU HRVATSKE: REZULTATI PROJEKTA CRONEUROARBO

Tatjana Vilibić Čavlek¹, Irena Tabain¹, Vladimir Savić², Dario Sabadi², Ljiljana Perić², Elizabeta Dvorski², Tamara Butigan³, Maja Bogdanić¹, Ljubo Barbić², Vladimir Stevanović², Ana Klobučar², Ljiljana Milašinčić¹, Ljiljana Antolašić¹, Snježana Artl¹, Tanja Potočnik-Hunjadi², Marija Santini², Božana Miklaušić², Maja Ilić¹, Gordana Kolaric-Sviben³, Marko Vucelja², Marko Boljfetić², Stjepan Krčmar², Lorena Jemeršić², Andreja Jungić², Jelena Prpić², Branko Kolarić², Sanja Zember², Zdravko Andrić³, Samira Knežević³, Dragan Ledina³, Ivo Ivić³, Svjetlana Karabuvu³, Ljiljana Betica-Radić³, Marina Baličević², Bernard Kaić², Josip Madić², Krunoslav Capak², Nenad Pandak², Eddy Listes³, Giovanni Savini⁴

¹ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

² Suradnici na projektu CRONEUROARBO

³ Suradnici Referentnog centra za Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i praćenje virusnih zoonoza

⁴ OIE Referentni centar za West Nile virus, Istituto Zooprofilattico Sperimentale "G. Caporale", Teramo, Italija

e-mail: tatjana.vilibic-cavlek@hzjz.hr

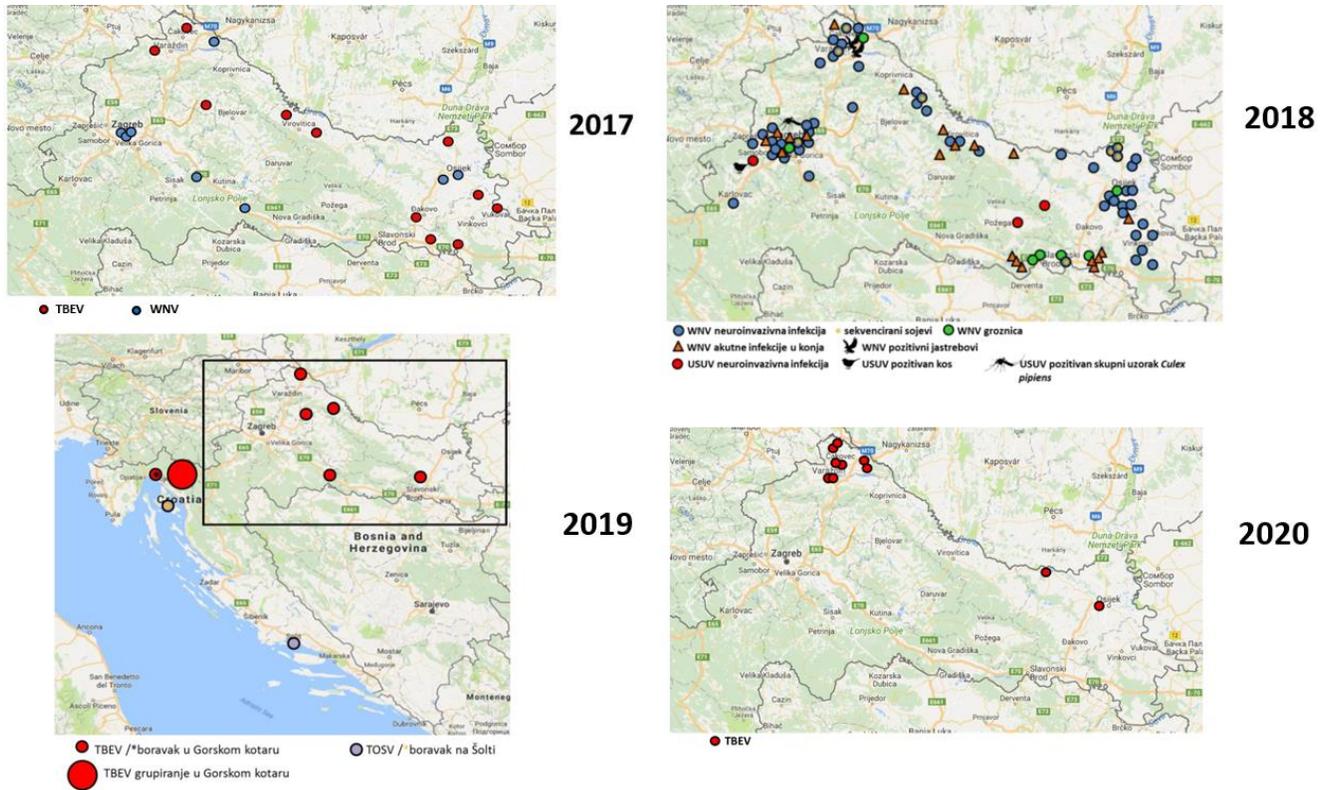
Arbovirusi su značajni uzročnici seroznih meningitisa/encefalitisa u ljetnim mjesecima. Tijekom četiri uzastopne sezone prijenosa (2017-2020. godine), u okviru projekta CRONEUROARBO, testirano je ukupno 474 bolesnika s neuroinvazivnom infekcijom na prisutnost virusa krpeljnog encefalitisa (TBEV), West Nile (WNV), Usutu (USUV), Toscana (TOSV), Tahyna (TAHV) i Bhanja (BHAV). Virološka dijagnostika učinjena je detekcijom virusne RNA (RT-PCR) u cerebrospinalnom likvoru (CSL) i urinu i/ili detekcijom protutijela (IgM/IgG, aviditet IgG protutijela) u serumu i CSL. Uzorci s dokazanom virusnom RNA, dodatno su testirani klasičnom RT-PCR metodom te je učinjeno sekvenciranje.

Neuroinvazivna arbovirusna infekcija dokazana je u ukupno 114 (24,1%) bolesnika: TBEV u 46 (9,7%) (11/18/7/9 slučajeva tijekom 2017-2020. godine), a WNV u 62 (13,1%) bolesnika (8 slučajeva tijekom 2017. godine; 54 slučaja tijekom 2018. godine). Tijekom WNV epidemije 2018. godine, zabilježena su 3 slučaja (0,6%) USUV infekcije. TOSV neuroinvazivna infekcija dokazana je u 3 (0,6%) bolesnika (jednog 2018. godine te dva 2019. godine).

Zemljopisna rasprostranjenost dokazanih arbovirusnih infekcija prikazana je na slici 1. Infekcije uzrokovane TBEV dokazane su većinom na području sjeverozapadnih hrvatskih županija (najveći broj oboljelih zabilježen je na području Varaždinske, Međimurske i Koprivničko-križevačke županije). WNV infekcije su tijekom 2017. god. dokazane u Zagrebu, Zagrebačkoj, Osječko-baranjskoj, Međimurskoj i Sisačko-moslavačkoj županiji. Tijekom velike epidemije 2018. godine, WNV infekcije su zabilježene u 10 kontinentalnih županija. USUV infekcija dokazana je u bolesnika s područja Zagrebačke, Osječko-baranjske i Požeško-slavonske županije. Neuroinvazivne TOSV infekcije dokazane su na području Splitsko-dalmatinske županije. Akutne neuroinvazivne infekcije uzrokovane TAHV i BHAV u testiranom razdoblju nisu dokazane.

Filogenetskom analizom dokazanih sojeva arbovirusa potvrđena je cirkulacija europskog tipa TBEV (1 slučaj humane infekcije), WNV linije 2 (11 slučajeva humane infekcije, 2 uginula jastreba) te USUV

Europa 2 linije (1 slučaj humane infekcije, uginuli kos, skupni uzorci komaraca *Culex pipiens* i *Aedes albopictus*).



Slika 1. Zemljopisna rasprostranjenost neuroinvazivnih arbovirusnih infekcija (2017-2020. godine)

LEPTOSPIROZA - STARA BOLEST, NOVI IZAZOVI

Nenad Turk

Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

e-mail: turk@vef.hr

Leptospiroza je najraširenija svjetska zoonoza i od iznimnog je značenja za humano i veterinarsko javno zdravstvo. Kao tipična bolest prirodnog žarišta epizootiologija i epidemiologija leptospiroze je usko vezana uz pojedine životinjske vrste koje nose i izlučuju pojedine serovare leptospira u okoliš. Smatra se da upravo postojanje određenog prirodnog žarišta objašnjava način zaražavanja na određenom području i učestalost određenih infektivnih serovara koji uzrokuju bolest u ljudi i životinja. Domaće i divlje životinje te čovjek inficiraju se izravnim ili neizravnim kontaktom s rezervoarom, oboljelom životinjom ili pak kontaminiranim okolišem (npr. površinske vode) uključujući se u epizootiološko/epidemiološki ciklus leptospiroze. Izvori infekcije su različite vrste životinja bolesne od leptospiroze koje izlučuju leptospire urinom (leptospiururija) tijekom bolesti, u rekonvalescenciji i još znatno vrijeme nakon ozdravljenja (kliconoštvo). Na taj način leptospire dospijevaju u okoliš, u površinske vode, koje postaju sekundarnim izvorima zaraze za prijemljive životinje i čovjeka. Veliku ulogu u održavanju zaraze na nekom području imaju sitni glodavci (štakori, miševi, voluharice) koji bez simptoma nose patogene leptospire, izlučuju ih urinom u okoliš i osnovni su rezervoari leptospira. Nakon infekcije, leptospire im trajno nastanjuju bubrežne kanale te oni doživotno izlučuju leptospire urinom i čine prirodna žarišta leptospiroze. Unatoč propisanim mjerama sprječavanja i iskorjenjivanja, leptospiroza se u Hrvatskoj i dalje pojavljuje kao reemergenta bolest u ljudi i u životinja, poglavito u dolinama velikih rijeka te drugim geoepizootiološkim područjima pogodnim za održanje uzročnika. Zbog visokog postotka pokrivenosti područja šumom (47%), bogatstva voda te edafskih (svojstva tla) i klimatoloških čimbenika (prosječna vlaga iznad 80%) gotovo čitav kontinentalni dio Hrvatske predstavlja jedno veliko prirodno žarište leptospiroze. Od leptospiroze kao zoonoze u Hrvatskoj godišnje obolijeva između 100 i 300 ljudi od kojih svake godine u prosjeku jedan slučaj završava smrtnim ishodom. Nažalost, pritom su zabilježeni samo najteži slučajevi koji zahtijevaju hospitalizaciju, a veliki broj blažih slučajeva koji odlaze u kronične oblike s teškim dugoročnim posljedicama ostaje nezabilježen. Bolest zbog svojih kliničkih specifičnosti ili nije adekvatno dijagnosticirana ili nije adekvatno prijavljivana u sustav ili oboje. Multidisciplinarni pristup praćenja i kontrole, a poglavito sukcesivno provođenje mjera kontrole i suzbijanja leptospiroze u različitim vrsta životinja kao potencijalnih izvora infekcije od strane veterinarske struke od velike su važnosti u Republici Hrvatskoj.

LISTERIOZA: ZAPOSTAVLJENA BOLEST

Blaženka Hunjak, Ana Marija Škoda

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

e-mail: blazenka.hunjak@hzjz.hr

Listerije su maleni, gram pozitivni, fakultativno anaerobni, asporogeni, pokretni štapići. Najznačajniji patogen iz roda *Listeria* jest *L. monocytogenes* čija su tri serotipa uzročnici bolesti (4b, 1/2a i 1/2b). Listerioza je zoonoza koja se prenosi konzumacijom kontaminirane hrane. Najčešći izvor zaraze je sirova hrana biljnog i životinjskog podrijetla, poglavito mlijeko i mliječni proizvodi (meki sirevi), mesne prerađevine, morski plodovi i gotova brza hrana (*engl.* Ready To Use).

L. monocytogenes se odlikuje izuzetnom otpornošću. U prirodi preživljava i razmnožava se unutar velikog raspona pH i temperature (razmnožava se i na temperaturi skladištenja namirnica +4°C) te je otporna na visoke koncentracije soli i odsustvo kisika. Posljedično tome, izrazito je rasprostranjena u okolišu, može se izdvojiti iz tla, prašine, vode, kanalizacije i hrane za životinje. Prisutna je i u crijevima životinja napose preživača. Najznačajniji faktor virulencije listerije je sposobnost unutarstaničnog parazitiranja odnosno invazije i proliferacije bakterije unutar mononuklearno fagocitnog sustava i epitelnih nefagocitnih stanica. Veza između bakterije i ciljne stanice se postiže interakcijom molekula na površini bakterije InIA i InIB, internalina i stančnih liganda (npr. E-kaderin). Time se aktivira signalna kaskada koja rezultira ulaskom patogena u stanicu. Lučenjem toksina listeriolizina O i fosfolipaza PlcA i PlcB, listerija izlazi iz internalizacijske vakuole u citoplazmu ciljne stanice gdje dalje proliferira i umnožava se. Polimerizacijom aktina, pomoću bakterijskog proteina ActA, omogućava se daljnje širenje bakterije u susjedne stanice gdje započinje novi replikacijski ciklus.

Unutarstanični način razmnožavanja i širenja listeriji omogućava izbjegavanje izvanstaničnih obrambenih mehanizama domaćina (sustav komplemenata, protutijela, neutrofili). Stoga stanična imunost ima glavnu ulogu u obrani organizma od infekcije listerijom. Aktiviraju se T limfociti, potiče aktivnost makrofaga i stvaranje upalnih granuloma u kojima u konačnici bakterija odumire. Osobe oslabljene stanične imunosti, poput onkoloških bolesnika, trudnica, novorođenčadi i bolesnika s AIDS-om, sklonije su infekcijama uzrokovanim *L. monocytogenes*.

Listerioza se u ljudi javlja, u većini slučajeva, sporadično, međutim, može uzrokovati i epidemije. Najsmrtonosnija epidemija novijeg doba opisana je 2017. godine u Južnoj Africi. Izvor zaraze bili su gotovi mesni proizvodi, a od ukupno prijavljenih 1060 slučajeva, 216 osoba je preminulo. Učestalost listerioze u svijetu varira između 1 do 10 slučajeva na milijun stanovnika, dok je u Europi incidencija između 0.1 do 11.3 slučajeva na milijun stanovnika. Infekcije *L. monocytogenes* češće su u kasno ljeto odnosno ranu jesen. Stopa smrtnosti je kod listerioze visoka i iznosi 25%.

U zdravih odraslih osoba infekcija *L. monocytogenes* se najčešće očituje privremenom kolonizacijom gastrointestinalnog sustava ili neinvazivnim gastroenteritisom. Čovjek i brojne životinje su česti asimptomatski nosioci listerije koju izlučuju fecesom (1-15% humane populacije) dok je vaginalno

kliconoštvo u žena rjeđe. Listerioza u trudnica, novorođenčadi ili imunokomprimitiranih osoba može biti invazivna te je praćena visokom stopom smrtnosti. Infekcije trudnica čine trećinu svih listerioza, a do pojave simptoma dolazi uglavnom u trećem tromjesečju. Simptomi su najčešće nalik gripi, a teži oblici mogu završiti prijevremenim porodom ili pobačajem u čak 22% slučajeva. Infekcija novorođenčadi pojavljuje se u obliku rane i kasne neonatalne listerioze. U ranom obliku, infekcija nastaje intrauterino, a klinički se očituje odmah po porodu kao septički oblik bolesti - sindrom *granulomatosis infantiseptica*. Kasna neonatalna listerioza nastaje tijekom poroda, prolaskom kroz inficirani porođajni kanal, a očituje se u prvim tjednima života u vidu febrilne bolesti praćene gnojnim meningitisom.

Preventivno djelovanje u vidu obaveznog pridržavanja naputaka tijekom spravljanja i konzumacije namirnica ima glavnu ulogu u sprečavanju širenja listerioze. Hrana se mora temeljito termički obraditi, a sirovo voće i povrće temeljito oprati. Rizične skupine poput trudnica i imunokomprimitiranih osoba moraju se educirati o vrsti hrane koju bi trebali izbjegavati. Pravovremena i adekvatna terapija utječe na uspješnost izlječenja i sprječava nastanak komplikacija. Antibiotik koji se koristi u liječenju listerioze mora posjedovati sposobnost penetracije u ciljne stanice domaćina i unutarstanične distribucije. Stoga je prva linija u liječenju ampicilin ili amoksicilin kojima se dodaje gentamicin zbog sinergističkog djelovanja. Ampicilin prolazi transplacentarnu barijeru pa je pogodan u liječenju listerioze u trudnica.

Mikrobiološki standard za ovu bakteriju je vrlo visok. Namirnica se smatra zdravstveno neispravnom ukoliko se u njoj izolira *L. monocytogenes*. U Europskoj uniji zakonski je obvezujuće poštivati mikrobiološke kriterije dijagnostike listerija. U Republici Hrvatskoj kriteriji u dijagnostici i prijavi listerioze su definirani Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, Zakonom o hrani te Naredbom o mjerama zaštite životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju. Od 2009. god. obvezna je prijava listerioza kao samostalnih infekcija epidemiološkoj službi.

U konačnici, daljnja istraživanja i razumijevanje patogeneze listerioze, dobra prevencija i edukacija rizičnih skupina, rana dijagnoza, pravodobno i adekvatno liječenje rezultirat će smanjenjem učestalosti bolesti te boljim neonatalnim ishodom i smanjenjem teškim posljedicama ove bolesti.

ZOONOTSKI POTENCIJAL UZROČNIKA TUBERKULOZE

Ljiljana Žmak

Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

e-mail: ljiljana.zmak@hziz.hr

Tuberkuloza je bolest koja je već tisućama godina iznimno važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u ljudi. Nažalost, infekcija se osim s čovjeka na čovjeka može prenijeti i sa bolesne životinje na ljude. Tuberkulozu uzrokuju članovi roda *Mycobacterium* koji spadaju u MTB kompleks. Kompleks se sastoji od deset vrsta: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. orygis*, *M. suricattae* i *M. mungi*. Unutar MTB kompleksa najvažnija vrsta je *M. tuberculosis*, koji prvenstveno uzrokuje tuberkulozu u ljudi, a rijetko i u životinja. Životinje koje su osjetljive na ovu infekciju su psi, slonovi, krave, svinje i sl. Opisani su slučajevi prijenosa zaraze s čovjeka na životinju i obrnuto. Međutim, vrsta koja u ovoj grupi ima najveći zoonotski potencija je zasigurno *M. bovis*, bakterija koja godišnje uzrokuje tuberkulozu kod gotovo 150 000 ljudi. Svjetska zdravstvena organizacija svrstala je *M. bovis* u grupu od sedam glavnih zanemarenih zoonoza koje predstavljaju iznimno važan javnozdravstveni problem. Radi velikog napora veterinarske djelatnosti slučajevi zaraze s *M. bovis* u ljudi u Hrvatskoj nisu viđeni posljednjih nekoliko godina, sve do 2019. godine kad smo otkrili bolesnicu s diseminiranom zarazom.

Navedene vrste unutar roda *Mycobacterium* mogu s životinje na čovjeka prijeći na brojne načine. Tako se *M. tuberculosis* većinom prenosi aerosolom, dok se infekcija s *M. bovis* najčešće događa ingestijom zaraženog mlijeka.

Neki su predstavnici MTB kompleksa primarni patogeni za životinje, kao što su *M. microti*, *M. caprae* i *M. pinnipedii*. Premda primarno patogeni za životinje, opisane su i zaraze u ljudi. U Hrvatskoj imamo opisane slučajeve zaraze s *M. caprae* te prvi smo u svijetu izolirali *M. pinnipedii* iz kliničkog uzorka čovjeka.

ECOLOGY OF *FRANCISELLA TULARENSIS* IN CROATIA

Josipa Habuš¹, Vesna Mojčec Perko¹, Linda Bjedov², Zrinka Štritof¹, Suzana Hađina¹, Matko Perharić¹,
Iva Zečević¹, Josip Margaletić², Nenad Turk¹

¹Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

²Faculty of Forestry, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

e-mail: jhabus@vef.hr

Francisella tularensis subsp. *holarctica* is the almost exclusive causative agent of tularemia in humans throughout Europe. Although previously considered as relatively rare, recent reports indicate increasing emergence or re-emergence of this disease across Europe.

F. tularensis may infect a wide range of hosts including invertebrates, amphibians, birds and mammals but main hosts are considered to be lagomorphs and rodents. However, as these animals are highly susceptible to infection and most infected animals dies rapidly, additional ways of transmission (vectors, fomites) are required for the bacterium to persist over time. Thus, role of arthropods in ecology of tularemia is important, but not fully elucidated. Ticks are considered to be main vectors and likely reservoirs for *F. tularensis* in most parts of Europe. On the other hand, in Sweden, a country with one of the highest incidence rates of tularemia, mosquito bites are listed as the most frequent way of transmission. As it is a case with many other zoonotic agents, *F. tularensis* is adapted to different physical and biological factors and confined to certain longstanding natural foci. Sporadic (endemic) transmission to domestic animals or humans occurs when such natural foci are disturbed, while larger outbreaks of the disease are result of spillover during massive but time-limited amplification in those areas. Determination of direct and indirect causes of these "massive amplification" is largely complicated by several factors; i. wide range of hosts ii. different ways of transmission iii. persistence of *F. tularensis* in aquatic and possible also nonaquatic environments iv. existence of micro-natural foci, each with a predominant variant and mode of transmission.

Due to our geo-ecological and wildlife diversity, all the above factors with an emphasis on the latter should be taken into account when considering the *F. tularensis* ecology in Croatia. Most of the Croatian research on that subject date from second half of the 20th century when lowland floodplain along the central course of the Sava River and two smaller areas along the Drava riverbanks (Međimurje and the wider area of Koprivnica) were pinpointed as endemic regions. Direct contact with hares during hunting, skinning and food preparation was identified as the main mode of infection. The seasonality of the disease, which has been found to peak during the winter months, also coincided with the hare-hunting season. Nevertheless, the researchers at the time were convinced that small rodents also play a major role in the ecology of *F. tularensis*, and they were right. Since people generally avoid direct contact with these animals, the transmission route is indirect and epidemiological link is not always clear. There are a number of very different descriptions of outbreaks within Europe that were finally linked to small rodents. Outbreak in Petrinja in the post-war period was associated with food contamination due to the increase in the population of small rodents and poor sanitary conditions.

Very interesting outbreak was described in Germany among grape harvest participants. Subsequent research established the presence of genetic material of *F. tularensis* in the must and young wine, along with the genetic material of the mouse that contaminated the wine, most likely during the pressing process. Outbreaks of pulmonary forms of tularemia, caused by inhalation, during harvest activities in fields where a large number of infected voles was present have been reported in several European countries. Contamination of wells and other water sources with small rodent carcasses is also common. Bacterial endobiosis with free-living amoebae additionally prolongs survival of *F. tularensis* and contributes to the maintenance of the so-called aquatic cycles (mostly present in southern parts of Europe).

Croatian studies conducted over the last ten years suggest that the prevalence of *F. tularensis* infection in rodent population is relatively low (0.8%). However, with increase of rodent abundance the prevalence of infection increases significantly (for example, 3.3% at relative density of 91%). Irruption of rodent population will lead to more frequent contacts (direct and indirect) and facilitate the transmission of bacteria from one animal to another. It will also increase our chance of finding a living positive animal. At the end of 2014, in one of the Croatian endemic areas, an extremely high relative number of rodents was detected and followed by an increase in human tularemia cases in the following year. Such findings, when the increase in the rodent population preceded the outbreak of tularemia in humans for a year, were also recorded in some other European countries.

Different arthropods definitely support the survival of *F. tularensis*, but are they obligately required for its perpetuation in Croatia remains to be explored. In our country, cases of vector-borne tularemia are occasionally described, for example in Koprivnica, where few cases of tick and mosquito-driven infections have been reported. On the other hand, several different studies that included testing of around 44 000 ticks failed to determine the presence of *F. tularensis* in all, except one pool of *Dermatocentor* ticks collected at region of Middle Posavina.

Domestic animals, with the exception of cats, are poorly susceptible to infection but seroconversion after exposure can be detected. The use of these animals as sentinels, however, is not considered justified given the low seroprevalence which would require a very large sample. That was clearly visible during an investigation in 2016 and 2018, when 466 grazing domestic animals (horses, cattle and sheep) from endemic regions were tested, but no evidence of serological response was found. Some evidence support the fact that wild carnivorous mammals or raptors, with their scavenging and predator behavior, could be better indicators of *F. tularensis* presence in certain ecosystem.

The complex interactions between *F. tularensis*, its hosts, and the environment are conditioned by time, space, and numerous biotic and abiotic factors that consolidate and structure all the pillars in this triad. Although previous and current researches are giving certain insight, an additional, more systematic and interdisciplinary studies are warranted in order to clarify ecology of *F. tularensis* in Croatia.

COVID-19 U BOLESNIKA NAKON TRANSPLANTACIJE SOLIDNIH ORGANA

Anna Mrzljak¹, Sanja Križanić¹, Ema Gmajnić¹, Klementina Benković¹, Štefica Marković-Banovec¹,
Lucija Bajkovec¹, Vladimir Stevanović², Irena Tabain³, Ljiljana Antolašić³, Ljiljana Milašinčić³, Željka Hruškar³,
Ljubo Barbić², Tatjana Vilibić Čavlek³

¹Centar za transplantaciju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

²Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

e-mail: anna.mrzljak@gmail.com

Svjetska zdravstvena kriza nastala brzim širenjem korona virusne bolesti (COVID-19) uzrokovala je velike probleme u svim područjima zdravstva. Transplantacijska medicina jedan je od najpogođenijih segmenata budući da se oslanja na brojne djelatnosti koje su sada preusmjerene na liječenje COVID-19 pacijenata. Pandemija je tako imala mnogostruke učinke na transplantacijsku medicinu, ne samo zbog smanjenog broja provedenih transplantacija, već i zbog odgode kontrolnih pregleda i testova probira što bitno narušava kvalitetu skrbi i onemogućuje pravovremeno liječenje. U oporavku od pandemije, može se očekivati prekoračenje zdravstvenih kapaciteta, povećan broj pacijenata dijagnosticiranih u težim stadijima bolesti i posljedično porast broja potrebnih transplantacija. U Hrvatskoj, prvi COVID-19 slučaj zabilježen je 25. veljače 2020. godine, što je dovelo do privremene stanke u transplantaciji solidnih organa osim za urgentne kandidate za transplantaciju jetre. Hrvatska transplantacijska mreža uspostavila je svoje uobičajene aktivnosti početkom svibnja 2020. godine. Od tada se transplantacije solidnih organa odvijaju nesmetano, uz obavezno COVID-19 testiranje prije zahvata svih darivatelja i primatelja. U jeku COVID-19 pandemije američka i europska transplantacijska društva objavila su svoje prve preporuke koje se kontinuirano dorađuju. U slučaju pozitivnog COVID-19 darivatelja, organi se neće koristiti za transplantaciju, dok će se u slučaju pozitivnog COVID-19 primatelja, transplantacija odgoditi do negativizacije nalaza. Prethodno preboljela (14-21 dan) COVID-19 infekcija nije prepreka za transplantaciju organa. Potrebno je uzeti u obzir i mogućnost lažno negativnih testova te sve pacijente i darivatelje s karakterističnim simptomima COVID-19 infekcije tretirati kao potencijalno zaražene uz provođenje dodatnih dijagnostičkih testova. Transplantirani pacijenti ugroženi su stoga zbog poteškoća u organizaciji zdravstvene skrbi, no i zbog mogućnosti same SARS-CoV-2 infekcije te za sada još nedovoljno istraženih posljedica te infekcije. Nakon transplantacije imunosupresivna terapija sprečava aloimuni odgovor, međutim, zbog imunokompromitiranosti, transplantirane osobe su pod povećanim rizikom od svih infekcija. COVID-19 infekcija zahvaća sve dobne skupine transplantiranih pacijenata te se prvenstveno povezuje s respiratornim simptomima, no može uzrokovati i sustavnu bolest te zahvatiti probavni sustav, srce, bubrege i imunološki sustav. Za sada još uvijek nema dovoljno dokaza da je COVID-19 infekcija teža u transplantiranih nego u ne-transplantiranih osoba te nije poznato predisponira li imunosupresivna terapija pacijente za teži oblik bolesti. Prekid imunosupresivnih lijekova kod transplantiranih pacijenata može dovesti do odbacivanja presatka ili ponovne pojave osnovne bolesti, što bi u konačnici imalo nepovoljniji ishod za pacijenta od same COVID-19 infekcije.

Oporavak od SARS-CoV-2 infekcije u transplantiranih pacijenata može potrajati dulje nego u ne-transplantiranih osoba. Pri tome je važno da redukcija imunosupresivne terapije, ako je potrebna, bude strogo nadzirana od strane transplantacijskog tima. Današnja prva saznanja o COVID-19 i transplantaciji jetre u Europi, temelje se na podacima Europskog registra za transplantaciju jetre (ELTR) koji sadrži podatke za 103 COVID-19 pozitivne osobe, uglavnom s područja Italije, Španjolske i Francuske. Nakon transplantacije jetre COVID-19 infekcija u većine se očitovala prepoznatljivim simptomima vrućice, kašlja i nedostatka daha. Oko 20% pacijenata bez značajnijih dišnih tegoba praćeno je kod kuće, a ostali su zaprimljeni u bolnicu. Većina hospitaliziranih imala je upalu pluća te zahtijevala terapiju kisikom, a 15% liječeno je mehaničkom ventilacijom. Od ukupno 103 COVID-19 pozitivna pacijenta nakon transplantacije jetre, 16% je umrlo, a svi pacijenti kod kojih je došlo do smrtnog ishoda bili su stariji od 60 godina i više od dvije godine nakon transplantacije. U Hrvatskoj su podaci o COVID-19 infekciji nakon transplantacije jetre oskudni. Pilot studija seroprevalencije COVID-19 provedena tijekom rujna 2020. godine koja je uključila 137 osoba nakon transplantacije jetre pokazuje IgG seropozitivitet dokazan ELISA testom od 5,1%. Neutralizacijska protutijela dokazana su u 2,2% pacijenata. Današnja znanja o COVID-19 infekciji u transplantiranih osoba još su uvijek limitirana i ne možemo donositi čvrste zaključke, stoga prevencija ostaje najvažnija mjera u borbi protiv ove bolesti.

SEROPREVALENCE OF HEPATITIS E IN VOLUNTARY BLOOD DONORS

Manuela Miletić¹, Tomislav Vuk¹, Ana Hećimović¹, Miljana Stojić Vidović¹, Lorena Jemeršić²,
Irena Jukić¹

¹ *Croatian Institute of Transfusion Medicine (CITM), Zagreb, Croatia*

² *Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia*

e-mail: manuela.miletic@hztm.hr

In the past few years, hepatitis E virus (HEV) has become a topic in transfusion medicine because its occurrence is increasing in developed countries, thus implying the risk of viral transmission via blood transfusion. In Croatia, hepatitis E testing of blood donors (BDs) is not mandatory, as testing for HBsAg, anti-HCV, HIV Ag/Ab, anti-TP, individual donation (ID)-NAT for three viruses (HBV, HCV and HIV-1/2) and seasonal WNV ID-NAT is.

Seroprevalence of HEV in BDs presenting to the Croatian Institute of Transfusion Medicine (CITM) was assessed with 4 available tests (3 ELISA tests and 1 immunoblot test). In October and November 2014, a total of 1,036 serum samples of BDs were collected by the CITM, from the following counties: Bjelovar-Bilogora (N=175), Koprivnica-Križevci (N=103), Krapina-Zagorje (N=186), Požega-Slavonia (N=199), Sisak-Moslavina (N=79) and Zagreb (N=294).

All tests were performed at the CITM Department for Blood Borne Diseases Diagnosis, according to manufacturers' instructions. Samples were first tested for total HEV antibodies using a commercial enzyme immunoassay, HEV Ab (Dia.Pro Srl, Milan, Italy) on a Gemini analyzer. All reactive samples were tested for HEV IgG and IgM antibodies by three commercial ELISA assays: HEV IgG and IgM (Dia.Pro Srl, Milan, Italy) on Gemini analyzer; recomWell HEV IgG_old (sensitivity 1,4 IU/mL) and IgM_old, recomWell HEV IgG_new (sensitivity 0,29 IU/mL) and IgM_new (improved specificity, 98.6%) (Mikrogen GmbH, Neuried, Germany) on Evolis analyzer; and one immunoblot test: recomLine HEV IgG and IgM (Mikrogen GmbH, Neuried, Germany) on Dynablot Plus analyzer. All HEV IgM reactive samples confirmed by recomLine HEV IgM were further tested for the presence of HEV RNA at the Croatian Veterinary Institute.

1,036 BDs were included, 913 (88.1%) male and 123 (11.9%) female, median age 47 years (95% confidence interval [CI], 45 to 48 years), range 18-69 years. HEV seroprevalence by IgG and IgM tests is shown in Figure 1.

Our data indicated a high prevalence of HEV IgG among Croatian BDs and therefore a possible risk of blood transfusion transmission. Assessment of HEV seroprevalence is strongly influenced by the HEV antibody detection test(s) used. The highest HEV seroprevalence was found in Bjelovar-Bilogora County and lowest in Zagreb. HEV RNA was not detected in any of tested samples. Introducing selective screening of blood donations for patients at risk (e.g., immunocompromised, organ recipients, and pregnant women) that frequently require blood transfusion or sentinel testing to monitor trends could be considered.

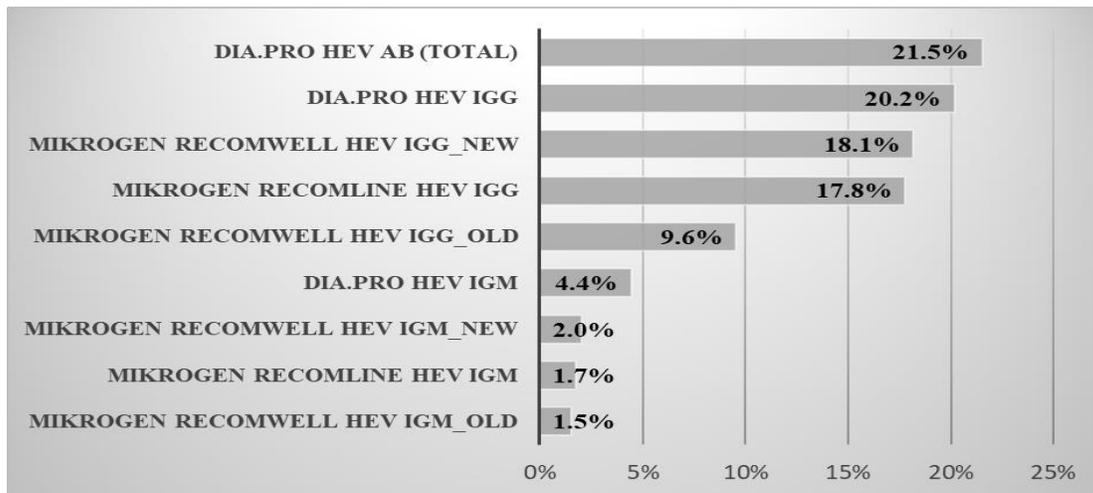


Fig.1. HEV seroprevalence among blood donors of CITM according to four different antibodies tests

EPIDEMIJA KRPELJNOG MENINGOENCEFLITISA NAKON KONZUMACIJE NEPASTERIZIRANOG KOZJEG MLIJEKA, GORSKI KOTAR, 2019

Maja Ilić¹, Ljubo Barbić², Maja Bogdanić¹, Vladimir Stevanović², Irena Tabain¹, Vladimir Savić³,
Mirjana Lana Kosanović Ličina⁴, Bernard Kaić¹, Andreja Jungić³, Marko Vucelja⁵, Vlado Angelov⁶,
Marinka Kovačević⁷, Dobrica Rončević⁷, Samira Knežević⁸, Irena Slavuljica^{8,9}, Danijela Lakošeljac⁷,
Ninoslava Vicković¹⁰, Marina Bubonja-Šonje^{8,9}, Lisa Hansen¹¹, Tatjana Vilibić-Čavlek^{1,12}

¹ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

² Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

⁴ Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar", Zagreb, Hrvatska

⁵ Šumarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁶ Veterinarska ambulanta, Delnice, Hrvatska

⁷ Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Rijeka, Hrvatska

⁸ Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

⁹ Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

¹⁰ Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

¹¹ National Institute for Public Health and Environment (RIVM), Bilthoven, Nizozemska

¹² Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

e-mail: maja.ilic@hzjz.hr

U lipnju 2019. godine, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo je obaviještena o grupiranju oboljelih od krpeljnog meningoencefalitisa (KME) iz Gorskog kotara. Od šest oboljelih pacijenata, pet ih je konzumiralo nepasterizirano (sirovo) kozje mlijeko s obiteljske farme u razdoblju od dva tjedna prije pojave simptoma, dok je jedna oboljela osoba u anamnezi navela nedavni ugriz krpelja.

Kako bi procijenili rizične faktore za infekciju proveli smo slučaj-kontrola studiju u kojoj je izabrano šest kontrolnih ispitanika među zdravim osobama, članovima obitelji ili stanovnicima sela u kojem je zabilježeno grupiranje oboljelih. Provedeno je epidemiološko anketiranje i virološko testiranje oboljelih osoba i kontrolnih ispitanika. Izračunali smo omjer šansi za pojedine rizične izloženosti. Uzorci seruma koza, konja i psa s obiteljske farme testirani su na prisutnost neutralizacijskih protutijela na virus KME (KMEV). Uzorci kozjeg mlijeka i 65 krpelja vrste *Ixodes ricinus* prikupljenih sa životinja testirani su na prisutnost KMEV RNA metodom RT-PCR.

Oboljele su 4 osobe ženskog i 2 osobe muškog spola, a medijan dobi oboljelih osoba bio je 41 godinu (10-85 godina). Oboljele osobe imale su 25 (95% interval pouzdanosti 0.8-1410.2, $p = 0.021$) puta više šanse da konzumiraju sirovo kozje mlijeko u posljednja dva tjedna u odnosu na zdrave kontrole. Nitko od oboljelih niti kontrola nije bio cijepljen protiv KME. Virus KME nije dokazan u uzorcima mlijeka niti krpeljima, dok je serološko testiranje životinja s farme ukazalo na izloženost virusu: šest koza iz stada imale su neutralizacijska protutijela na KMEV.

Rezultati istraživanja pokazali su da je izvor epidemije bila konzumacija nepasteriziranog kozjeg

mlijeka s obiteljske farme. Nakon preporuke za prestanak konzumacije proizvoda od nepasteriziranog mlijeka, nije bilo novooboljelih osoba. Ova epidemija ukazuje na potrebu provođenja edukacije među proizvođačima i potrošačima o rizicima koje donosi konzumacija nepasteriziranih mliječnih proizvoda. Preporuča se dodatno testiranje ljudi, domaćih životinja i krpelja radi boljeg razumijevanja epidemiologije KME u Gorskom kotaru, te za ciljano donošenje preporuka o cijepljenju protiv KME.

Frekvencije izloženosti oboljelih i kontrolnih ispitanika, omjer šansi (OR) i 95% interval pouzdanosti (95%CI), epidemija KME, Gorski kotar, Hrvatska, 2019

	<i>Oboljeli</i>			<i>Kontrole</i>			<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>p</i>
	<i>izloženi</i>	<i>Ukupno*</i>	<i>%</i>	<i>izloženi</i>	<i>Ukupno*</i>	<i>%</i>			
Nepasterizirano kozje mlijeko	5	6	83,3	1	6	16,7	25,0	0,8-1410,2	0,021
Kozje mlijeko pasterizirano	5	6	83,3	4	6	66,7	2,5	0,1-176,5	0,505
Kefir	2	6	33,3	1	6	16,7	2,5	0,1-176,5	0,505
Mužnja koza	2	6	33,3	1	6	16,7	2,5	0,1-176,5	0,505
Putovanje*	3	6	50,0	2	6	33,3	2,0	0,1-37,9	0,558
Kozji sir	2	6	33,3	2	6	33,3	1,0	0,05-20,8	1,0
Rad u vrtu	1	5	20,0	2	6	33,3	0,5	0,01-14,5	0,621
Igranje	1	5	20,0	2	6	33,3	0,5	0,01-14,5	0,621
Jogurt	1	6	16,7	2	6	33,3	0,4	0,01-11,3	0,505
Ugriz krpelja	1	6	16,7	2	6	33,3	0,4	0,01-11,3	0,505
Šetnja/planinarenje	0	5	0	0	5	0	-	-	-
Šetnja psa	0	5	0	0	5	0	-	-	-
Cijepljenje (KME)	0	6	0	0	6	0	-	-	-

*Putovanje unutar mjesec dana od anketiranja, unutar ili izvan Hrvatske

EMERGENTNE ARBOVIRUSNE INFEKCIJE U PUTNIKA

Maja Bogdanić¹, Irena Tabain¹, Vladimir Savić², Ljiljana Milašinčić¹, Ljiljana Antolašić¹, Snježana Artl¹,
Ljubo Barbić³, Vladimir Stevanović³, Tatjana Vilibić Čavlek¹

¹ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

² Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

e-mail: maja.bogdanic11@gmail.com

Posljednjih nekoliko desetljeća, kontinuirano se bilježi porast broja autohtonih i importiranih emergentnih arbovirusnih infekcija. Arbovirusi predstavljaju veliku javnozdravstvenu prijetnju u endemskim područjima uz tendenciju zemljopisnog širenja. Putnici nemaju samo značajan rizik od zaraze ovim virusima, već doprinose i njihovom širenju u ne-endemska područja.

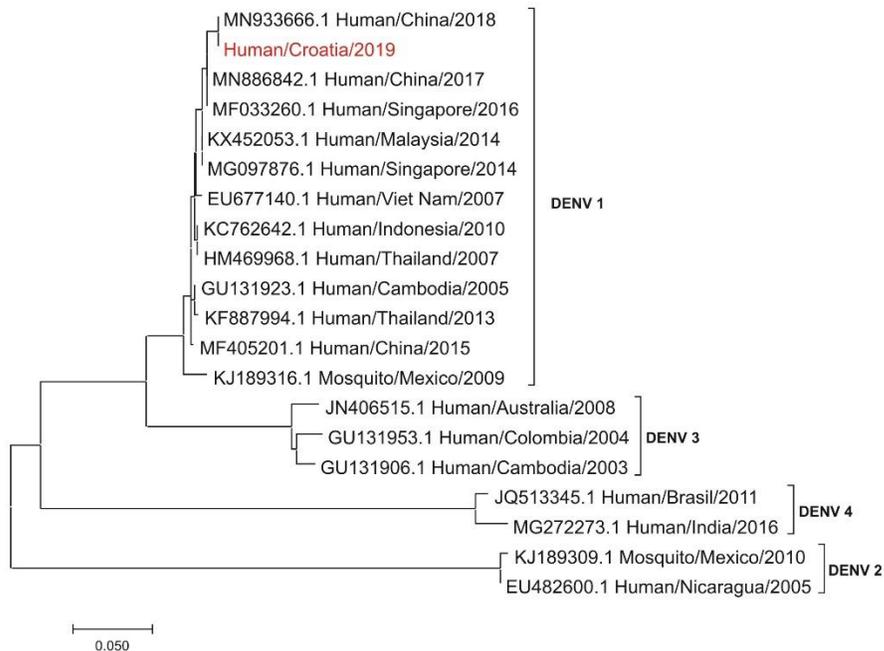
Od ožujka 2017. do rujna 2020. godine u Nacionalnom referentnom laboratoriju za arboviruse, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo testirano je ukupno 149 povratnika iz endemskih područja na prisutnost Zika (ZIKV), chikungunya (CHIKV) i dengue (DENV) RNA te IgM i IgG protutijela. Serološka dijagnostika učinjena je pomoću komercijalnih imunoenzimnih (ELISA) i indirektnih imunofluorescentnih testova (IFA). Početno reaktivni rezultati dodatno su testirani imunoblot testom (LIA) za istodobnu detekciju navedenih arbovirusa. Molekularna dijagnostika učinjena je metodom RT-PCR u stvarnom vremenu. Pozitivni uzorci dodatno su testirani klasičnom RT-PCR metodom te je učinjeno sekvenciranje.

Udio muškaraca u testiranoj skupini iznosio je 84 (56,3%), a udio žena 65 (43,6%). U skupini žena, 46 (70,8%) je bilo u generativnoj dobi, od kojih su 9 (19,5%) bile trudnice. Najčešća mjesta potencijalne izloženosti bile su Srednja i Južna Amerika (27,5%), Azija (20,8%), Europa (10%) i Afrika (6,7%).

Većina testiranih putnika razvila je kliničke simptome (60,4%), dok je njih 39,6% bilo asimptomatsko. Od kliničkih simptoma najčešće su zabilježeni vrućica (78,8%), osip (15,5%), artralgijska (18,8%), mijalgija (14,4%) i glavobolja (6,6%).

Detekcijom IgM/IgG protutijela dokazana je akutna/nedavna importirana arbovirusna infekcija kod 11 bolesnika. Zika virusna infekcija zabilježena je kod dvije bolesnice (povratnice iz Vijetnama i Tajlanda), chikungunya groznica kod jedne bolesnice (povratnica iz Brazila) te dengue groznica kod 8 bolesnika (povratnici s Tajlanda, Kube, Tanzanije, Somalije, Indonezije i Filipina). U dva su ispitanika dokazana IgG protutijela na DENV te u dva ispitanika IgG protutijela na CHIKV.

U samo jednom testiranom uzorku dokazana je prisutnost DENV RNA metodom RT-PCR. Filogenetska analiza potvrdila je da se radi o DENV tip 1.



Slika 1. Filogenetska analiza detektiranog soja dengue virusa u povratnika iz Tajlanda

SEVERE CASES OF WEST NILE NEUROINVASIVE INFECTION

Marija Santini^{1,2}, Sara Haberle², Vladimir Savić³, Irena Tabain⁴, Klaudija Višković¹, Marko Kutleša^{1,2},
Vladimir Krajinović¹, Ljubo Barbić⁵, Tatjana Vilibić-Čavlek^{2,4}

¹ University Hospital "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Croatia

² School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

³ Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia

⁴ Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

⁵ Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia

e-mail: marijasantini.ms@gmail.com

Background: West Nile virus (WNV) neuroinvasive disease is a rare (<1%), but often severe manifestation of WNV infection. The clinical presentation varies and includes meningitis, encephalitis, and poliomyelitis-like syndrome. Risk factors include older age, comorbidities (arterial hypertension, diabetes) and immunosuppression. So far, 92 clinical cases of neuroinvasive WNV infection were reported in Croatia. The aim of this study was to analyze the clinical characteristics, long and short-term outcomes in patients with severe WNV neuroinvasive infection, hospitalized at the Department for Intensive Care Medicine and Neuroinfectology, University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, from 2013 to 2019.

Materials/methods: Among 23 patients with severe WNV infection, 18 (78.2%) were male. Twenty-one patients were from Croatia, while two cases were imported from Hungary and the USA, respectively. Diagnosis was confirmed by detection of WNV RNA in cerebrospinal fluid (CSF) and/or urine samples using RT-PCR and/or detection of WNV IgM and IgG antibodies of low avidity in serum and CSF samples.

Results: The median patient's age was 72 (range 33-84) years. Majority of patients reported underlying diseases, most commonly arterial hypertension (19/82.6%) and diabetes (9/39.1%). Three patients had kidney transplantation. The most common clinical presentations were encephalitis (13/56.5%) and encephalitis with acute flaccid paralysis (9/39.1%). Twelve patients (52.2%) were mechanically ventilated with the median duration of 12 (range 5-73) days. The median ICU stay was 19 days (range 5-73) while the median hospital stay was 34 days (range 7-97). Two patients (8.7%) died during the ICU treatment. Majority of patients (15/65%) had moderate to severe disability at discharge, evaluated by modified Rankin Scale (mRS). The follow-up was performed in July 2019. Nineteen of 21 patients were available. Additional five patients (21.7%) died while five patients (21.7%) had moderate to severe disability. An improvement, according to mRS, was reported in 11 patients (47.8%).

Conclusions: WNV neuroinvasive disease affected mainly the elderly with comorbidities. These patients often need a prolonged intensive treatment and have moderate to severe neurological disability. Improvement is noted after several months in one half of the patients.

WEST NILE ENCEPHALITIS-RADIOLOGIC FINDINGS WITH CLINICAL CORRELATION

Klaudija Višković

University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Croatia

e-mail: viskovick@gmail.com

West Nile virus (WNV) meningoencephalitis and myelitis has become an emerging infection with rapid increases in the incidence and geographic range.

The purpose of this presentation is to review the spectrum of magnetic resonance imaging (MRI) findings of the brain and spine in patients with documented WNV infection treated at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb, Croatia and investigate a correlation between imaging findings and clinical presentation in the period between August and October 2018. MRI findings are reported as abnormal in about thirty percent of cases and generally are nonspecific. In our patients, MRI images in T2 and/or Fluid Attenuation Inversion recovery (FLAIR) sequences revealed hyperintensity signal lesions in deep brain structures, including the thalami, basal ganglia and cerebral peduncle. These lesions usually have no associated mass effect or abnormal contrast enhancement. One patient had confluent white matter lesion in periventricular region. We also report a patient with cauda equina arachnoiditis which is a rare manifestation of WNV neuroinvasive disease.

MRI may also show the thickening and enhancement of leptomeninges. Diffusion Weighted Image (DWI) may detect an inflammation prior to signal intensity changes detected using T2/FLAIR.

Differential diagnosis comprises demyelinating process in the brain including multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, chronic microvascular white matter ischemic disease or other viral encephalitis.

Differential diagnosis of findings in the spinal cord and cauda equina includes transverse myelitis, viral myelitis and leptomeningeal metastatic disease.

TEŠKI SLUČAJEVI LEPTOSPIROZE LIJEČENI U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

Vladimir Krajinović

Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

e-mail: ykrajinovic@bfm.hr

Leptospiroza je zoonoza s raznolikim kliničkim manifestacijama koju uzrokuju patogene spirohete iz roda *Leptospira*. Klinički tijek leptospiroze je vrlo varijabilan. Većina bolesnika ima blagu kliničku sliku i bolest je samoograničavajuća bez antimikrobnog liječenja ili prolazi subklinički. Međutim, kod malog broja bolesnika bolest je teška i potencijalno smrtonosna.

Teški oblici leptospiroze se liječe u jedinici intenzivnog liječenja, jer je bolest obilježena zatajenjem jednog ili više organa. Bolest može biti komplicirana žuticom i akutnim zatajenjem bubrega (Weilova bolest), plućnim hemoragijama, akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) a vide se i uveitis, periferna neuropatija, miokarditis i rabdomioliza. Najčešće je zahvaćen bubreg pa je često potrebna dijaliza. Težina bubrežne insuficijencije je disproporcionalna drugim znakovima sepse. Zahvaćenost pluća plućnim krvarenjima teška je komplikacija leptospiroze koja često dovodi do hipoksemijske respiratorne insuficijencije i potrebe za intubacijom i mehaničkom ventilacijom.

Zahvaljujući suvremenim metodama intenzivnog liječenja i monitoringa, smrtnost od leptospiroze niža je od smrtnosti drugih bakterijskih infekcija. Usprkos visokim skorovima za procjenu smrtnosti, rano liječenje u JIL i potpora funkciji organa (pluća, bubreg, jetra) omogućava vrlo malu smrtnost.

U ovom radu prikazat ćemo naša iskustva u 10-godišnjem razdoblju (2010 -2020) u liječenju teške leptospiroze s multiorganskom disfunkcijom u JIL s osvrtom na najvažnija slična istraživanja, a s posebnim osvrtom na liječenje ARDS-a.

BRUCELOZA - UZROČNIK KRONIČNOG HEPATITISA?

Neven Papić

Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

e-mail: npapic@bfm.hr

Bruceloza je jedna od najčešćih zoonoza i važan javnozdravstveni problem u nerazvijenim zemljama. Iako nije endemska u Hrvatskoj, svake godine se zabilježe 1-3 slučaja u ljudi importirana iz zemalja u okruženju. Bruceloza je sistemska infekcija koja može zahvatiti svaki organski sustav te se naziva veliki imitator zbog često nespecifičnih simptoma koji se mogu zamijeniti s brojnim drugim bolestima. Jetra je najčešće zahvaćeni organ u bolesnika s aktivnom brucelozom. Najčešća manifestacija je blaga hepatomegalija u 20% do 40% bolesnika; porast aminotransferaza u 25% bolesnika, dok se rijetko prezentira akutnim hepatitisom obično istovremeno s drugim manifestacijama infekcije. Pritom spektar patohistoloških nalaza jetre varira; dok infekciju *B. abortus* karakterizira razvoj granuloma, difuzni infiltrati mononuklearnih stanica uz minimalna područja nekroze karakteriziraju *B. melitensis* infekciju, što može oponašati sliku virusnog hepatitisa. Supurativni apscesi se najčešće viđaju kod *B. suis*. Molekularni mehanizam uključuje apoptozu hepatocita, upalu i direktni učinak mikroorganizma na zvjezdolike stanice jetre koje aktivira u profibrogeni fenotip. Hepatitis bez drugih simptoma infekcije je rijetka manifestacija, a kronični hepatitis je opisan u nekoliko slučajeva. U bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti opisan je i razvoj akutnog jetrenog zatajenja. Nadalje, neadekvatno liječena bruceloza može ubrzati razvoj ciroze jetre u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisima.

Prikaz slučaja

43-godišnji, prethodno zdrav bolesnik iz južne Hrvatske, javlja se u lipnju 2019. godine radi febriliteta do 40°C, opće slabosti i noćnog znojenja. U laboratorijskim nalazima detektirane su povšene vrijednosti C-reaktivnog proteina (89 mg/L), relativna limfocitoza (Leukociti 5,4x10⁹/L, limfociti 51%), blaža trombocitopenija (142x10⁹/L) i jetrena lezija (AST 180 IU/L, ALT 394 IU/L, GGT 110 IU/L). Učinjenom laboratorijskom dijagnostikom isključuje se EBV i CMV infekcija, akutni virusni hepatitis, a radi perzistencije febriliteta uvedena je empirijska antimikrobna terapija moguće Q-groznice ili rikecioze doksiciklinom kroz 14 dana (koje su kasnije serološkom obradom isključene). Na navedeno liječenje dolazi do rezolucije febriliteta, ali se i dalje prate povišene vrijednosti aminotransferaza. Tri mjeseca kasnije bolesnik je afebrilan, od tegoba navodi umor, a u nalazima se nalazi i dalje povišene vrijednosti aminotransferaza (AST 54 IU/L, ALT 101 IU/L). UZV jetre je uredan. Započeta je hepatološka obrada suspektnog autoimunog hepatitisa te je učinjena biopsija jetre, a na patohistološkom nalazu se opisuje kronični aktivni hepatitis s ranim pokazateljima fibroze. U šestom mjesecu bolesti, bolesnik se upućuje na konzilijarni infektološki pregled u Kliniku za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević" gdje se nadopunjuje epidemiološka anamneza i saznaje da bolesnik profesionalno putuje i često boravi u zemljama u okruženju, a prije početka ove bolesti boravio je u Francuskoj te Bosni i Hercegovini (Tuzla, Kupres) gdje je jeo domaće sireve. Učinjena je serologija na Brucelle koja je došla negativna (Rose

Bengal test), ali u hemokulturama dolazi do porasta gram-negativnih kokobacila, a 16s rRNA PCR sugerira *Brucella spp.* U ponovljena dva seta hemokultura dolazi do porasta i identifikacije *B. melitensis*, a ponovljeni Rose-Bengal test i reakcija vezanja komplementa su pozitivni. Potvrđena je dijagnoza bruceloze, a s obzirom na trajanje simptoma (> 6 mjeseci) i višekratno pozitivne hemokulture u afebrilitetu, proširena je dijagnostička obrada s ciljem isključenja drugih žarišta. Transtorakalna ehokardiografija, MR lumbosakralne kralježnice, CT mozga, lumbalna punkcija, punkcija koštane srži, te protočna citometrija su urednog nalaza. Bolesnik je liječen kombiniranom terapijom doksiciklin i rifampicin kroz 6 tjedana uz gentamicin prva 2 tjedna liječenja. Po završetku liječenja dolazi do normalizacije vrijednosti aminotransferaza i regresije svih simptoma.

Ovaj slučaj naglašava potrebu obrade bolesnika s jetrenom lezijom i hepatitisom na brucelozu, posebice u endemskim zemljama i u putnika.

PUUMALA VIRUSNA INFEKCIJA S ATIPičNOM KLINIČKOM SLIKOM

Tanja Potočnik-Hunjadi, Jelena Ljubić

Županijska bolnica Čakovec, Čakovec, Hrvatska

e-mail: tanja.potocnik.h@gmail.com

Prikaz slučaja:

28-godišnji bolesnik javlja se u Hitnu internističku službu zbog febriliteta do 39,2 °C uz zimice i tresavice u trajanju od dva dana, uz izraženu križobolju i bolovima u donjim kvadrantima abdomena. Prvotno hospitaliziran na Interni odjel. Radi se o mladiću koji nema anamnezu kroničnih bolesti, pušač do 10 cigareta na dan. U epidemiološkoj anamnezi ističe se da je bolesnik ribič i da je imao ubodni incident – na peraju štuke, ostalo je neupadno. U fizikalnom statusu izdvaja se bolnost na palpaciju abdomena u donjim kvadrantima i suprapubično, bez nadražaja peritoneuma i bez defansa, a i palpacijski osjetljiv vratni i lumbosakralni dio kralješnice. Laboratorijski nalazi inicijalno ukazuju na trombocitopeniju ($73 \times 10^9/L$), proteinuriju (1+), povišen CRP (137,3 mg/L) te jetrenu leziju po staničnom tipu (AST 72 U/L; ALT U/L), radiološki nalaz srca i pluća je bez akutnih infiltrata. Po prijemu liječen trojnom empirijskom terapijom (koamoksiklav, gentamicin, azitromicin) te otopinama kristaloida. Trećeg dana razvija novu simptomatologiju – javlja se mučnina, frontalna glavobolja, zamućen vid na oba oka. Učini se diferentnija dijagnostička obrada (neurološka uz MSCT mozga te oftalmološki pregled), koji ne pokazuju patološkog supstrata. CRP i dalje bez dinamike, ali se verificira pogoršanje bubrežne funkcije (kreatinin 199 $\mu\text{mol/L}$). U hemokulturama i urinokulturi bez mikrobiološkog izolata. Konzultira se i infektolog koji sugerira modifikaciju empirijske terapije u ceftriakson, serologiju na hantaviruse i leptospire te premještaj na Odjel infektologije.

Nastavlja se empirijska terapija ceftriaksonom u terapijskoj dozi, CRP i dalje bez značajnije dinamike, bubrežna funkcija stacionarno. Daljnji tijek liječenja komplicira se razvojem bilijarnih kolika. Učini se slikovna dijagnostika (UZV abdomena) čime se verificira zadebljana i raslojena stijenka žučnjaka te slobodna tekućina u donjem desnom kvadrantu. Abdominalni kirurg indicira operativni zahvat sa sumnjom na razvoj akutnog kolecistitisa, međutim, intraoperativno se ne nalazi patološkog supstrata. Rani postoperativni tijek komplicira se hemoragijom na abdominalni dren, učini se reoperacija u OET anesteziji. Verificiraju se koagulumi subhepatalno i u projekciji hepatalne fleksure, radi se o površnom krvarenju iz parijetalnog peritoneuma. Po učinjenom operativnom zahvatu, bolesnik je premješten u intenzivnu jedinicu, gdje se nastavlja antibiotsko, simptomatsko i potporno liječenje. Tada je i serološki potvrđena hantavirusna infekcija, odnosno pristize nalaz serologije pozitivne na Puumala virus te negativan nalaz seroloških pretraga na leptospire.

Nastavlja se daljnji infektološki tretman bolesnika, liječen je piperacilinom uz tazobaktam u terapijskoj dozi, simptomatskom terapijom, 20% albuminima. Postupno se prati poboljšanje općeg stanja bolesnika, uz stabilizaciju bubrežnih i pada upalnih parametara. Verificira se anemija akutne bolesti (E

2,87 x 10¹²/L, Hb 88 g/L), trombocitoza (730 x10⁹/L) te umjerena jetrena lezija (AST 104 U/L, ALT 90 U/L, GGT 159 U/L).

Bolesnik je na vlastiti zahtjev prekinuo hospitalno liječenje, uz i nadalje infektološki tretman u Dnevnoj bolnici do završetka antibiotske terapije te nadoknade albumina.

Kod bolesnika je došlo do potpunog oporavka kliničkog i općeg stanja nakon akutne bolesti.

BACILARNA PELIOZA U IMUNOKOMPETENTNOG BOLESNIKA

Ljiljana Betica-Radić

Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik, Hrvatska

e-mail: ljiljanarad@gmail.com

Uvod:

Bolest mačjeg ogreba je zoonoza, uzrokovana intracelularnom gram negativnom bakterijom *Bartonella (B.) henselae*. Od bolesti mačjeg ogreba češće obolijevaju osobe s oslabljenim imunološkim sustavom (osobe na kemoterapiji, transplantirani, HIV bolesnici) i osobe s rizičnim ponašanjem (alkoholičari, narkomani, beskućnici). Klinička slika bolesti je različita, a stvarna incidencija i prevalencija bolesti u ljudi je nedovoljno poznata, budući se bolest u mnogim zemljama ne prijavljuje.

Prikaz slučaja:

Pacijentica, stara 66 godina, prethodno zdrava i imunokompetentna, primljena je na Infektološki odjel Opće bolnice Dubrovnik u listopadu 2014. godine, krajem prvog tjedna akutne bolesti, zbog visoke temperature, povraćanja i glavobolje. Tjedan dana prije hospitalizacije primijetila je "ranicu" na srednjem prstu lijeve ruke, ima psa i mačku, negirala je ogreb.

Iz statusa: po prijemu urednih vitalnih parametara, temperatura 39,1°C, prisebna, orijentirana, dehidrirana, pokretna uz pomoć, meningitički sindrom negativan, ždrijelo čisto, kardiopulmonalni nalaz uredan, abdomen mekan, bolno osjetljiv suprapubično, peristaltika prisutna, jetra i slezena nepalpabilni, lumbalna sukusija bezbolna, koža bez osipa, udovi bez promjena, orijentacijski neurološki status uredan.

Po prijemu je u laboratorijskim nalazima imala povišene biljege akutne upale, bez anemije, uz urednu renalnu i hepatalnu funkciju, urin bez piurije (SE: 48; Lkc: 9,94; Gran: 81,6%; CRP: 200). Uključena je empirijska parenteralna antibiotska terapija AM-CL + gentamicin i.v., u nastavku ertapenem i.v. Cijelo vrijeme je bila visoko febrilna, hemokulture i urinokultura bez porasta, citološka punkcija koštane srži uredna, radiološki bez pneumonije, ultrazvuk srca bez znakova za endokarditis, PPD nereaktor. Dodatnom CT te MR dijagnostikom verificirano je mnoštvo žarišnih lezija u svim segmentima jetre i slezene (5 do 12 mm), radiološki dd granulomi ili mikroapscesi. U međuvremenu stigao je serološki nalaz akutne infekcije *B. hensellae* (IgM >160 POZ, IgG >512 POZ), dok su ostali serološki biljezi na CMV, EBV, toksoplazmu, hepatitis B, C, HIV, sifilis, tumorski biljezi Ca 15-3, Ca 19-9, Ca 125, AFP, ANCA i ACE bili uredni. Po primitku seroloških nalaza ponovno konzultiran radiolog. Promjene u jetri i

slezeni sukladne sinusoidalnoj dilataciji, odnosno bacilarnoj peliozi. Isključeni su ostali vaskularni ili upalni procesi, maligna bolest, druge infekcije ili nuspojava lijekova kao uzroci angioproliferativnih lezija u jetri i slezeni. Pacijentica je dobila azitromicin 500 mg tablete peroralno 1x dnevno kroz 5 dana, te nastavljen doksiciklin 100 mg kapsule peroralno 2x dnevno kroz 3 mjeseca. Parna serologija potvrdila

je akutnu bartonelozu, a MR abdomena nakon 12 tjedana pokazao je potpunu regresiju prije opisanih promjena.

Zaključak:

Infekciju bartonelom treba uzeti u obzir kod pacijenata s nejasnim febrilitetom, i to ne samo kod imunokompromitiranih pacijenata.

FATALNI SLUČAJ NEUROINVAZIVNE USUTU VIRUSNE INFEKCIJE U IMUNOKOMPROMITIRANOG BOLESNIKA

Dario Sabadi^{1,2}, Ljiljana Perić^{1,2}, Vladimir Savić³, Tatjana Vilibić Čavlek⁴, Mario Duvnjak^{1,2}, Irena Tabain⁴,
Ljubo Barbić⁵, Vladimir Stevanović⁵, Eddy Listeš⁶, Giovanni Savini⁷

¹ Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku - Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

² Klinika za infektologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

³ Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

⁴ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

⁵ Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁶ Hrvatski veterinarski institut, Veterinarski zavod Split, Hrvatska

⁷ OIE Referentni centar za West Nile virus, Istituto Zooprofilattico Sperimentale "G. Caporale", Teramo, Italija

e-mail: dariocroatia@gmail.com

Usutu virus (USUV) pripada porodici *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*. USUV je prvi put izoliran 1959. godine iz komaraca *Culex neavei* uhvaćenih uz rijeku Usutu u Swazilandu (Južna Afrika) po kojoj je virus dobio ime. Prisutnost USUV-a u Europi je zabilježena 1996. godine u Italiji. Rezervoari virusa su različite vrste divljih ptica, a glavni vektori su komarci roda *Culex*. Ptice selice imaju značajnu ulogu u širenju virusa u nova područja. U ljudi, infekcije uzrokovane USUV su većinom asimptomatske, a klinički manifestni oblici bolesti mogu se očitovati kao nejasno febrilno stanje s ili bez osipa, žuticom i glavoboljom te neuroin vazivnim oblikom bolesti (meningitis, encefalitis) u imunokompromitiranih bolesnika. Prema dostupnim literaturnim podacima, do danas je opisano svega 50-ak klinički manifestnih oblika bolesti u ljudi. Prvi humani slučaj USUV infekcije opisan je 1981. godine u Srednjoafričkoj Republici. Prvi neuroin vazivni oblici humane USUV infekcije u Republici Hrvatskoj zabilježeni su 2013. godine u tri bolesnika s područja grada Zagreba i Zagrebačke županije. Potom su dokazana još tri slučaja neuroin vazivne infekcije tijekom velike epidemije West Nile virusa 2018. godine. Dijagnostika USUV obično se potvrđuje serološkim metodama (ELISA, IFA) uz potvrdno testiranje neutralizacijskim testovima (VNT), a zbog isključenja mogućih križnih reakcija s dugim pripadnicima roda *Flavivirus*. Iako je u ljudi viremija kratkotrajna s niskom razinom virusa, od ostalih dijagnostičkih metoda dokazivanja USUV koriste se i molekularna dijagnostika (RT-PCR u serumu i cerebrospinalnom likvoru; CSL) te uzgoj virusa u staničnoj kulturi. S obzirom na to da nema specifičnog protuvirusnog lijeka, liječenje je simptomatsko.

Prikaz slučaja: U radu prikazujemo 60-godišnjeg bolesnika, s od ranije poznatom šećernom bolesti i kroničnom limfatičnom leukemijom, hospitaliziranog u Kliničkom bolničkom Centru Osijek u trećem danu bolesti manifestirane febrilitetom i poremećajem stanja svijesti.

Pri prijemu bolesnik je bio febrilan do 39.6°C, stanje svijesti na razini somnolencije. U mirovanju tahidispnoičan. RR 140/80 mmHg, SpO2 85% na sobnom zraku, puls 110/min, RF 23 udaha/min. Zjenice izokorične, uredne fotomotorike. MS pozitivan. Koža bez osipa i znakova krvarenja. Limfonodi sitni.

Ždrijelo ružičasto. Auskultacijski nad plućima desno bazalno krepitacije. Akcija srca ubrzana, tonovi jasni, bez šumova. Trbuh mekan, jetra i slezena se palpiraju za oko 1 cm. Auskultacijski čujne peristaltike. Ekstremiteti bez edema.

Pri prijemu je učinjen RTG pluća kojim se verificirala desnostrana upala pluća, a CT mozga je ukazivao na difuznu kortikalnu atrofiju moždanog parenhima s proširenim likvorskim prostorima, a bez svježih ishemijskih, hemoragijskih, ekspanzivnog procesa, niti ekstraaksijalne kolekcije. Nalaz lumbalne punkcije ukazivao je na serozni meningitis (Lkc 93 [$\times 10^6/L$], Ly 96%, Monociti 4%, Proteini 0.477 [g/L], Lac(csf) 2.88 [mmol/L]). Imunofenotipizacijom stanica u uzorku likvora nađeno je 56% limfocita koji su po imunofenotipu 99% T-limfociti.

Iz laboratorijskih nalaza: CRP 67.1 [mg/L], SE 48 [mm/3.6 KS], Lkc 227.5 [$\times 10^9/L$]- na 100 leukocita, 10 Gumprehtovih sjena, Erc 3.98 [$\times 10^{12}/L$], Hb 119 [g/L], Trc 91 [$\times 10^9/L$], Neutro 2 [%], Limfo 98 [%], blaže povišeni jetreni enzimi i LDH, urednih vrijednosti metabolita dušika. U sedimentu urina 3-5 L.

Oduzeti su uzorci CSL, seruma i urina za mikrobiološku obradu. PCR likvora na HSV, VZV, CMV, EBV, *Listeria monocytogenes* i *Borrelia burgdorferi* je pristigao negativan. Urinokultura, setovi hemokultura i bakteriološka obrada likvora su bili sterilni. USUV infekcija potvrđena je dokazom USUV RNA u uzorku urina, dok je serološki nalaz u CSL i serumu bio negativan. Filogenetskom analizom dokazana je USUV Europa 2 linija.

Do prispjeća mikrobioloških nalaza, započeto je empirijsko parenteralno antimikrobno liječenje aciklovirom, ceftriaksonom, ampicilinom i moksifloksacinom uz drugu simptomatsku i suportivnu terapiju (antiedematozna, niskomolekulski heparin s.c., parenteralna rehidracija, elektrolitska korekcija).

U 10. danu boravka dolazi do pogoršanja općeg stanja, produbljivanja stanja svijesti na razinu sopora, razvoja respiratorne insuficijencije i potrebe za mehaničkom ventilacijom. Usprkos svim poduzetim mjerama intenzivnog liječenja, letalni ishod nastupi u 21. danu hospitalizacije.

TVRDI KRPELJI (ACARI: IXODIDAE) - VEKTORI RAZLIČITIH PATOGENA

Stjepan Krčmar¹, Ana Klobučar²

¹ Odjel za biologiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

² Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", Zagreb, Hrvatska

e-mail: stjepan@biologija.unios.hr

Tvrđi krpelji (Acari: Ixodidae) značajni su vektori različitih patogenih organizama. Parazitiraju kao ektoparaziti sisući krv različitih vrsta kralježnjaka u stadiju ličinke, nimfe i u odraslom stadiju te su radi toga učinkoviti vektori odnosno prijenosnici patogenih mikroorganizama. Tvrđi krpelji se zaraze prilikom uzimanja krvnog obroka na šumskim životinjama, pretežno na mišolikim glodavcima te su takvi krpelji izvor zaraze za čovjeka, domaće i divlje životinje. Neki od patogenih mikroorganizama se prenose i transovarijalno sa zaraženog krpelja na nove generacije, kao što je virus krpeljnog meningoencefalitisa (KME), što jasno pokazuje da su krpelji vektori i domaćini, odnosno rezervoari uzročnika bolesti.

Patogeni mikroorganizmi iz probavnog sustava krpelja prelaze u žlijezde slinovnice te kod ponovnog uzimanja krvnog obroka na drugom domaćinu zajedno sa slinom ulaze u krv domaćina. Interakcije krpelj-domaćin-patogen mogu biti konfliktne ili kooperativne. U slučaju konfliktne interakcije krpelji pri uzimanju krvnog obroka inhibiraju hemostatsku i imunološku te upalnu reakciju domaćina, dok domaćin reagira lokalno i sustavno na ubod krpelja. Krpelji reagiraju na infekciju patogenima aktivirajući mehanizme za ograničavanje infekcije patogenima, a patogeni pokušavaju manipulirati biološkim procesima u krpelja, kao što su urođeni imunološki odgovor i apoptoza kako bi olakšali infekciju, razmnožavanje i prijenos. Nadalje, patogeni inhibiraju imunološki odgovor domaćina radi olakšanja infekcije, međutim domaćin reagira na pojavu infekcije patogenima aktivirajući različite mehanizme za kontrolu infekcije. U kooperativnoj interakciji krpelji imaju koristi od domaćina jer domaćin ne pokazuje reakciju na ubod, a domaćin može imati koristi od uboda krpelja povećanom rezistencijom na moguću infekciju patogenim organizmima.

Krpelji također imaju koristi od infekcije patogenom, jer im to povećava izgled za preživljavanje pri različitim okolišnim uvjetima, nižim ili višim temperaturama u okolišu. Patogeni potiču aktivaciju određenih glikoproteina koji omogućuju preživljavanje krpelja pri nižim temperaturama, dok aktivacija nekih proteina onemogućuje isušivanje krpelja pri višim temperaturama. I u ovoj interakciji patogen manipulira biološkim procesima u krpelja olakšavajući infekciju, ali bez utjecaja na ishranu i razmnožavanje. Reakcija domaćina također ide u prilog patogenu jer lakše dolazi do infekcije, a domaćin također može imati koristi od infekcije patogenom jer stječe smanjenu osjetljivost na infekciju drugim, puno letalnijim patogenom.

U fauni Hrvatske do sada su utvrđene 22 vrste tvrdih krpelja svrstane u 5 rodova. Najzastupljeniji rod je *Ixodes* s 8 vrsta, slijede rodovi *Haemaphysalis* s 6 vrsta, *Rhipicephalus* s 4 vrste te *Dermacentor* i *Hyalomma* svaki s dvije vrste krpelja. U kontinentalnom i gorskom području Hrvatske najrasprostranjenija vrsta je *Ixodes ricinus*, šumski krpelj, koji je ujedno i glavni vektor patogena u tom području. Krpelj *I. ricinus* je prenositelj slijedećih patogenih organizama: bakterija *Borrelia burgdorferi*

s.l., uzročnika Lajmske borelioze; *Anaplasma phagocytophilum*, uzročnika Humane granulocitne anaplazmoze i anaplazmoze domaćih i divljih životinja; *Francisella tularensis*, uzročnika tularemije te virusa iz porodice Flaviridae, rod *Flavivirus*, uzročnika krpeljnog meningoencefalitisa (KME). Vrsta *Dermacentor reticulatus* druga je vrsta krpelja po rasprostranjenosti na području istočne Hrvatske, a također je vektor brojnih patogenih organizama, kao i vrsta *Dermacentor marginatus* koja je zabilježena na manjem broju lokaliteta. U mediteranskom području Hrvatske najrasprostranjenija vrsta je *Rhipicephalus sanguineus s.l.* ili smeđi pseći krpelj. Vrsta *Rhipicephalus sanguineus s.l.* poznati je vektor brojnih uzročnika bolesti u pasa poput protozoa *Hepatozoon canis* uzročnika hepatozoonoze, *Babesia vogeli* uzročnika pseće piroplazmoze, bakterija *Rickettsia conorii*, *Rickettsia massiliae* iz skupine uzročnika pjegave groznice, *Anaplasma platys* uzročnika tropske cikličke trombocitopenije pasa, *Ehrlichia canis* uzročnika humane monocitne erlihioze i pseće monocitne erlihioze, neki od ovih uzročnika bolesti zabilježeni su i u Hrvatskoj. Pozornost zahtijeva i vrsta *Haemaphysalis concinna* kao potencijalni vektor zoonoza jer je treća najzastupljenija vrsta krpelja na području Srednje Europe, nakon vrste *I. ricinus* i *D. reticulatus*. U nedavno obavljenim istraživanjima na širem području grada Osijeka vrsta *Haemaphysalis concinna* bila je druga po brojnosti, nakon vrste *I. ricinus*.

Krpelji su najbrojniji u proljetnim mjesecima i u jesen, no izostankom hladnih zima mogu se pojaviti i tijekom zimskih mjeseci. Važno je stalno praćenje dinamike pojavljivanja najzastupljenijih vrsta krpelja radi njihove vektorske uloge u prijenosu raznih patogenih mikroorganizama na ljude i ljudima važne životinje. U Hrvatskoj se u ljudi bilježe uglavnom tri bolesti čiji vektori su tvrdi krpelji, a to su: lajmska boreliozna, krpeljni meningoencefalitis i mediteranska pjegava groznica. Lajmska boreliozna najčešće se pojavljuje u sjeverozapadnom području Hrvatske, prisutna je i u ostalom kontinentalnom području. Krpeljni meningoencefalitis (KME) najčešće se pojavljuje u sjevernim područjima Hrvatske, a prisutan je i u ostalom kontinentalnom području uključujući i područja gorske Hrvatske (Gorski kotar), dok se mediteranska pjegava groznica pojavljuje u Dalmaciji. Sve tri navedene bolesti pokazuju sezonski karakter, uglavnom su prisutne od svibnja do rujna sukladno sezonskoj dinamici tvrdih krpelja.

GENOTIPOVI VIRUSA HEPATITISA E U LJUDI I ŽIVOTINJA NA PODRUČJU HRVATSKE

Lorena Jemeršić, Jelena Prpić, Tomislav Keros, Dragan Brnić

Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

e-mail: jemersic@veinst.hr

Virus hepatitisa E (HEV) je jedan od vodećih uzročnika virusnih akutnih hepatitisa u ljudi diljem svijeta. Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije (World Health Organization, WHO) godišnje se HEV-om inficira 20 milijuna ljudi od kojih se u 3,3 milijuna razvijaju znakovi bolesti, dok smrtnost iznosi 1-4%, pa i do 30% u imunokompromitiranih osoba i trudnica. Klinički tijek infekcije i ishod u znatnoj mjeri ovise i o soju odnosno genotipu virusa kojim je došlo do infekcije. Naime, danas je poznato kako su pojedini genotipovi HEV-a virulentniji od drugih, neki češće dovode do kroničnih infekcija u ljudi, te imaju tendenciju ekstrahepatičnog umnožavanja, a pojedini genotipovi pokazuju i zoonotski potencijal.

HEV je malog promjera (27–34 nm), nema vanjsku ovojnica i sadrži jednolančanu RNK dužine 7,2 kb koja uključuje tri otvorena okvira za očitavanje gena (engl. Open Reading Frame, ORF). ORF1 i ORF3 kodiraju sintezu nestrukturiranih proteina uključenih u replikaciju virusa, dok ORF2 sadrži gen koji kodira za kapsidni protein. Pojedini sojevi genotipa 1 sadrže i ORF4. Obzirom na svojstvenost HEV-a, on je danas jedini pripadnik porodice *Hepeviridae* koja sadrži dva roda, *Orthohepevirus* i *Piscihepevirus*. Rod *Piscihepevirus* predstavlja soj HEV-a izdvojen iz pastreve, dok rod *Orthohepevirus* sadrži četiri podroda (A, B, C i D). Sojevi svrstani u *Orthohepevirus A* su od najvećeg javnozdravstvenog značaja i sadrže pripadnike osam genotipova. Genotip 1 je najvirulentniji i infekciju uzrokovanu ovim sojevima prati visoka smrtnost u trudnica. Zajedno s genotipom 2, genotip 1 je izdvojen jedino iz ljudi i to s područja Azije, Afrike i Meksika; genotipovi 3 i 4 su izdvojeni iz ljudi i životinja; genotipovi 5 i 6 iz divljih svinja, dok su genotipovi 7 i 8 izdvojeni iz deva, a genotip 7 i iz čovjeka. Kronične infekcije u ljudi su uglavnom uzrokovane pripadnicima genotipa 3, rijetko 4, a prijavljen je jedan slučaj uzrokovan genotipom 7. U životinja HEV ne dovodi do kliničkog očitovanja infekcije, osim u kokoši, što otežava prepoznavanje nositelja virusa i omogućuje nesmetano širenje infekcije te međuvrsni prijenos.

Istraživanje prisutnosti HEV-a u životinja u Hrvatskoj započeto je 2009. godine, a prvi klinički autohtoni slučaj u ljudi je opisan 2012. godine. Od tada je HEV RNK izdvojena iz ljudi sa znakovima jetrenih oštećenja i iz prirodno inficiranih domaćih/divljih svinja, te žutogrljog miša. Reprezentativni uzorci pozitivnih ljudi i životinja su podvrgnuti utvrđivanju nukleotidnog slijeda odsječka unutar ORF1 regije genoma (cca 300 pb) i poredbeno su analizirani u odnosu na poznate HEV izolate iz GenBank (ClustalW 1.6 i MEGA 5), dok su filogenetička stabla temeljena na metodi susjednog sparivanja (neighbour-joining) primjenom evolucijskog modela Kimura 2-parametra.

Usporedbom nukleotidnih slijedova genoma utvrđeno je da su svi sojevi izdvojeni u Hrvatskoj međusobno vrlo srodni neovisno o domaćinu i geografskom podrijetlu, a pripadnici su roda *Orthohepevirus A*, genotipa 3, koji je dominantan na području Europe. Većina je najpodudarnijih sojeva izdvojena u istom periodu istraživanja, dakle istih godina, dok je najveći broj pozitivnih jedinki nađen

na području središnje i sjeveroistočne Hrvatske, gdje je gustoća uzgoja domaćih svinja te populacija divljih svinja najveća u Hrvatskoj.

Nadalje, unutar genotipa 3 u Hrvatskoj su utvrđeni pripadnici genetskih skupina 3a, 3c, 3e i 3f. Rezultati istraživanja pokazali su da je genotip 3a koji je izdvojen iz ljudi, domaćih/divljih svinja i žutogrlog miša najzastupljeniji od svih izdvojenih genotipova (65,4%), a slijedi ga genotip 3c (23,1%) koji je sukcesivno dokazivan u ljudi i domaćih svinja tijekom prošlog desetljeća. Oba imaju obilježja endemskih genotipova u Hrvatskoj. Genotip 3e izdvojen je sporadično iz manjeg broja ljudi, domaćih i divljih svinja, dok je 3f izdvojen u dva slučaja iz ljudi (2010. i 2012. godine). Pripadnici genotipova 3f i 3c su prepoznati za najučestalije uzročnike kroničnog hepatitisa E u ljudi, a obzirom na njihovo prisustvo i rasprostranjenost ne može se isključiti pojava kroničnih infekcija i u Hrvatskoj.

Zaključno, izdvojeni genotipovi HEV-a u Hrvatskoj pokazuju iznimno visoku međusobnu nukleotidnu podudarnost što ukazuje na međuvrtni prijenos HEV-a i/ili zajednički izvor infekcije, a srodni su i sa sojevima HEV-a izdvojenima iz ljudi i svinja u Njemačkoj, Nizozemskoj, Srbiji i Španjolskoj. Dokaz genotipa 3a u žutogrlog miša otvara mogućnost nalaza novih prijenosnika infekcije, a koji bi mogli biti važna spojka u lancu prijenosa i održavanja virusa u prirodi.

MOLEKULARNA EPIDEMIOLOGIJA I ZONOTSKI POTENCIJAL ROTAVIRUSA A DOKAZANIH U EKOSUSTAVU REPUBLIKE HRVATSKE

Dragan Brnić, Alen Kovačević, Daniel Čolić, Ivana Šimić, Ines Škoko, Nina Krešić

Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Split, Hrvatska

e-mail: brnic@veinst.hr

Rotavirusi su široko rasprostranjeni enterični patogeni kod sisavaca i ptica. Smatraju se najznačajnijim uzročnicima proljeva kod djece u dobi do pet godina uz više od 200 000 smrtnih slučajeva godišnje, pretežno u zemljama u razvoju. Međutim i u zemljama s visokim higijenskim standardom, uzrokuju značajan morbiditet i postotak hospitalizacija oboljele djece. Osim kod ljudi, važan su uzročnik proljeva i kod mlađih dobnih kategorija životinja, naročito kod prasadi i teladi. Danas poznajemo ukupno devet vrsta (*Rotavirus A-D*, *Rotavirus F-J*) roda *Rotavirus*, porodice *Reoviridae*. Daleko najznačajnija vrsta je *Rotavirus A* (RVA) kojoj se u postupku binarne klasifikacije određuje genotip G (VP7 segment) i genotip P (VP4 segment). Do danas je prepoznato ukupno više od 36 genotipova G i 51 genotip P. Rotavirusni genom čini dvolančana RNA molekula podijeljena u ukupno 11 segmenata. Iako su opisani i izravni prijenosi RVA sa životinja na ljude, osnova zoonotskog potencijala ovog virusa je pojava genetskog preslagivanja pojedinih segmenata kod koinfekcija, što uvjetuje pojavu novih, moguće emergentnih, humano-animalnih presloženica.

Cilj ovog istraživanja je odrediti molekularnu epidemiologiju autohtonih sojeva RVA u ekosustavu Republike Hrvatske i procijeniti njihov zoonotski potencijal.

U razdoblju od 2018. do 2020. godine prikupili smo ukupno 2992 uzorka podrijetlom od ljudi (N= 410, RVA pozitivni uzorci fecesa hospitalizirane djece primjenom imunokromatografske metode), domaćih svinja (N= 363), goveda (N= 345), pasa (N= 288), divljih svinja (N= 325), jelena običnog (*Cervus elaphus*, N= 236), srna (*Capreolus capreolus*, N= 35), crvenih lisica (*Vulpes vulpes*, N= 370), europskog čaglja (*Canis aureus moreoticus*, N= 37), riječnih galebova i galebova klaukavaca (*Larus ridibundus* i *Larus michahellis*, N= 293), bijelih roda (*Ciconia ciconia*, N= 44), površinskih i otpadnih voda (N= 48) te školjkaša (dagnje, *Mytilus galloprovincialis*; kamenice, *Ostrea edulis*; brbavice, *Venus verrucosa*; N= 198). Kod domaćih sisavaca pretežno su uzorkovane mlađe dobne kategorije (prasad i telad iz farmskih i dvorišnih uzgoja te štenad iz skloništa za nezbrinute životinje), kod divljih sisavaca odrasle jedinke nakon redovnog lova, a kod divljih ptica podjednako i mlađe i starije dobne kategorije. Od sisavaca i ptica je prikupljen uzorak fecesa ili bris rektuma/kloake, od školjkaša probavna žlijezda i 2 l pojedinog uzorka površinskih ili otpadnih voda.

Virusna RNA je izolirana izravno iz supernatanta suspenzije fecesa/briseva ili nakon provedenog postupka koncentriranja virusa kod uzoraka školjkaša i površinskih/otpadnih voda. Primjenom metode RT-PCR u stvarnom vremenu dokazivali smo prisutnost VP2 segmenta u svim uzorcima osim onih podrijetlom od ptica gdje smo primijenili konvencionalni RT-PCR za dokazivanje VP6 segmenta ptičjih RVA. U postupku određivanja genotipa VP7 (genotip G) i VP4 (genotip P) segmenta RVA koristili smo

nekoliko setova početnica za konvencionalni RT-PCR u kombinaciji sa Sanger sekvenciranjem odabranih RT-PCR produkata i/ili u kombinaciji s izravnim genotipiziranjem primjenom konvencionalne multipleks RT-PCR metode. Dobivene sekvence autohtonih sojeva RVA su korištene u filogenetskoj analizi primjenom MEGA X računalnog programa.

Rezultati ukazuju na visoku prevalenciju RVA u uzorcima podrijetlom od domaćih sisavaca (43,2%) i značajno nižu prevalenciju u uzorcima podrijetlom od divljih sisavaca (11,7%). Najniža prevalencija RVA utvrđena je kod galebova obje vrste (1,4%), dok su svi pretraženi uzorci bijelih roda negativni na prisutnost genoma RVA. Kod uzoraka podrijetlom od ljudi potvrđena je prisutnost genoma RVA u 99,5% pretraženih uzoraka. Cirkulacija RVA u okolišnim uzorcima potvrđena je u 20% uzoraka školjkaša i 52% uzoraka površinskih i otpadnih voda. Postupak genotipiziranja VP7 i VP4 segmenta otkrio je iznimno veliku genetsku heterogenost autohtonih sojeva RVA u ekosustavu RH. Utvrđeno je ukupno 15 različitih genotipova G (genotip G1-G6, G8-G12, G15, G24, G34 i jedan moguće novi genotip G) i 18 različitih genotipova P (genotip P[1], P[3]-P[6], P[8]-P[11], P[13], P[14], P[23], P[32], P[33], P[35] i moguće tri nova genotipa P). Najveća genetska raznolikost RVA je iznenađujuće dokazana kod lisica s 10 različitih genotipova G i osam različitih genotipova P, među kojima su iznimno rijedak genotip G15 i svi moguće novi genotipovi G i P. Kada promatramo zastupljenost pojedinih genotipova po vrstama, ona je većinom tipična za vrstu kod goveda i domaćih svinja uz sporadičnu pojavu iznimno rijetkih genotipova kao npr. genotip G24 i P[33] u goveda ili genotip P[32] u domaćih svinja. Kod pasa su prisutni i tipični genotipovi RVA (npr. genotip G3 i P[3]), ali i genotipovi karakteristični za goveda (genotip G6, G8 i P[5]) i domaće svinje (G9 i P[23]). Kod divljih životinja je značajna pojava cirkulacije genotipova tipičnih za domaće životinje, iako treba istaknuti nedostatak podataka o karakterističnim genotipovima RVA kod divljih vrsta životinja uslijed nedostatka sličnih istraživanja. Kod ljudi je razvidna zastupljenost tipičnih humanih genotipova RVA, poglavito kod genotipa P. Rezultati genotipiziranja VP7 segmenta humanih RVA otkrivaju složeniju sliku međuvrsnog prijenosa RVA u prošlosti. Tako primjerice u zadnje dvije rotavirusne sezone genotip G3 prevladava u RH i to klasični humani genotip G3 koji dijeli zajedničkog pretka sa sojevima RVA istog genotipa kod domaćih i divljih svinja, ali i emergentni „equine-like“ genotip G3 koji dijeli zajedničkog pretka sa sojevima RVA kod konja, a mi smo ih dokazali pretežno u okolišnim uzorcima, ali i u uzorku fecesa psa i divlje svinje. Sporadično smo kod djece utvrdili tipično zoonotske genotipove G6, G8, G10 i P[14] karakteristične za goveda, ali je zanimljivo da smo ih osim kod goveda dokazali i kod divljih životinja (G6 i G8 kod jelena običnog; G10 i P[14] kod lisice i europskog čaglja).

Zaključno možemo istaknuti da su RVA visoko zastupljeni u ekosustavu RH te su i dalje značajan uzročnik proljeva kod djece, ali i kod teladi i prasadi. Ovo sinkronizirano molekularno-epidemiološko istraživanje je otkrilo iznimno visoku genetsku raznolikost autohtonih sojeva RVA i ukazalo na učestalu pojavu međuvrsnog prijenosa, kako između različitih vrsta životinja, tako i između životinja i ljudi. Redovito praćenje RVA u ekosustavu je važan preduvjet za bolje razumijevanje epidemiologije ove bolesti u kontekstu "Jednog zdravlja".

CIRKULIRAJUĆI SOJEVI VIRUSA INFLUENCE U PTICA

Vladimir Savić

Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

e-mail: v_savic@veinst.hr

Divlje ptice vodarice su prirodni rezervoari virusa influence A. U prirodnom ciklusu su ovi virusi brojni i antigenski vrlo raznoliki, a nalazimo ih praktički u bilo kojoj kombinaciji 16 H podtipova i 9 N podtipova. Prilagođeni su svojim prirodnim domaćinima u kojima je umnožavanje ograničeno na crijeva i u kojih ne uzrokuju simptome. Ishodišni virusi influence A iz vodarica tek nakon prilagodbe u drugim domaćinima poput svinje ili kopnene peradi (npr. kokoš ili puran) u potonjima uzrokuju simptome, a tada mogu zaraziti i čovjeka. Situacija se dramatično promijenila 2003. godine kada se virus podtipa H5N1, genske loze A/goose/Guangdong/96-like (GD/96), koji je tipični virus domaće peradi, ali sa zoonotskim potencijalom, na Dalekom Istoku prelio u ekosustav. Migracijama divljih ptica je prenesen diljem Azije, Europe i Afrike te se potom ukorijenio u peradi u novim područjima. Posljedično tome, u Aziji i Africi se redovito bilježe humane infekcije ovim virusom. Zadnjih godina ipak opada broj detekcija ovog virusa, tako da je u proteklih 12 mjeseci zabilježen u divljim pticama samo u Indiji, dok je u peradi zabilježen u Nepal, Kini, Vijetnamu i Indoneziji. Lani je zabilježen i jedan humani slučaj u Nepal. U protekle pola godine, virus H5N1 (GD/96) je detektiran jedino u peradi u Vijetnamu. U međuvremenu je nastalo više presloženica genske loze GD/96, od kojih po učestalosti dominira virus podtipa H5N8. I ovaj virus se 2014. godine na Dalekom Istoku prelio u ekosustav koji je zatim divljim pticama prenesen, osim u druga područja Azije, Europu i Afriku, i u Sjevernu Ameriku. Došlo je i do lokalne infekcije peradi pa i do ukorijenjenosti virusa u peradi u nekim područjima. U narednim godinama je slijedilo nekoliko valova širenja ovog virusa divljim pticama s Dalekog Istoka prema drugim područjima Starog Svijeta. Nedavno je potvrđeno i povratno širenje virusa H5N8 divljim pticama iz Afrike u Europu s posljedičnim širenjem na perad u nekoliko europskih zemalja. Hemaglutinin ovog virusa je također poslužio kao osnova za nastanak više različitih presloženica (H5N2, H5N5, H5N6) nastalih kako na Dalekom Istoku tako i lokalno u drugim područjima. Većina ovih novih presloženica, kao i izvorni virus H5N8, ne pokazuju svojstvo infekcije sisavaca, a time ni zoonotski potencijal. Izuzetak je specifični H5N6 nastao na Dalekom Istoku koji ima zoonotski potencijal. Od 2014. godine do danas ovim virusom H5N6 zaraženo je 25 osoba s 15 fatalnih ishoda. Svi slučajevi su zabilježeni u Kini. Bitno je naglasiti da je ovaj H5N6 različit od ostalih virusa H5N6 koji su također nastali od virusa H5N8, a nemaju zoonotski potencijal, poput primjerice onih koji su nastali u Europi preslagivanjem virusa H5N8 s europskim virusima HxN6 (x označava bilo koji H podtip).

U Kini se 2013. godine u peradi pojavio novi virus podtipa H7N9 te je prouzročio enormne gospodarske štete u tamošnjem peradarstvu, ali i infekciju 1.568 osoba sa 615 fatalnih ishoda. Sveobuhvatne mjere za suzbijanje koje su provedene u Kini, uključujući i cijepljenje peradi, naizgled su iskorijenile ovaj virus budući da je zadnji humani slučaj zabilježen u veljači 2019. godine, a zadnji slučaj u peradi u ožujku

2019. godine. Za razliku od virusa H5N1 i H5N8, nije došlo do prelijevanja virusa H7N9 u ekosustav, čime je očito bilo moguće učinkovito suzbiti ovaj virus.

Za razliku od virusa podtipova H5 i H7, ostali podtipovi virusa influence ptica ne podliježu veterinarsko-upravnim mjerama. Od ovih podtipova u peradi u Aziji, na Bliskom Istoku i u Africi daleko najčešće su detektirani virusi podtipa H9N2, a pokazuju i značajnu patogenost za perad. Određeni sojevi ovog podtipa (genska loza Y280/G9) imaju i zoonotski potencijal. Od 1998. godine zabilježeno je 67 humanih infekcija s jednim fatalnim ishodom. Svi zabilježeni slučajevi su se dogodili u Aziji, na Bliskom Istoku i u Africi. Za razliku od drugih zoonotskih virusa influence ptica, osobe najčešće inficirane virusom H9N2 su djeca mlađa od 10 godina. U protekle pola godine zabilježen je jedan slučaj humane infekcije virusom H9N2. Radilo se o 4-godišnjoj djevojčici iz Kine.

Treba napomenuti da do sada nije utvrđen održivi prijenos navedenih virusa influence ptica s osobe na osobu, a osim ovdje spomenutih virusa influence ptica, u peradi cirkuliraju i brojni drugi sojevi od kojih su neki sporadično ili samo pojedinačno u protekla dva desetljeća prouzročili humane infekcije (H6N1, H7N4, H7N7, H10N7, H10N8). Unatoč tome, svaka humana infekcija virusima influence ptica pruža mogućnost za prilagodbu virusa prema uspješnom širenju među ljudima, a također predstavlja rizik za preslagivanje genskih segmenata između virusa influence ptica i virusa sezonske gripe što može rezultirati novim pandemijskim virusom.

SARS-COV-2 U KUĆNIH LJUBIMACA

Vladimir Stevanović¹, Tatjana Vilibić-Čavlek^{2,3}, Irena Tabain², Iva Benvin¹, Snjezana Kovač¹, Željka Hruškar², Maja Maurić¹, Ljiljana Milašinčić², Ljiljana Antolašić², Alenka Škrinjarić¹, Vilim Starešina¹, Ljubo Barbić¹

¹ Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

² Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

e-mail: vladimir.stevanovic@vef.hr

Krajem 2019. godine pojavio se novi koronavirus SARS-CoV-2 koji je do danas uzrokovao globalnu pandemiju. U terenskim uvjetima dokazi infekcije u pasa i mačaka su sporadični. Početna istraživanja dokazala su prijemljivost pasa i mačaka na infekciju ovim uzročnikom u laboratorijskim uvjetima, ali je značaj kućnih ljubimaca u epidemiologiji SARS-CoV-2 i dalje nejasan. Ovo istraživanje prikazuje rezultate prvog opsežnog serološkog pretraživanja uzoraka seruma pasa i mačaka u Europi.

Od 26. veljače 2020. godine, samo jedan dan nakon prvog potvrđenog slučaja infekcije SARS-CoV-2 u ljudi u Hrvatskoj, do 15. lipnja 2020. godine prikupljeni su ostadni uzorci seruma pasa i mačaka zaprimljenih u tri veterinarske organizacije s područja Zagreba i Splita. Ukupno je prikupljeno 656 uzoraka seruma pasa i 131 uzorak seruma mačaka koji su pretraženi virus neutralizacijskim testom razvijenim za potrebe ovog istraživanja. Od navedenih uzoraka nasumično je odabrano 172 uzorka seruma pasa koji su dodatno pretraženi imunoenzimnim testom. Korišteni imunoenzimni test nastao je preinakom komercijalno dostupnog kompleta koji je prilagođen pretraživanju uzoraka seruma pasa na prisutnost protutijela za SARS-CoV-2 virus.

Neutralizirajuća protutijela su dokazana u 0,76% seruma mačaka. Seroprevalencija SARS-CoV-2 infekcije u mačaka u Hrvatskoj je niska, osobito kada se usporedi sa seroprevalencijom u mačaka u Wuhanu. S druge strane, prevalencija neutralizirajućih protutijela u mačaka je slična udjelu mačaka koje su pokazale pozitivan rezultat imunoenzimnog testa u Francuskoj. Kako se čini u terenskim uvjetima infekcija u mačaka u Europi je rijetka. Kod pasa u 0,31% seruma dokazana je neutralizacijska aktivnost te su imunoenzimnim testom protutijela dokazana i u 7,56% pretraženih životinja. U dostupnoj literaturi ne postoje podaci o sličnim istraživanjima za usporedbu. Što je zanimljivo prvi, imunoenzimnim testom, pozitivni uzorak seruma psa uzorkovan je u Zagrebu 17. travnja, oko sedam tjedana nakon prvog dokaza infekcije u ljudi u istom području, a najveći broj pozitivnih pasa je uzorkovan šest tjedana nakon najvećeg zabilježenog broja infekcija u ljudi što govori u prilog da dinamika infekcije SARS-CoV-2 u pasa prati dinamiku infekcije u ljudi te nije bilo naznaka o pojavi neovisne epizootije među pretraživanim psima.

Zaključno, niska seroprevalencija i nizak titar neutralizirajućih protutijela u pozitivnih životinja govori u prilog da su infekcije u kućnih ljubimaca rijetke. Usporedbom rezultata seroprevalencije u kućnih ljubimaca i širenja infekcije SARS-CoV-2 u populaciji ljudi u Hrvatskoj nema dokaza da se ovaj virus širio neovisno među kućnim ljubimcima već da su primaran izvor infekcije za pse i mačke zaraženi ljudi.

**DIJAGNOSTIKA ARBOVIRUSNIH INFEKCIJA:
REZULTATI REFERENTNOG CENTRA MINISTARSTVA ZDRAVSTVA ZA DIJAGNOSTIKU I PRAĆENJE
VIRUSNIH ZOONOZA**

Tatjana Vilibić Čavlek¹, Irena Tabain¹, Ljiljana Milašinčić¹, Ljiljana Antolašić, Snježana Artl¹, Maja Bogdanić¹,
Željka Hruškar¹, Ljubo Barbić², Vladimir Savić³, Vladimir Stevanović², Eddy Listeš⁴, Giovanni Savini⁵

¹ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

² Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

⁴ Hrvatski veterinarski institut, Veterinarski zavod Split, Split, Hrvatska

⁵ OIE Referentni centar za West Nile virus, Istituto Zooprofilattico Sperimentale "G. Caporale", Teramo, Italija

e-mail: tatjana.vilibic-cavlek@hzjz.hr

Arbovirusi čine veliku skupinu s >500 poznatih virusa, od kojih su većina uzročnici zoonoza. Na području Hrvatske, dokazane su kliničke infekcije uzrokovane virusom krpeljnog encefalitisa (TBEV), West Nile (WNV), Usutu (USUV), virusom papataci groznice i Toscana (TOSV) uz serološki dokazanu prisutnost Tahyna (TAHV) i Bhanja virusa (BHAV). Infekcije uzrokovane virusom dengue (DENV), Zika (ZIKV) i chikungunya (CHIKV) se bilježe sporadično u putnika povratnika iz endemskih područja.

Za velik broj arbovirusnih infekcija ljudi predstavljaju slučajne krajnje domaćine s kratkotrajnom i niskom viremijom (iznimka su npr. žuta groznica, dengue i chikungunya), zbog čega je izravna dijagnostika često neuspješna. Stoga se u dijagnostici ovih infekcija najčešće primjenjuju serološki postupci. U rutinskoj se dijagnostici koriste imunoenzimni test (EIA; *enzyme immunoassay*) i indirektni imunofluorescentni test (IFA; *indirect immunofluorescence assay*) kojima je moguće razlikovati pojedine klase protutijela. Imunoblot testovi (western blot, LIA; *line immunoassay*) imaju veću specifičnost u odnosu na EIA i IFA test jer dokazuju protutijela na različite virusne antigene. Međutim, pojedine skupine virusa kao npr. alfavirusi ili flavivirusi često pokazuju križne reakcije, posebice između virusa koji pripadaju istoj seroskupini te je u tim slučajevima reaktivne rezultate potrebno potvrditi dokazom neutralizacijskih protutijela (test neutralizacije virusa; VNT, neutralizacijski test redukcije plakova; PRNT). Rijetko su moguće križne reakcije i u VNT testu, no u tim je slučajevima homologni titar obično znatno viši od heterolognog. Kao dodatni test za potvrdu akutne/nedavne primarne infekcije koristi se određivanje aviditeta IgG protutijela. Ovaj se test pokazao korisnim u dijagnostici flavivirusnih infekcija za razlikovanje akutne/nedavne infekcije u bolesnika s dugom perzistencijom IgM protutijela, te križno-reaktivnim IgM protutijelima (dengue, West Nile infekcije, krpeljni encefalitis).

U Referentnom centru Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i praćenje virusnih zoonoza pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo rutinski se provodi molekularna i serološka dijagnostika arbovirusnih infekcija (tablica 1). U suradnji s Veterinarskim fakultetom Sveučilišta u Zagrebu i Hrvatskim veterinarskim institutom, VNT je uveden u dijagnostiku flavivirusa (TBEV, WNV, USUV). Po potrebi, uzorci se šalju na potvrdno testiranje u OIE Referentni centar za West Nile virus, Istituto Zooprofilattico Sperimentale "G. Caporale", Teramo, Italija.

Tablica 1. Dijagnostičke metode za dokaz arbovirusa u NRL za arboviruse, HZJZ

	EIA (IgM/IgG)	IFA (IgM/IgG)	IgG aviditet	LIA (IgM/IgG)	RT-PCR
Virus krpeljnog encefalitisa (TBEV)					
Dengue virus (DENV)					
West Nile virus (WNV)					
Usutu virus					
Zika virus (ZIKV)					
Chikungunya virus (CHIKV)					
Flavivirus mosaic (TBEV, WNV, YFV, JEV)					
Arbovirus mosaic (ZIKV, CHIKV, DENV 1-4)					
Virus papataci groznice (SFSV, SFNV, SFCV, TOSV)					TOSV
recomLine Tropical fever (ZIKV, CHIKV, DENV)					
Tahyna virus					
Bhanja virus					

YFV-virus žute groznice; JEV-virus japanskog encefalitisa; SFSV-sicilijanski virus papataci groznice, SFNV-napuljski virus papataci groznice, SFCV-ciparski virus papataci groznice, TOSV-Toscana virus

IMMUNOLOGICAL MARKERS IN NEUROINVASIVE ARBOVIRAL INFECTIONS

Snježana Židovec Lepej¹, Ljubo Barbić², Dario Sabadi³, Ljiljana Perić³, Maja Ilić⁴, Irena Tabain⁴, Maja Bogdanić⁴, Ivana Grgić¹, Lana Gorenc¹, Vladimir Savić⁵, Tanja Potočnik-Hunjadi⁶, Vladimir Stevanović², Elizabeta Dvorski⁷, Tamara Butigan⁷, Gordana Kolaric-Sviben⁸, Tatjana Vilibić-Čavlek⁴

¹ *University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Croatia*

² *Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

³ *Clinical Hospital Center Osijek, Osijek, Croatia*

⁴ *Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

⁵ *Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia*

⁶ *Čakovec County Hospital, Čakovec, Croatia*

⁷ *General Hospital Varaždin, Varaždin, Croatia*

⁸ *General Hospital "Dr Tomislav Bardek", Koprivnica, Croatia*

e-mail: szidovec@gmail.com

Objectives: Literature data on the immunopathogenesis of neuroinvasive arboviral infections, particularly in the context of complex cytokine immune responses, are limited. The aim of this study was to compare cytokine expression patterns in the cerebrospinal fluid (CSF) and serum in human neuroinvasive arboviral infections caused by tick-borne encephalitis virus (TBEV), West Nile virus (WNV) and Toscana virus (TOSV).

Methods: Antiviral cytokine response in the serum and CSF was analysed by using a multiplex bead-based assay for simultaneous quantification of 13 human cytokines (LEGENDplex Human Th cytokine panel, BioLegend, USA) on FACS Canto II flow cytometer (Beckton Dickinson, USA). The panel included cytokines associated with innate and early pro-inflammatory immune responses (TNF- α , IL-6), Th1 type immune response (IL-2, IFN- γ), Th2 immune response (IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13), Th17 immune response (IL-17A, IL-17F, IL-21 and IL-22) and the key anti-inflammatory cytokine IL-10.

Results: Analysis of cytokine expression pattern in the CSF and serum of patients with neuroinvasive infection with TBEV (32 patients), WNV (68 patients) and TOSV (3 patients) revealed partially similar patterns. Significantly higher concentrations of IL-6 in the CSF vs. serum were found in both TBEV (median 780.88 pg/mL, IQR 130.81-3,077.66 vs. median 23.25 pg/mL, IQR 7.79-27.09, respectively; $p < 0.001$) and WNV (median 2,036.71 pg/mL, IQR 213.82-6,190.5 vs. median 24.48 pg/mL, IQR 11.93-49.81, respectively; $p < 0.001$) patient groups. Similarly, higher concentrations of IFN- γ in the CSF compared with serum have been shown in both TBEV (median 122.7 pg/mL, IQR 98.09-246.04 vs. 27.28 pg/mL, IQR 14.81-37.75; $p < 0.001$) and WNV patient groups (median 49.59 pg/mL, IQR 23.07-127.37 vs. 27.22 pg/mL, IQR 20.95-41.82; $p = 0.07$). Expression of IL-2, IL-4, TNF- α and Th1 17 cytokines (IL-17A, IL-17F, IL-21) was detected in the serum but not in the CSF (except one positive CSF sample for IL-17F and IL-4). Th1 cytokine IL-13 was detectable in both serum and CSF of WNV patients but only in the serum of TBEV patients. In contrast, IL-22 and IL-5 were detectable in both serum and CSF of TBEV patients

but only in the serum of WNV patients (except one positive CSF sample for IL-5). CSF samples of patients with Toscana neuroinvasive disease showed higher concentrations of IL-6, IFN- γ and IL-10 compared with corresponding serum samples.

Conclusions: The results of this study show increased concentrations of the key cytokines associated with innate and early acute phase responses (IL-6) and Th1 type immune responses (IFN- γ) in the CNS of patients with neuroinvasive arbovirus infections. In contrast, expression of the key T-cell growth factor IL-2, Th17 cytokines, a Th2 cytokine IL-4 and the proinflammatory cytokine TNF- α appear to be concentrated mainly in the periphery. These findings suggest a well-defined pattern of cytokine biology in neuroinvasive arboviral infections. Further studies on the possible association between cytokine expression patterns and clinical severity of WNV, TBEV and TOSV neuroinvasive infections as well as on the underlying mechanisms of cellular immunity warrant further investigations.

**DIJAGNOSTIKA SARS-COV-2:
ISKUSTVA REFERENTNOG CENTRA MINISTARSTVA ZDRAVSTVA ZA VIROLOŠKU DIJAGNOSTIKU
INFEKCIJA DIŠNOG SUSTAVA**

Irena Tabain¹, Željka Hruškar¹, Vladimir Stevanović², Ivana Ferenčak¹, Iva Fiolčić¹, Gordana Vojnović¹, Ljubo Barbić², Ljiljana Antolašić¹, Ljiljana Milašinčić¹, Diana Brlek-Gorski¹, Nataša Janev-Holcer¹, Vladimir Savić³, Goranka Petrović¹, Bernard Kaić¹, Tatjana Vilibić-Čavlek¹

¹ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

² Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

e-mail: irena.tabain@hzjz.hr

Sredinom prosinca 2020. godine zabilježeno je grupiranje bolesnika s atipičnom virusnom pneumonijom nepoznate etiologije za koje je utvrđeno da su uzrokovane SARS-CoV-2 virusom zoonotskog porijekla, a bolest je nazvana COVID-19. Uskoro je postalo jasno da infekcija neće ostati lokalizirana u Wuhanu, u Kini već da će se proširiti te su poduzeti koraci za uspostavljanje dijagnostike u laboratorijima u kojima se inače provodi detekcija virusa influence. Nužno je bilo da laboratorij posjeduje biozaštitni kabinet 2. kategorije. Uskoro je razvijeno nekoliko protokola koje je podijelila Svjetska zdravstvena organizacija kako bi olakšala i ubrzala uvođenje dijagnostike COVID-19. Tako je i Nacionalni centar za gripu, HZJZ-a također započeo s pripremanjima za uspostavljanje dijagnostike. Neposredno nakon izbijanja epidemije u Italiji, u Hrvatskoj je zabilježen prvi slučaj 25. veljače 2020. godine. Dijagnostički pristup HZJZ-a je slijedio preporuke SZO te je postavljena metoda Corman i sur. Od početka epidemije u Hrvatskoj, testirali smo više od 74 000 uzoraka na SARS-CoV-2, od čega je 4647 bilo pozitivnih. Dokaz prisutnosti virusa u uzorku molekularnim metodama (lančana reakcija polimeraze s reverznom transkripcijom, RT-PCR) još uvijek je metoda izbora za dokaz akutne infekcije.

Međutim, za procjenu proširenosti infekcije u populaciji jako je važno provesti serološka testiranja. Serologija je važna i kao dodatna metoda za potvrdu klinički jasnih slučajeva s negativnim RT-PCR nalazom na COVID-19 u osoba koje su bliski kontakti oboljelih. Napravljena je usporedba deset seroloških testova za dijagnostiku SARS-CoV-2. Korištena su pet 'point-of care' (POC) imunokromatografskih testova (ACRO, AMP, ENCODE, NG BIOTECH i WIZ BIOTECH), četiri imunoenzimska testa (EIA; DiaPro, Vircell; Euroimmun i NovaTec) te imunoenzimski test s fluorescentnom detekcijom (ELFA; Mini Vidas). Testirani su uzorci seruma bolesnika s COVID-19 infekcijom te asimptomatskih osoba. EIA testovi su pokazali višu osjetljivost detekcije IgM/IgA protutijela u usporedbi s POC testovima, dok je osjetljivost detekcije IgG protutijela bila podjednaka u POC i EIA testovima.

Budući da je za validaciju novih seroloških testova za detekciju protutijela na SARS-CoV-2 bilo preporučeno inicijalno reaktivne rezultate potvrditi testom neutralizacije virusa (VNT) koji je još uvijek "zlatni standard" za potvrdu seroloških testova bilo je potrebno izolirati SARS-CoV-2. Virus je uzgojen u staničnoj kulturi na Vero E6 stanicama iz nazofaringealnog obriska COVID-19 bolesnika u BSL-3

uvjetima (biozaštitni kabinet 3. kategorije). Maksimalni citopatski učinak bio je vidljiv 4. dan nakon inokulacije i prisutnost virusa potvrđena je RT-PCR-om. Usporedili smo i rezultate VNT s rezultatima surogat VNT testa (GENSCRIPT SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization ELISA) koji je pokazao znatno nižu osjetljivost u uzorcima s niskim titrom neutralizacijskih protutijela detektiranih klasičnim VNT (8 i 16).

Dodatno smo analizirali prisutnost SARS-CoV-2 u okolini COVID-19 bolesnika kako bismo procijenili obim prisutnosti virusa u okolišu oboljelih. Od testiranih 41 uzoraka, nađeno je 3 (7,3%) pozitivnih okolišnih uzoraka (mobitel, upravljač igraće konzole, prozorska kvaka).

SUZBIJANJE I SPREČAVANJE EPIDEMIJE COVID-19 U POPULACIJI OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Branko Kolarić, Tanja Ćorić

Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar", Zagreb, Hrvatska

e-mail: branko.kolaric@stampar.hr

Kronološka dob najznačajniji je prediktor teže kliničke slike i smrtnog ishoda u oboljelih od COVID-19, stoga su osobe starije od 65 godina jedna od vulnerabilnih skupina stanovništva. Kronološka dob je i jedan od nepromjenjivih čimbenika rizika za nastanak kroničnih bolesti koje su također značajan prediktor za razvoj komplikacija i smrtnog ishoda COVID-19. Starija osoba uz svoju dob vrlo često ima i pridružene kronične bolesti kao što su kardiovaskularne, maligne i metaboličke. Kronološka dob nije istovjetna s biološkom dobi koja može biti puno manja od broja godina starije osobe. Aktivno i zdravo starenje očuvat će funkcionalnu sposobnost starije osobe (pokretnost i samostalnost) a time i mogućnost uspješnijeg savladavanja akutnih infekcija (COVID-19). Kronološka dob ne smije biti granica za dostupnost i kvalitetu zdravstvene i socijalne zaštite, a posebno za liječenje COVID-19 bolesti. Ageism je stigma i diskriminacija na temelju kronološke dobi koji dovodi do socijalne isključenosti i otuđenosti s posljedicom smanjenja kognitivnih sposobnosti te razvojem mentalnih poremećaja (depresije).

U Republici Hrvatskoj prema procjeni stanovništva sredinom 2019. godine bilo je 20,8% (844.867), a u Gradu Zagrebu 19,3% (156.053) osoba starijih od 65 godina. U institucijskoj skrbi u Republici Hrvatskoj smješteno je oko 22.000, a u Gradu Zagrebu oko 5.600 starijih osoba. Posebno su ugrožene osobe u domovima za starije jer žive u kolektivu koji omogućava naglo i brzo širenje infekcije što utječe na lošiju prognozu nego što imaju osobe iste dobi i komorbiditeta, a žive izvan institucija. Stoga su Svjetska zdravstvena organizacija i Europski centar za kontrolu bolesti do sada objavili niz preporuka u vezi zaštite zdravlja starijih osoba od infekcije SARS-CoV-2 virusom. Najvažniji su "Preventing and managing COVID-19 across long-term care services" i Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA. Ministarstvo rada, mirovinskog osiguranja, obitelji i socijalne politike je osnovalo Povjerenstvo za sprječavanje i suzbijanje epidemije COVID-19 nad starijim osobama i osobama iz drugih ranjivih skupina s ciljem primjene i pravilne provedbe navedenih preporuka i mjera.

Referentni centar MZ za zaštitu zdravlja starijih osoba Službe za javnozdravstvenu gerontologiju NZJZ "Dr Andrija Štampar" nositelj je izrade Uputa za sprječavanje i suzbijanje epidemije za pružatelje socijalnih usluga u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo i Ministarstvom rada, mirovinskog osiguranja, obitelji i socijalne politike koje se primjenjuju u svim ustanovama socijalne skrbi. U svim županijama provodi se pojačana kontrola provođenja uputa putem posebnih timova socijalne zaštite uz koordinaciju s epidemiološkom službom. Potrebna je stalna komunikacija s lokalnim stožerima civilne zaštite i uredima za socijalnu zaštitu radi što bržeg reagiranja u slučaju pojave epidemije u domovima za starije te osiguravanju provođenja svih potrebnih epidemioloških

mjera. Posebno se to odnosi u slučaju izolacije i samoizolacije većeg broja djelatnika te potrebe izmještanja asimptomatskih korisnika izvan domova. Posebnu pažnju treba posvetiti mentalnom

zdravlju korisnika, a posebno mentalnom zdravlju zaposlenika zbog dugotrajne izloženosti velikim fizičkim i psihičkim naporima, te sindromu izgaranja na poslu.

U Gradu Zagrebu u 11 decentraliziranih domova smješteno je oko 3.800, a u privatnim domovima oko 1.800 korisnika. Primjena preventivnih epidemioloških mjera u decentraliziranim domovima za starije započela je prije pojave prvog slučaja u RH kako bi se uspostavio protokol postupanja u slučaju pojave infekcije. Referentni centar organizirao je edukaciju medicinskih sestara svih domova na području Grada Zagreba o načinu uzimanja brisa, transporta i pravilnog korištenja osobne zaštite te potreban broj podloga i briseva. Ukupno je educirano 150 medicinskih sestara. Zaposlenicima domova osigurana je 7/24 dostupnost liječnika putem pripravnog telefona i posebne mail adrese što je omogućilo promptno reagiranje na prvu pojavu infekcije kod djelatnika ili korisnika. Posebno se to pokazalo važno kod pojave oboljelih korisnika te omogućilo hitnu hospitalizaciju i izmještanje oboljelih izvan doma.

Na području Grada Zagreba infekcija COVID-19 zabilježena je u devet domova za starije osobe. Ukupno je oboljelo 33 korisnika, od toga 2 u decentraliziranim i 31 u privatnim domovima. Ukupno oboljelih djelatnika bilo je 27, od toga 12 zdravstvenih i 15 nezdravstvenih. Svi oboljeli korisnici su hospitalizirani i izliječeni bez težih posljedica (1 umrla osoba), nije bilo širenja infekcije među korisnicima u samoizolaciji niti među korisnicima smještenim u ostalim dijelovima ustanove.

Tijekom ove epidemije pokazala se izuzetno važna koordinirana suradnja zdravstvenog i socijalnog sustava u cilju promptnog reagiranja i provođenja svih potrebnih mjera za zaštitu od pojave infekcije i liječenja od COVID-19 korisnika u domovima.

Provođenje svim preporučenih mjera za sprječavanje i suzbijanje epidemije COVID-19 uz cijepljenjem protiv gripe te pravodobnim informiranjem i educiranjem korisnika domova i zaposlenika biti ćemo uspješniji u savladavanju pandemije COVID-19.

JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ PRAĆENJA FLAVIVIRUSNIH INFEKCIJA U ŽIVOTINJA

Ljubo Barbić¹, Vladimir Stevanović¹, Vladimir Savić², Iva Benvin¹, Tatjana Vilibić Čavlek^{3,4}, Josip Madić^{1,5}

¹ Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet, Zagreb, Hrvatska

² Hrvatski veterinarski institut, Centar za peradarstvo, Zagreb, Hrvatska

³ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

⁴ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁵ Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb, Hrvatska

e-mail: ljubo.barbic@vef.hr

Zoonoze, bolesti koje se prirodno prenose sa životinja na ljude, oduvijek su bile zajedničko područje rada veterinarima i liječnicima. Kroz blisku suradnju mnoge su odavno poznate zoonoze uspješno stavljene pod nadzor ili čak i potpuno iskorijenjene na pojedinim područjima. S druge strane, posljednjih desetljeća suočeni smo s novim izazovima kroz jasno naglašen trend pojave sve većeg broja emergentnih bolesti čiji nadzor je nemoguć bez interdisciplinarnе suradnje u skladu s pristupom Jedno zdravlje. Analizirajući pojavu tih sve učestalijih emergentnih bolesti, jasno se ističe da su one u najvećem postotku zoonoze, te da među njima poseban značaj imaju one prenosive vektorima. Ovo je lako objašnjivo globalizacijom prometa ljudi, životinja, roba i usluga, uz istovremene klimatske promjene koje omogućavaju širenje staništa različitih vektora zaraznih bolesti kao i unošenje novih vektorskih vrsta na nova područja. Možda i najbolji primjer ovakvih trendova su flavivirusne infekcije čijem širenju svjedočimo posljednjih godina na globalnoj razini, ali i na području Republike Hrvatske.

Na području naše domovine samo u posljednjem desetljeću svjedočili smo autohtonoj dengue groznici, prvim slučajevima bolesti Zapadnog Nila i Usutu virusne infekcije u ljudi koje su danas udomaćene, kao i povremenim re-emergencijama krpļjenog encefalitisa, dijelom uvjetovano alimentarnim infekcijama mlijekom i mliječnim proizvodima. Uz opisano, importirani slučaj Zika virusne infekcije, dovoljno naglašava nužnost sustavnog nadzora zaraznih bolesti uzrokovanih flavivirusima radi očuvanja javnog zdravstva.

Nadzor i preventivno djelovanje na suzbijanju ovakvih bolesti može se provoditi bilježenjem oboljenja ljudi i posljedičnim provođenjem epidemioloških mjera. Problem ovakvoga sustava je kasno djelovanje, u trenutku kada je već narušeno zdravlje i ugroženi ljudski životi. Za razliku od toga, provođenje nadzora flavivirusnih infekcija u životinja omogućava nam preventivno usmjereno djelovanje otkrivanjem područja virusne aktivnosti prije oboljenja ljudi. Na ovaj način usmjeravajući protuepidemijske mjere na područja s dokazanim izvorima infekcije, umanjujemo vjerojatnost infekcije i oboljenja ljudi.

Primjeri koji podupiru ovakvo djelovanje su zasigurno dokaz prisustva i aktivnosti virusa Zapadnog Nila kroz program nadzora infekcija konja dvije godine prije prvog oboljenja u ljudi zabilježenoga 2012. godine. Upravo provedba ovog programa bila je osnova za predviđanje područja i razdoblja pojave prvih oboljenja ljudi što je omogućilo pravovremeno prepoznavanje i suzbijanje ove bolesti. Kasnijim unaprjeđenjem ovog sustava nadzora kroz praćenje infekcija divljih ptica i peradi te povremeno praćenjem prisustva uzročnika u vektorima, zasigurno je spriječen znatan broj infekcija i oboljenja ljudi.

Nadzorom flavivirusnih infekcija u konja također je 2011. godine, dvije godine prije prvih oboljenja ljudi, potvrđeno prisustvo Usutu virusa, još jednog emergentnog flavirusa, u središnjoj Hrvatskoj. Njegovo prisustvo dalje se pratilo i kroz infekcije ptica što je omogućilo i molekularnu tipizaciju te zahvaljujući tome dodatne epidemiološke spoznaje. Uz navedeno praćenjem infekcija koza, konja i pasa određivala su se rizična područja za infekciju virusom krpeljnog encefalitisa. Uspostava i provedba dijagnostike ovih infekcija u životinja omogućila je i dokaz alimentarne infekcije mlijekom i mliječnim proizvodima koza kao dodatni doprinos razumijevanju epidemiologije ove bolesti s mogućim teškim posljedicama.

Svi navedeni uspjesi i doprinosi javnom zdravstvu ostvareni kroz praćenje flavivirusnih infekcija u životinja ostvareni su kroz blisku interdisciplinarnu suradnju koja je potvrđeno najbolji put za suočavanje s izazovima emergentnih bolesti. S druge strane zasigurno zabrinjava što usprkos jasnim trendovima u pojavljivanju emergentnih bolesti te objektivnim uspjesima ovakvog praćenja infekcija u životinja, nije dovoljno razvijena svijest o potrebi stalnih i dugoročnih programa nadzora nego se opseg i izvedba programa učestalo mijenja temeljem političkih, a ne stručnih odluka. Neovisno o tome, uspostavljenom bliskom stručnom i znanstvenom suradnjom, u okviru objektivnih mogućnosti, ovakvi programi se nastavljaju što i dalje rezultira novim spoznajama koje su temelj za nadzor i suzbijanje emergentnih flavivirusnih infekcija. Ovakva suradnja u praćenju flavivirusnih infekcija najbolja je potvrda uspješnih rezultata zajedničkog rada, u skladu s pristupom Jedno zdravlje, u očuvanju zdravlja ljudi i životinja od ovih, ali i mnogih drugih sadašnjih i budućih emergentnih zoonoza.

PLAN NADZORA I SUZBIJANJA INVAZIVNE VEKTORSKE VRSTE KOMARACA *Aedes albopictus* U EUROPI - KAKO POBOLJŠATI MJERE U HRVATSKOJ

Ana Klobučar

Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar", Zagreb, Hrvatska

e-mail: ana.klobucar@stampar.hr

Tigrasti komarac, *Aedes albopictus* invazivna je vrsta koja kontinuirano i vrlo uspješno povećava areal rasprostranjenosti, kako na području Europe, tako i Hrvatske. Udomaćivanju vrste značajno pridonosi trgovina na globalnoj razini, sve veći broj putovanja te klimatske promjene. Tigrasti komarac štetno utječe na okoliš te donosi ekonomske štete. Sve veća prisutnost vrste u Europi uz sve veći broj putnika povratnika iz endemskih područja epidemija denge, chikungunya i Zika virusne infekcije povećava rizik od pojave ovih bolesti na Europskom području. Od 2007. godine kada je u Europi zabilježena prva epidemija uzrokovana chikungunya virusom (Italija), do danas je sve češća pojava većih i manjih epidemija uzrokovanih virusima chikungunya i dengue, a 2019. godine prvi put je u Europi zabilježena autohtona pojava Zika virusne infekcije (Francuska). Osim što *Ae. albopictus* ima vektorski potencijal za prijenos različitih uzročnika bolesti, značajan je kao ozbiljan molestator (napasnik). Stoga se kroz djelatnost različitih institucija i niz aktivnosti na području Europe (i Hrvatske) ulažu značajni napor s ciljem ublažavanja posljedica udomaćivanja vrste *Ae. albopictus*.

U okviru provedbe grčko-talijanskog projekta pod naslovom "LIFE CONOPS - Development & demonstration of management plans against - the climate change enhanced - invasive mosquitoes in S. Europe" europski stručnjaci izradili su plan upravljanja - nadzora i suzbijanja invazivne vrste komaraca *Ae. albopictus* na području Europe. Plan je oblikovan kao sveobuhvatan, praktičan i tehnički priručnik za pomoć sudionicima u organiziranim aktivnostima nadzora i suzbijanja tigrastog komarca te je objavljen kao znanstveni rad¹. Rad donosi detaljno razrađen plan za situaciju kada je vrsta *Ae. albopictus* udomaćena na određenom području, a uključuje nekoliko aktivnosti koje se mogu mijenjati prema dostupnim lokalnim resursima, procjeni troškova te prema procjeni koristi. Aktivnosti primarnih komponenti plana su: procjena javnozdravstvenog utjecaja komaraca, praćenje i nadzor (monitoring) komaraca ovipozijskim klopama, standardne mjere suzbijanja (kontrola) komaraca na javnim i privatnim površinama, sudjelovanje zajednice, mjere suzbijanja od vrata do vrata na privatnim posjedima (dvorištima), žurne mjere suzbijanja kao odgovor na prijave unesenih slučajeva oboljenja čiji su uzročnici dengue, chikungunya ili Zika virus, kontrola učinkovitosti suzbijanja i sprječavanje rezistencije na insekticide.

Od prvog nalaza tigrastog komarca u Hrvatskoj do danas javnozdravstveni djelatnici i tvrtke uključene u provedbu mjera dezinfekcije komaraca iz godine u godinu ulažu sve veće napore u različitim aktivnostima nadzora (monitoringa) vrste, u edukaciji građana i provedbi mjera dezinfekcije. Navedeni plan može poslužiti kao izvrstan vodič za poboljšanje provedbe aktivnosti i mjera koje su zastupljene u našim programima suzbijanja komaraca, odnosno kao vodič za uvođenje aktivnosti koje nisu uključene u programe.

THE IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL MONITORING OF INVASIVE MOSQUITO SPECIES IN CROATIA WITH A FOCUS ON LEGISLATION - WHAT'S NEXT?

Nataša Janev Holcer^{1,2}, Pavle Jeličić¹

¹ *Croatian Institute for Public Health, Zagreb, Croatia*

² *Faculty of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia*

e-mail: natasa.janev@hzjz.hr

To protect the population from infectious diseases constant implementation of monitoring and risk assessment of the impact of vectors and vector-borne diseases on health is needed, and that will require the collection of data through monitoring programs related to the vectors.

Based on the Croatian Institute of Public Health initiative in period from 2016 until 2019 the implementation of national monitoring of invasive mosquito species in Croatia, through the network of county public health institutes. Determination of mosquitoes was conducted in Zagreb, Pula, Split, Rijeka and Osijek. Collected data on mosquitoes distribution will be used for creation of distribution maps, national database and vector surveillance and risk assessment of the disease.

Conducted national monitoring confirmed the presence of the Asian tiger mosquito *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) in all counties. Also, during the monitoring through oviposition traps the eggs of another invasive mosquito species *Aedes (Finlaya) japonicus japonicus* (Theobald) were sampled in most of the counties.

Excessive number of mosquitoes, enabled by favoring life conditions and increased migrations and merchandise transport can become a problem for human health and it is necessary to educate the public about importance and ways of suppressing breeding of mosquitoes and their expansion.

According to the Amendments of the National Program of Measures to control pathogens, harmful arthropods (*Arthropoda*) and harmful rodents whose planned, organized and systematic control using disinfection, disinsection and deratization is of public health importance for the Republic of Croatia there are legally required monitoring of the vector at the local and national level.

ZOONOTSKI POTENCIJAL, MONITORING I MJERE KONTROLE SITNIH GLODAVACA U ŠUMAMA HRVATSKE

Marko Vucelja¹, Linda Bjedov¹, Marko Boljfetić¹, Josip Margaletić¹, Josipa Habuš², Zrinka Štritof², Nenad Turk², Lidija Cvetko Krajinović³, Ivan Christian Kurolt³, Petra Svoboda³, Alemka Markotić³

¹ Sveučilište u Zagrebu Šumarski fakultet, Zagreb, Hrvatska

² Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

e-mail: marko.vucelja@sumfak.unizg.hr

Prekrivajući gotovo polovinu (49,3%) kopnene površine Hrvatske, šume i šumska zemljišta dobra su od državnog interesa u kojima se, već više od dva i pol stoljeća, sustavno i organizirano gospodari prema načelima održivoga razvoja. Iako su nužna i sastavna biološka komponenta različitih šumskih zajednica u Hrvatskoj, od nizinskih do planinskih, glodavci (red Rodentia, Bowditch 1821), tijekom godina njihove masovne pojave (svake 3 - 4 god.) značajno otežavaju prirodnu obnovu šuma, oštećujući (i do 90%) sjeme, korijen te koru pomlatka gospodarski važnih vrsta drveća, osobito hrasta lužnjaka (*Quercus robur* L.) i poljskog jasena (*Fraxinus angustifolia* Vahl.). Miševi i voluharice najznačajniji su predstavnici sitnih glodavaca (masa adulta 2- 120 g), koji u državnim šumama Hrvatske uzrokuju štete na približno 4 000 (0 - 7 500) hektara godišnje, a trend porasta vidljiv je tijekom posljednja dva desetljeća. Kretanje gustoće populacije glodavaca teško je predvidivo i fluktuiraju unutar jedne, ali i tijekom više godina te je rezultat ovisnosti i uzajamnog djelovanja brojnih faktora poput; fiziologije, odnosa spolova, socijalnih odnosa, unutarvrstne kompeticije, genetičke predispozicije, bolesti i stupnja mortaliteta, klimatskih i stanišnih uvjeta, količine svjetla, dužine trajanja poplava, visine podzemnih voda, prisutnosti korovske vegetacije, plodonošenja drvenastih vrsta, načina gospodarenja šumama, prisutnosti drvnih ostataka, prisutnosti predatorskih vrsta itd. Nastanak šteta također je varijabilan i ovisan od gustoće njihovih populacija, ali i od brojnih drugih čimbenika poput raspoloživih izvora hrane, način gospodarenja šumom, uzgojnih i zaštitarskih zahvata, modifikacije staništa, prisutnosti prirodnih neprijatelja glodavaca i dr. Od početka 80-tih godina prošlog stoljeća model monitoringa glodavaca u državnim šumama Hrvatske bazira se na evidentiranju površina (ha) na kojima su uočene štete od glodavaca te procjeni intenziteta napada (%), a 2017. god. unaprijeđen je prema načelima integrirane zaštite od štetnika¹ te sada dodatno uključuje utvrđivanje relativne brojnosti poduzimanjem proljetnih i jesenskih izlova glodavaca, determinaciju ulovljenih jedinki, utvrđivanje udjela biljaka oštećene kore i korijena te udjela oštećenog sjemena u šumskim zajednicama u fazi obnove, u kojima postoji realno povećana opasnost od masovne pojave glodavaca. Za potrebe unosa, pregleda i analize rezultata monitoringa glodavaca u državnim šumama Hrvatske, izrađena je digitalna baza podataka na Internet portalu Hrvatskog šumarskog instituta Štetnici.hr (<https://stetnici.sumins.hr/>). Zaštita od glodavaca u šumama

¹ načelima integrirane zaštite podrazumjevaju; (1) identifikaciju štetnog organizma, (2) utvrđivanje i praćenje njegove brojnosti, (3) poznavanje kritične brojnosti pri kojoj organizam uzrokuje znatne štete, (4) odabir adekvatne metode zaštite uz poduzimanje primarno preventivnih, i tek tada po potrebi (5) poduzimanje represivnih mjera zaštite

Hrvatske tijekom posljednjih 40-tak godina uključuje dominantno primjenu kumulativnih rodenticida; antikoagulanta 1. i 2. generacije (aktiv. tvar klorfacinon, difetialon, bromadiolon, difenakum, koncentracije 0.005 – 0.01%) te akutnog rodenticida cinkfosfida, uz povremene lokalne pokušaje mehaničkog suzbijanja (klopke, deratizacijsko ljepilo, iskapanje kanala). S obzirom da prosječni godišnji utrošak rodenticida tijekom posljednjih 20 godina u šumama Hrvatske iznosi približno 11 tona, postoji želja, potreba i višegodišnje nastojanje pronalaska ekološki i ekonomski prihvatljivog sustava zaštite od glodavaca. Izvjesno je kako navedeni sustav, da bi bio učinkovit, trebati će značiti istovremenu primjenu širokog spektra zaštitarskih metoda poput kultivacije i modifikacija staništa, sadnje brzorastućih vrsta drveća, odabir prikladne vrste drveća, genotipa i porijekla sadnica, održavanje biološke raznolikosti sastojina, orezivanje mladih izbojaka pionirskih vrsta listača u jesen i zimu, odabir optimalnog vremena za sadnju, uklanjanje ostataka sječe, mehaničku pripremu staništa, odabir odgovarajućih metoda sječe, primjenu agrotehničkih metoda, primjenu različitih tipova štitičnika u zaštiti mladih biljaka, podupiranje i zaštitu prirodnih predatora glodavaca, postavljanje prečki za sjedenje pticama grabljivicama, primjenu atraktanata za prirodne predatore glodavaca (npr. divlju svinju, lisicu, čaglja, kune), korištenje fizičkih barijera, primjenu živolovki za višekratan ulov glodavaca, primjenu repelenata (audio-taktilnih, mirisnih, okusnih), održavanje ispaše divljači i domaćih životinja, gnojidbu i sl. Osim što su štetnici na šumskom sjemenskom i biljnome materijalu, glodavci također sudjeluju direktno ili indirektno u transmisiji više od 30 različitih bolesti, tj. potencijalni su rezervoari i/ili vektori brojnih patogena (bakterija, virusa, rikecija, gljivica, protozoa, parazita) uzročnika zoonoza (bolesti zajedničkih ljudima i životinjama), od kojih u Hrvatskoj godišnje obolijeva više stotina ljudi. Zaraza kod čovjeka može biti posljedica direktnog kontakta sa živim ili uginulim inficiranim glodavcem (sekreti, ekskreti, ugriz) ili posredstvom ektoparazita (buha, uši, krpelja, grinja) koji su hranili na zaraženom glodavcu. U različitim šumskim zajednicama Hrvatske utvrđeno je kliconoštvo glodavaca hantavirusima (Puumala, Dobrava, Seewis, Saarema, Tula), različitim serološkim skupinama leptospira (*Australis*, *Sejroe*, *Grippotyphosa*, *Icterohaemorrhagiae*, *Pomona*, *Tarassovi*, *Hardjo*, *Saxkoebing*, *Batavie*), virusom krpeljnog meningoencefalitisa, različitim bakterijama roda *Borrelia* (*B. interrogans*, *B. afzelii*, *B. miyamotoi*) te sa patogenima poput *Bartonella* spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Francisella tularensis* i dr. Zoonotski potencijal glodavaca u šumama Hrvatske razvidan je iz izdvojenih primjera utvrđenih prevalencija hantavirusa Puumala u gotovo 80% jedinki populacije riđe voluharice (*Myodes glareolus* Schreb. 1780) u okolici Zagreba (Medvednica) ili pak gotovo 50% inficiranih žutogrih šumskih miševa (*Apodemus flavicollis* Melch. 1834) uzročnicima leptospiroze (*Leptospira* spp.) u šumi Žutica nedaleko Grada Ivanić-Grada, a dodatno zabrinjavaju i istovremene dvojne ili čak mnogostrukie infekcije glodavaca sa više (2 – 4) različitih patogena utvrđene na više lokacija u Hrvatskoj. Visoki postotoci prevalencija uzročnicima lajmske borelije (37%), hemoragijske vrućice s bubrežnim sindromom (16%) te krpeljnog meningoencefalitisa (4%) utvrđenog svojevremeno među populacijom šumarskih djelatnika, kao primjera ugrožene skupine, ukazuju na potrebu i mogućnost unapređenja sustava preventivne zaštite od zoonoza u Hrvatskoj. Multidisciplinarni pristup te još intenzivnije umrežavanje i bliskija suradnja stručnjaka iz područja šumarstva, veterine, medicine i javnoga zdravstva, jedina otvara mogućnost pravovremenog informiranja javnosti, odnosno prevencije pojave i širenja bolesti.

CIJEPLJENJE PROTIV EMERGENTNIH I RE-EMERGENTNIH ZOONOZA

Bernard Kaić, Vesna Višekruna-Vučina, Vedrana Marić, Maja Ilić, Iva Pem-Novosel

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvaska

e-mail: bernard.kaic@hziz.hr

Već su desetljećima u primjeni u humanoj medicini cjepiva protiv nekih zoonoza poput bjesnoće, tetanusa, krpeljnog meningoencefalitisa, žute groznice i japanskog encefalitisa.

Cjepivo protiv Lyme borelioze je prije dvadeset godina bilo u upotrebi, ali je povučeno iz upotrebe zbog percepcije neprihvatljivog odnosa koristi i rizika.

Zadnjih godina postala su dostupna cjepiva protiv ebole, malarije (koje je zanimljivo prikazati iako cjepivo nije protiv zoonotske malarije) i dengue groznice, o kojima će biti nešto više riječi ovdje. Također, osvrnut ćemo se na predpandemijsko cjepivo protiv gripe, s obzirom da je temeljeno na postojećim virusima ptičje gripe i očekuje se da, kao i u ranijim pandemijama gripe, pandemijski virus bude u većoj mjeri porijeklom od ptičjeg virusa gripe.

Cjepivo protiv ebole: Za sada jedino dostupno cjepivo protiv ebole je terenski testirano tijekom epidemije ebole u Liberiji, Sierra Leone i Gvineji 2015. i 2016. godine. U tim ispitivanjima cjepivo se pokazalo vrlo djelotvorno u sprečavanju ebole kako u preekspozicijskoj, tako i u postekspozicijskoj primjeni. Iako ni jedna cijepljena osoba nije oboljela od ebole, zbog dizajna studije nije se mogla procijeniti djelotvornost, a oko 50% cijepljenih je razvilo blage do umjerene nuspojave – glavobolju, umor i mijalgije. Prema dizajnu, to je živo, atenuirano, rekombinantno cjepivo temeljeno na virusu vezikularnog stomatitisa koji je genetski modificiran na način da na površini prikazuje površinski glikoprotein Zaire Ebola virusa (zato se označava rVSV-ZEBOV ili VSV-EBOV). Cjepivo se, iako još nije prošlo formalni postupak registracije, prvi put koristilo u protuepidemijske svrhe u svibnju i lipnju 2018. godine u epidemiji ebole u Kongu, po sistemu prstenastog cijepljenja, tj. za cijepljenje primarnih kontakata oboljelih, kontakata primarnih kontakata, zdravstvenih djelatnika i terenskih ekipa koje rade na suzbijanju epidemije. Također, u najnovijoj epidemiji ebole u Kongu, koja je počela u kolovozu 2018. godine, koristi se cjepivo za prstenasto cijepljenje kontakata. Još je nekoliko kandidata za cjepivo u različitim fazama pretkliničkih i kliničkih ispitivanja.

Cjepivo protiv malarije: Prvo cjepivo protiv malarije je registrirano 2015. godine, a djeluje na *P. falciparum* malariju (koja nije zoonoza). Po dizajnu, cjepivo se sastoji od neinfektivnih čestica (virus-like particles) koje sadrže protein cirkumsporozoita *P. falciparum*, vezan na HBsAg i adjuvantiran. Protein sporozoita i HBsAg su uzgojeni na kvasnicama genskom rekombinacijom. Europska agencija za lijekove je registrirala cjepivo za primjenu izvan Europske unije, u visokoendemskim zemljama, u djece u dobi od 6 tjedana do 17 mjeseci. Djelotvornost cjepiva je relativno niska (u dojenčadi koja započinju cijepljenje između 6 i 12 tjedana života, djelotvornost u sprečavanju malarije tijekom 12 mjeseci praćenja je oko 30%, a djelotvornost u djece koja započinju cijepljenje u dobi od 5-17 mjeseci tijekom 12 mjeseci praćenja je oko 50%) i progresivno se smanjuje tijekom prve tri godine nakon cijepljenja.

Zbog niske djelotvornosti u najranijoj dobi, Svjetska zdravstvena organizacija ne preporučuje primjenu ovog cjepiva prije petog mjeseca starosti i zahtijeva opsežna dodatna ispitivanja u Gani, Keniji i Malaviju prije davanja preporuke o masovnoj primjeni. Reaktogenost cjepiva je na razini reaktogenosti uobičajenih cjepiva koja se primjenjuju u dječjoj dobi. Cjepivo se ne preporučuje osobama neendemskih zemalja za putovanje u endemske zemlje. Brojni drugi kandidati za cjepivo protiv malarije su u raznim kliničkim stadijima ispitivanja.

Cjepivo protiv dengue groznice: Cjepivo protiv dengue groznice je prvo registrirano u Meksiku koncem 2015. godine, a kasnije u još dvadesetak zemalja. Po dizajnu, radi se o četverovalentnom živom, atenuiranom cjepivu koje se bazira na cjepnom virusu žute groznice, 17D, koji je genetski modificiran na način da na površini prikazuje premembranozni protein (prM) i protein omotača (E protein) dengue virusa. Cjepivo je u širokoj upotrebi od 2016. godine u Brazilu i Filipinima. Cijepljenje ne izaziva jednak imunološki odgovor na sva četiri tipa dengue virusa. U kliničkim ispitivanjima cjepivo je pokazalo umjerenu djelotvornost u sprečavanju dengue bolesti kod djece (oko 55%) te nešto višu u sprečavanju hemoragičnih oblika bolesti (oko 80%). Međutim, već u kliničkim istraživanjima postojala je bojazan da će cijepljenje u pojedinih seronegativnih pojedinaca, zbog serokonverzije na pojedine tipove virusa uz izostanak serokonverzije na druge tipove virusa i gubitak protutijela, izazvati pri kasnijoj prirodnoj infekciji efekt pojačanja bolesti uzrokovane protutijelima (antibody-dependent enhancement) čime se inače tumači razvoj teških oblika bolesti kod reinfekcije u prirodnim uvjetima. Klinička ispitivanja nisu pružila potvrdu za tu bojazan te je cjepivo uz umjerenu djelotvornost registrirano u dvadesetak zemalja. Tijekom 2017. godine, nakon uvođenja masovnog cijepljenja djece se u Filipinima, uočeno je da se kod mlađe cijepljene djece povećava rizik od hospitalizacije zbog teških oblika dengue groznice i program cijepljenja protiv dengue groznice je privremeno zaustavljen u Filipinima. Detaljnim analiziranjem dostupnih podataka uočilo se da je rizik od teških oblika bolesti povećan kod osoba koje su u vrijeme cijepljenja bile seronegativne, tj. nisu ranije bile inficirane niti jednim tipom dengue virusa, dok kod osoba koje su prije cijepljenja bile inficirane nekim od četiri tipa dengue virusa, nema povećanog rizika od teških oblika bolesti tijekom praćenja. Posljedično, Svjetska zdravstvena organizacija je preporučila screening – serološko testiranje na prethodnu dengue infekciju prije cijepljenja i cijepljenje samo seropozitivnih osoba, što značajno otežava rutinsku primjenu cjepiva. Cjepivo se ne preporučuje osobama neendemskih zemalja za putovanje u endemske zemlje.

Predpandemijsko cjepivo protiv gripe: U Europi i drugdje u svijetu je registrirano nekoliko predpandemijskih cjepiva protiv gripe, koja se po dizajnu mogu podijeliti na podjedinčna ili fragmentirana adjuvantirana cjepiva, mrtva cjelovirusna cjepiva i živa atenuirana cjepiva. Zajednička im je osobina što su monovalentna (za razliku od sezonskih cjepiva protiv gripe) i što su proizvedena na temelju virusa gripe A/H5N1. Nije poznato koji će podtip virusa gripe razviti pandemijski pandemijski potencijal. U vrijeme razvoja predpandemijskih cjepiva A/H5N1 je bio najizgledniji kandidat, tj. kao najveća prijetnja, a zadnjih godina to je bio virus A/H7N9 koji je od svih zoonotskih virusa gripe izazivao najviše bolesti kod ljudi u Kini. Registriranje predpandemijskih cjepiva na temelju studija imunogenosti i reaktogenosti virusa ptičje gripe A/H5N1 služi potvrdi prihvatljivog imunogenog i sigurnosnog profila zadanog dizajna cjepiva s idejom da se pri identificiranju pandemijskog virusa samo zamijeni antigen uz jednak proces proizvodnje za predpandemijsko cjepivo, čime se ubrzava registracija i dostupnost cjepiva u predstojećoj pandemiji.

SAŽECI KRATKIH PRIOPĆENJA

PERIKARDITIS U BOLESNICE S KOINFEKCIJOM UZROKOVANOM BAKTERIJAMA ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM I BORRELIA BURGdorFERI - PRIKAZ SLUČAJA

Samira Knežević¹, Irena Slavuljica^{1,3}, Lari Gorup¹, Anamarija Flego Bojić²

¹Klinika za infektivne bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

³Katedra za zarazne bolesti, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

e-mail: samira.knezevic.rijeka@gmail.com

Lajmska borelijoza i krpeljni meningoencefalitis (KME) su najčešće bolesti prenosive krpeljima u Republici Hrvatskoj. Isti vektor, krpelj roda *Ixodes ricinus*, odgovoran je i za prijenos humane granulocitne anaplazmoze (HGA) koja se u našoj zemlji rijetko dokazuje, a prvi slučajevi potvrđeni su u Koprivničko-križevačkoj županiji 1998. godine. HGA se najčešće klinički prezentira vrućicom s leukopenijom, trombocitopenijom, povišenim aminotransferazama i CRP-om, a potvrđuje se serološki pri čemu se povremeno dokaže koinfekcija s virusom KME i/ili *Borrelia burgdorferi*.

Prikazujemo slučaj 44-godišnje bolesnice koja je ambulantno liječena u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka zbog vrućice s bicitopenijom (leukopenija, trombocitopenija) i akutnog perikarditisa. Serološkom obradom dokazana je akutna koinfekcija uzrokovana bakterijama *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi*.

Liječenje je provedeno doksiciklinom i nesteroidnim antireumaticima čime je postignut povoljan klinički odgovor.

HEPATITIS E VIRUS U ROMSKOJ POPULACIJI NA PODRUČJU EUROPE

Lucija Bajkovec¹, Anna Mrzljak^{1,2}, Tatjana Vilibić-Čavlek^{2,3}

¹Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur,

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Republika Hrvatska

e-mail: lucija.b.44@gmail.com

Infekcija virusom hepatitisa E (HEV) predstavlja globalni javnozdravstveni problem od kojeg godišnje oboli 20 milijuna ljudi, a 40 000 ljudi umre. HEV najčešće uzrokuje samolimitirajući akutni hepatitis, međutim može uzrokovati fulminantnu sliku, osobito kod bolesnika s prethodnim bolestima jetre te završiti fatalno. Iako se ranije smatralo da je HEV ograničen na zemlje u razvoju, danas je sve izraženiji njegov značaj u razvijenim zemljama. U Europi je prisutan zoonotski HEV genotip 3 (4) čiji su najznačajniji rezervoari svinje, a glavni put infekcije je konzumacija nedovoljno obrađenog mesa zaraženih životinja. U razvijenim zemljama prijenos HEV-a krvnim derivatima kao i kontaminiranom vodom danas postaje sve značajniji.

Romi sačinjavaju najveću etničku manjinu u Europi (12 milijuna). Životom u izoliranim romskim naseljima u lošim socioekonomskim uvjetima, Romi su vulnerabilna populacija, pod rizikom za razvitak zaraznih i nezaraznih bolesti. Neki od čimbenika koji Rome predisponiraju za zarazu raznim patogenima jesu nedostatak opskrbe čistom vodom i električnom energijom, neadekvatni sanitarni čvorovi, kućanstva bez kanalizacije, veći broj članova koji zajednički žive u kućanstvu, manji stupanj educiranosti i veći udio nezaposlenih. Zbog navedenog, u ovoj je populacijskoj skupini viša prevalencija infekcija koje se prenose feko-oralnim putem, izravnim kontaktom ili nedovoljno obrađenom kontaminiranom hranom.

Dosadašnja istraživanja HEV-a u romskoj populaciji su oskudna. Istraživanja su provedena u Slovačkoj, u kojoj se procjenjuje da živi oko pola milijuna Roma (9% populacije). Istraživanja seroprevalencije pokazuju da je učestalost HEV-a u romskoj populaciji viša u odnosu na opću populaciju (7,2%) te iznosi između 21,5% i 45,5%. Iako su životni uvjeti bili loši u većine romskih ispitanika u spomenutom istraživanju, navedeni se nisu pokazali kao značajni prediktivni čimbenici za zarazu HEV-om. Unos nedovoljno obrađenog mesa pokazao se jedinim značajnim rizičnim čimbenikom. Moguće je da nedostatak opskrbe električnom energijom i vodom u Roma utječu na način pripreme hrane pa je posljedično povećana učestalost infekcija zbog unosa kontaminiranog mesa.

Stvarna prevalencija HEV-a u romskoj populaciji nije poznata, zbog čestih asimptomatskih infekcija, migratornog načina života, segregiranosti i manje dostupnosti zdravstvene zaštite. U Republici Hrvatskoj prema popisu stanovništva iz 2011. godine živi 17 000 Roma, najveći broj u Međimurskoj županiji (5% stanovništva), a mnogi od njih u romskim naseljima u lošim socioekonomskim uvjetima. U Hrvatskoj nisu provedena istraživanja virusnog hepatitisa u romskoj populaciji. S obzirom na brojne nepoznanice ove emergentne zoonoze potrebno je istraživanja u Hrvatskoj usmjeriti na vulnerabilne skupine u koje spada i romska populacija.

TOKSOPLAZMOZA U TRUDNOĆI: SEROPREVALENCIJA NA PODRUČJU EUROPE

Egon Kruezi

Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

e-mail: egonkruezi@gmail.com

Toxoplazmoza je jedna od najraširenijih zoonoza u svijetu. *Toxoplasma gondii* je ubikvitarni unutarstanični parazit, a njezina prevalencija varira ovisno klimatskim uvjetima i geografskom položaju (Brazil 78% - Norveška 7%). Mačke iz obitelji *Felidea* jedini su poznati definitivni domaćin *T. gondii*. Putevi infekcije uključuju: izravno unošenje oocista (sporozoita), jedenje nedovoljno termički obrađenog mesa (bradizoiti), vertikalni prijenos s majke na fetus (tahizoiti) i transfuziju krvi te transplantaciju ograna.

Toksoplazmoza je samoograničavajuća zoonoza blagog tijeka za imunokompetentne osobe koja je u 80% slučajeva asimptomatska. Simptomatska bolest se očituje nespecifičnim simptomima poput vrućice, mijalgije i generalizirane limfadenopatije. Teža klinička slika vidi se kod imunokompromitiranih osoba i u slučaju prijenosa s majke na dijete.

Toksoplazmoza u trudnoći čini zaseban entitet. Kako bi došlo do infekcije fetusa potrebna je primoinfekcija trudnice, iako su opisani rijetki slučajevi reaktivacije ili reinfekcije trudnice i vertikalnog prijenosa. Prevalencija IgG seropozitivnih trudnica iznosi 10-50 na 1000. Prevalencija trudnica s primoinfekcijom je manja od 1%. Prevalencija seropozitivnih trudnica u Hrvatskoj je 29,1%, dok je prevalencija primoinfekcije u trudnica 0,25%. Prijenos na dijete od zaraženih žena ovisan je o gestacijskoj dobi, u prvim tjednima gestacije manja je vjerojatnost za infekciju fetusa (15%) dok u kasnoj trudnoći raste (71%). Rana gestacijska dob ključan je faktor težine bolesti fetusa. Klinička slika novorođenčeta je nespecifična, a klasični trijas simptoma koji se nađe u svega 10% novorođenčadi čini korioretinitis, intrakranijalne kalcifikacije i hidrocefalus. Simptomatska bolest se javlja u 10-30% slučajeva pri rođenju, dok se oštećenja oka i središnjeg živčanog sustava uočavaju kasnije.

U Hrvatskoj ne postoji redovan serološki screening trudnica. Indikacije za testiranje su klinička slika kao i ultrazvučni nalaz (intrakranijalne kalcifikacije i ventrikularna dilatacija). Svim ženama sa serokonverzijom ili opravdanom sumnjom u toksoplazmozu s 18 i više tjedana gestacijske dobi preporuča se učiniti amniocentezu i PCR amnijske tekućina na *T. gondii*.

Terapiju toksoplazmoze potrebno je započeti u roku 3 tjedna od serokonverzije kako bi lijek djelovao na tahizoite prije nego što se oni ućahure u obliku bradizoita koji su slabije osjeljivi na terapiju. Spiramicin je lijek izbora ukoliko do infekcije dođe do 14. tjedna, a iza toga pirimetamin sa sulfadiazinom. Terapija se nastavlja do poroda, pa i nakon njega.

Trudnice kao i žene koje planiraju trudnoću trebaju se držati jednostavnih higijenskih mjera, izbjegavati sirove ili nedovoljno pečene mesne proizvode, morske plodove i onečišćenu vodu. U slučaju vlasnika mačaka redovito pražnjenje i čišćenje pješčanika je dovoljna prevencija.

Seroprevalencija toksoplazmoze u žena generativne dobi i trudnica na području Europe

	Razdoblje testiranja	IgG seroprevalencija (%)	IgM seroprevalencija (%)
Hrvatska	2005 - 2009	29,1	2,4
Kosovo	2005	29,4	1,2
Norveška	2015	9,7	-
Italija	2013 - 2017	13,8	-
Poljska	2004 - 2012	40,6	-
Albanija	2004 - 2005	48,6	0,6
Slovačka	-	22,1	-
Portugal	-	21,9	10,9
Grčka	2008	29,5	-
Srbija	2005	33	-
Irska	2008	24,6	-
Francuska	2003	44	-
Velika Britanija	2002	9	-
Rumunjska	2015-2018	38,8	-

DISSEMINATED BARTONELLOSIS COMPLICATED WITH POSTINFECTIOUS GLOMERULONEPHRITIS IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT

Bojana Šimunov, Goran Radulović, Bojana Maksimović, Branislav Čingel, Dinko Škegro, Željka Jureković

Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia

e-mail: bojana.simunov@gmail.com

Introduction: *Bartonella henselae* is the causative agent of cat scratch disease (CSD). CSD is an infectious disease usually characterized by self-limited regional lymphadenopathy. The most common symptoms include fever; regional lymphadenitis and a scab or pustule at the scratch site. However, CSD manifestations can include visceral organ, neurologic, and ocular involvement. In immunocompromised patients *B. henselae* can cause bacillary angiomatosis (BA), peliosis hepatis, as well as other even rarer manifestations. We report here a case of bartonellosis in a kidney transplant recipient complicated with postinfectious glomerulonephritis (GN).

Case presentation: Our patient is a 52-year-old Caucasian man received a deceased-donor kidney transplant a year earlier due to end-stage renal disease of unknown origin. The early post-transplant period was uneventful, with steroid free maintenance immunosuppression (IS). On the 6-month protocol biopsy, acute cellular rejection was diagnosed. The patient was treated with steroid pulses and intensified IS. Maintenance IS consisted of tacrolimus (goal 6-8 ng/mL), mycophenolate mofetil 3 g/day, and prednisone (5 mg/day). He presented to the emergency department with fever, malaise and abdominal pain. Upon examination, inguinal lymphadenopathy on the right was found. Extensive microbiological and laboratory work-up was performed. The patient was treated empirically with piperacilic acid and tazobactam and IS was decreased. The graft function at that point was excellent. A MSCT of the thorax, abdomen and pelvis was performed to evaluate lymphadenopathy. The findings were consistent with generalised intraabdominal lymphadenopathy as well as an enlarged lymph node in the right inguinal region with effaced hilum, measuring 16x22 mm. The inguinal node was excised. Microscopic examination demonstrated scattered necrotizing granulomas. The initial microbiological examinations were broadened to include possible causes of necrotizing granulomas such as *Mycobacterium tuberculosis*, Non-tuberculous mycobacteria, *Brucella* spp., *Nocardia* spp., *B. henselae*. By that time, the kidney function began to deteriorate, and a kidney allograft biopsy was performed. The patient's kidney function further deteriorated, and hemodialysis was initiated. The kidney biopsy finding was diffuse endocapillary proliferative GN mediated with immune complexes. *B. henselae* serology came back positive and 14-day treatment with doxycycline and rifampicin was initiated. Given the severity of the kidney injury and imminent graft-loss, it was decided that the patient should be treated with steroid pulses. After completion of antibiotic therapy, lymphadenopathy and fever resolved. Kidney function gradually recovered, and patient was no longer dialysis dependent. Lastly, the patient remembered that 2 weeks prior to the beginning of the illness, kittens playfully climbed up

his lap and was scratched on his right leg. At 3-years follow-up his graft function remains stable, with eGFR=58mL/min/1.73m².

Conclusion: Bartonellosis is a rare infection in kidney transplant recipients, but it should be considered in patients presenting with lymphadenopathy. In obtaining the diagnosis, role of lymph-node biopsy was crucial allowing to narrow the differential to granulomatous conditions. Up to our knowledge, there are no reports of postinfectious GN due to bartonellosis in kidney transplant recipients. Nevertheless, there is a growing number of para-infectious or post-infectious disorders that have been reported in association with *Bartonella* infections affecting various organs such as the kidney or the CNS. To conclude, *B. henselae* infection should be part of the differential diagnosis not only in kidney transplant recipients presenting with fever and lymphadenopathy but also in those presenting with cryptogenic postinfectious manifestations such as vasculitis or GN.

LIMFADENITIS VRATA, NEURORETINITIS I SEROZNI MENINGITIS U SKLOPU BOLESTI MAČJEG OGREBA - PRIKAZ SLUČAJA

Lari Gorup¹, Samira Knežević¹, Irena Slavuljica^{1,2}

¹Klinika za infektivne bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

²Katedra za zarazne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

e-mail: lari.gorup@ri.t-com.hr

Bolest mačjeg ogreba (BMO) je infekcija uzrokovana bakterijom *Bartonella henselae*. Glavni rezervoar infekcije je mačka i oko 75% bolesnika ima podatak o ogrebu ili ugrizu mačke u anamnezi. Infekcija može proći asimptomatski, ali i prezentirati se spektrom kliničkih manifestacija. U 85-90% bolesnika radi se o klasičnoj BMO s kožnom lezijom i samoograničavajućim regionalnim limfadenitisom dok ostale, rjeđe, kliničke manifestacije mogu zahvatiti gotovo svaki organ i organski sustav.

Prikazujemo slučaj 18-godišnjeg bolesnika, kojeg je višekratno ogrebala mačka, hospitaliziranog u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka zbog vrućice, glavobolje, uvećanih limfnih čvorova vrata i smanjenja oštine vida na desno oko. U likvoru je nađena mononuklearna pleocitoza ($L 44 \times 10^6/L$). Od strane oftalmologa dijagnosticiran je neuroretinitis. Serološki (IFA) potvrđena je infekcija *B. henselae* (IgM negativan, IgG pozitivan >512). Liječenje je provedeno doksiciklinom i rifampicinom tijekom šest tjedana uz povoljan klinički odgovor.



Dijagnostika COVID-19

Testovi za otkrivanje novog coronavirusai protutijela protiv SARS-CoV-2



EURORealTime SARS-CoV-2

- CE-obilježen PCR test za specifično otkrivanje SARS-CoV-2
- Brzo i jednostavno otkrivanje patogena pomoću reverzne transkripcije i real-time PCR u jednom koraku
- Visoka osjetljivost zahvaljujući istovremenom otkrivanju dvije različite ciljane sekvence SARS-CoV-2
- Samo jedna reakcija po uzorku

Kataloški broj: MP 2606-0100

Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgA, IgG i NCP IgG, IgM

- CE-obilježeni test sistemi za podršku dijagnostici COVID-19
- Specifično i osjetljivo otkrivanje protutijela protiv SARS-CoV-2
- Otkrivanje IgG protutijela: prikladno za trijažu veliko broja osoba nakon kontakta sa SARS-CoV-2 I za otkrivanje mogućeg imuniteta
- Idealna nadopuna direktnom otkrivanju patogena
- Korist u prikupljanju epidemioloških podataka

**Kataloški brojevi: EI 2606-9601 A (IgA), EI 2606-9601 G (IgG),
EI 2606-9601-2G, EI 2606-9601-2M**

IN VITRO DIAGNOSTICS
LIFE SCIENCES

IMMUNOASSAYS



www.bmgrp.eu

MEDICAL DEVICES

VETERINARY AND FOOD DIAGNOSTICS

CLINICAL IT **MEDICAL DEVICES**

IN VITRO DIAGNOSTICS

BIOMEDICA
LIFE SCIENCES
IMMUNOASSAYS

CLINICAL IT

VETERINARY
AND FOOD
DIAGNOSTICS



www.bmgrp.eu

Update 09/2020

