Najčešće zoonoze u Hrvatskoj

Čečura, Vedrana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:108:969466

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb Faculty of Forestry and Wood Technology

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

ŠUMARSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

ŠUMARSKI ODSJEK

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

URBANO ŠUMARSTVO, ZAŠTITA PRIRODE I OKOLIŠA

VEDRANA ČEČURA

NAJČEŠĆE ZOONOZE U HRVATSKOJ

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2016.

ŠUMARSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

ŠUMARSKI ODSJEK

NAJČEŠĆE ZOONOZE U HRVATSKOJ

DIPLOMSKI RAD

Diplomski studij: Urbano šumarstvo, zaštita prirode i okoliša

Predmet: Zoonoze u šumskim ekosustavima

Ispitno povjerenstvo: 1. Prof.dr.sc. Josip Margaletić

2. dr.sc. Milivoj Franjević

3. dr.sc. Marko Vucelja

Student: Vedrana Čečura

JMBAG: 0068200885

Broj indeksa: 347/2012

Datum odobrenja teme: 28.4.2015.

Datum predaje rada: 26.9.2016.

Datum obrane rada: 29.9.2016.

Zagreb, rujan, 2016.

Dokumentacijska kartica

Naslov	Najčešće zoonoze u Hrvatskoj
Title	Most common zoonoses in Croatia
Autor	Vedrana Čečura
Adresa autora	Stjepana Radića 32, 44321 Banova Jaruga
Mjesto izrade	Šumarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Vrsta objave	Diplomski rad
Mentor	Prof.dr.sc. Josip Margaletić
Godina objave	2016.
Obujam	32 stranice, 1 tablica, 18 slika
Ključne riječi	Krpelji, zoonoze, bolesti, Lymska borelioza, leptospiroza, krpeljni meningoencefalitis
Key words	Hard ticks, zoonoses, diseases, Lyme disease, leptospirosis, tick-borne encephalitis
Sažetak	Zoonoze, zarazne bolesti koje se prenose sa životinja na čovjeka, u šumarstvu imaju velik značaj jer su rizicima za obolijevanje najviše izloženi šumski radnici, izletnici i sl. Izvori brojnih zaraznih bolesti su sitni glodavci i krpelji, a bolesti mogu biti uzrokovane različitim skupinama organizama kao što su bakterije, virusi, rikecije, gljivice i paraziti. Tri najčešće bolesti koje prenose glodavci i krpelji su Lymska borelioza, krpeljni meningoencefalitis i leptospiroza. Lymska borelioza je najčešća krpeljima prenosiva bolest, a uzrokuju je spiralne bakterije iz roda Borelia koje prenose krpelji roda *Ixodes*. Krpeljni meningoencefalitis je druga najčešća zoonoza, a uzrokuje ga virus porodice *Flavaviridae* kojeg na čovjeka prenosi šumski krpelj (*Ixodes ricinus*). Leptospirozu, isto učestalu zaraznu bolest urokuju patogene spiralne bakterije iz roda *Leptosira*, odnosno različiti serovarovi vrste *Leptospira interrogans*. Prve dvije bolesti se prenose ubodom zaraženog krpelja, najčešće šumskog krpelja (*Ixodes ricinus*) dok se leptospiroza širi sitnim glodavcima koji izlučuju leptospire urinom i na taj način kontaminiraju tlo i vodu. Za sve tri bolesti opisan je način širenja zaraze, vektori, simptomi bolesti, dijagnoza i liječenje te stanje u Hrvatskoj.

Sadržaj

1. Uvod ... 1
2. Lymska borelioza ... 2
   2.1. Vektori ... 3
   2.2. Način širenja zaraze ... 5
   2.3. Simptomi i znakovi ... 6
   2.4. Dijagnoza i liječenje ... 8
   2.5. Prevencija ... 11
   2.6. Stanje u Hrvatskoj ... 11
3. Leptospiroza ... 12
   3.1. Uzročnik ... 14
   3.2. Način širenja zaraze ... 14
   3.3. Simptomi i znakovi ... 15
   3.4. Dijagnoza i liječenje ... 17
   3.5. Prevencija ... 18
   3.6. Stanje u Hrvatskoj ... 19
4. Krpeljni meningoencefalitis (KME) ... 20
   4.1. Virus krpeljnog encefalitisa ... 22
   4.2. Način širenja zaraze ... 22
   4.3. Simptomi i znakovi ... 23
   4.4. Dijagnoza i liječenje ... 25
   4.5. Prevencija ... 26
   4.6. Epidemologija krpeljnog encefalitisa ... 26
   4.7. Stanje u Hrvatskoj ... 27
5. Zaključak ... 31

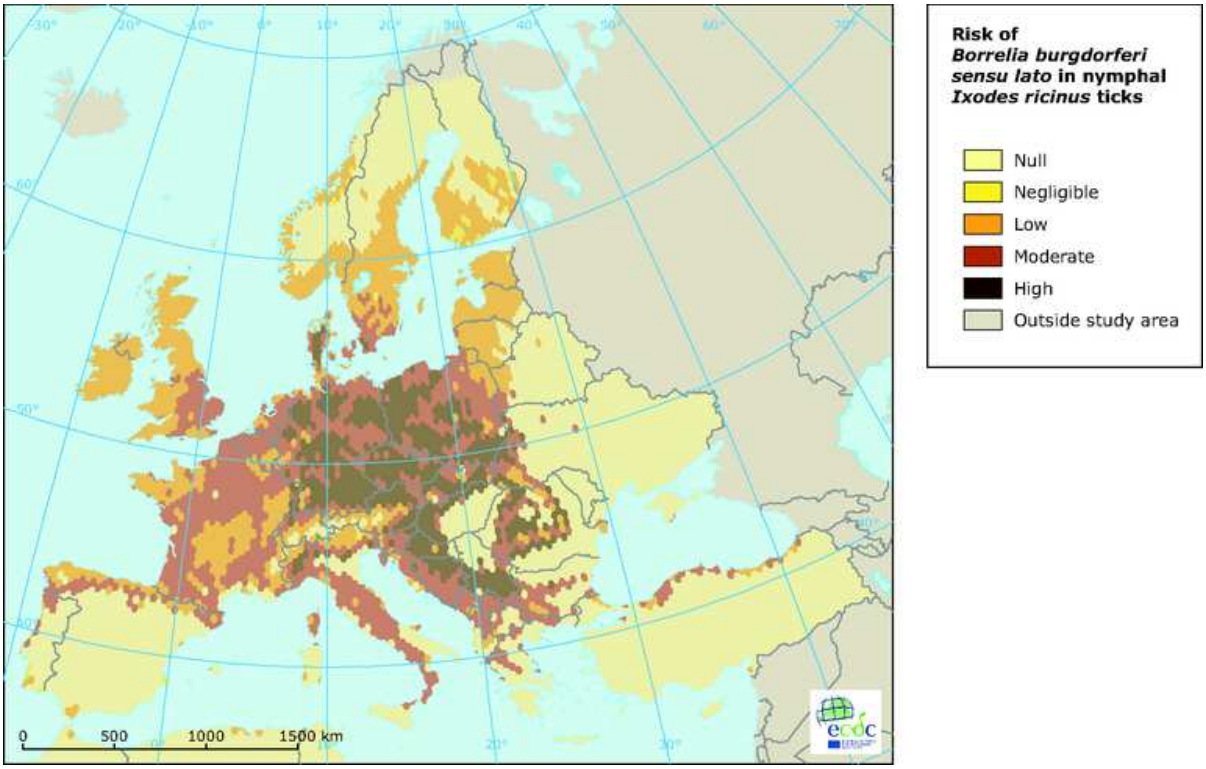
1. Uvod

Bolesti koje se prenose sa životinja na čovjeka (zoonoze) imaju veliki značaj jer su opasne po zdravlje čovjeka. Mogu se manifesirati kao lakši ili teži oblici bolesti sa trajnim posljedicama, a u rijeđim slučajevima mogu uzrokovati i smrt. Izvori i prijenosnici brojnih zaraznih bolesti u šumarstvu su najčešće sitni glodavci i krpelji koji različitim skupinama organizama, kao što su bakterije, virusi, rikecije, gljivice, paraziti služe kao rezervoari i vektori. Broj oboljenja zaraznim bolestima je u stalnom porastu, a rizicima za obolijevanje su najviše izloženi šumski radnici, izletnici, rekreativci i sl. pa je izrazito bitno istraživati zoonoze, način širenja zaraze, načine liječenja te samo preventivno djelovanje. U Hrvatskoj su tri najčešće bolesti Lymska borelioza, krpeljni meningoencefalitis i leptosiroza. Lymska borelioza je najčešća krpeljima prenosiva bolest. Uzrokuju je spiralne bakterije iz roda *Borrelia*, a prirodna žarišta su sjeverozapadni dijelovi Hrvatske. Krpeljni meningoencefalitis se kao i borelioza prenosi ubodom zaraženog krpelja, a uzokuje ga virus krpeljnog encefalitisa. U Hrvatskoj se javlja u kontinentalnom dijelu zemlje između Drave i Save te u Gorskom kotaru. Za razliku od navedenih bolesti, leptospiroza se širi ubodom krpelja, već zaraženim sitnim glodavcima, koji bakterije leptospire izlučuju urinom i na taj način kontaminiraju vodu i tlo. Raširena je u nizinskom dijelu Hrvatske.

2. Lymska borelioza

Lymska borelioza je infekcija uzrokovana spiralnim bakterijama iz roda *Borrelia*, kod nas se prenosi ugrizom inficiranog šumskog krpelja (*Ixodes ricinus* L). Najraširenija je krpeljima prenosiva bolest u Europi i Sjevernoj Americi, a pojavljuje se i na području bivšeg Sovjetskog Saveza, Kini i Japanu. U Hrvatskoj su prirodna žarišta u sjeverozapadnim dijelovima. Obično se pojavljuje ljeti ili u ranu jesen. Bolest je prvi put prepoznata 1975. godine u gradu Lyme, Connecticut (SAD) gdje je kod velikog broja djece dijagosticiran mladenački reumatodni artritis. Istraživači su otkrili da je većina zaražene djece živjela blizu šumovitih područja gdje je velika koncentracija krpelja i da su se simptomi pojavili tijekom sezone krpelja, u ljetnim mjesecima. Nakon toga je 1982. godine iz jelenskog krpelja (*Ixodes scapularis*) izolirana spiralna bakterija odgovorna za pojavu artritisa, koja je po otkrivaču dobila ime *Borrelia burgdoferi* (franc. bakteriolog Amédée Borrel). Bakterija je izolirana i iz krvi bolesnika te su otkrivena specifična protutijela na borelije.

Najvažniji rezervoari bakterije *Borrelia burgdorferi* u Europi su krupna divljač i sitni glodavci (*Apodemus sylvaticus, A. agrarius, A. Flavicollis, Myodes glareolus, Glis glis*). Oni služe uzročnicima bolesti za njihovo trajno održavanje u prirodi te predstavljaju izvor infekcije za druge jedinke iste vrste (potencijalne rezervoare), ljude i životinje (domaćine, primaoce). Ličinke krpelja *Ixodes ricinus* parazitiraju na rezervoarima, na taj način dolazi do zaraze bakterijom, a ugrizom zaraženog krpelja na životinje (npr. psa, konja) ili čovjeka prenosi se bakterija koja uzrokuje infekciju, tzv. Lymsku boreliozu.



Slika 1. **Distribucija *Borrelia burgdorferi* u krpelja *Ixodes Ricinus* u Europi** (izvor ECDC)

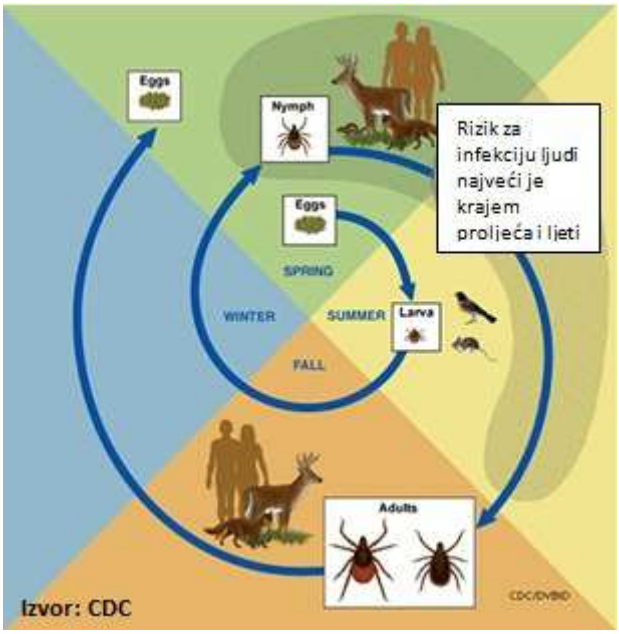
2.1. Vektori

Kao nositelji *B. burgdorferi* opisuju se mnoge vrste krpelja, no njihova nazočnost u krpeljima ne znači da oni automatski i prenose bolest. Lymska borelioza se uglavnom bilježi na sjevernoj hemisferi, a prenose je krpelji iz kompleksa *Ixodes ricinus/ persulcatus*. Pojava borelioze vezana je globalno uz rasprostranjenost krpelja iz ovog kompleksa, a njihova je distribucija ograničena na umjerenu zonu, to jest na područje između 33. i 65. stupnja zemljopisne širine. Krpelji osobito uspijevaju u bjelogoričnim šumama s vlažnom zemljom i grmljem. Obzirom na to da zahtijevaju stalnu relativnu vlažnost od 80% i više, ovakav okoliš im upravo to pruža. U SAD-u glavni je vektor *Ixodes scapularis* (nazivan ranije *Ixodes dammini*). On je odgovoran za prijenos borelija u sjeveroistočnim državama i državama srednjeg zapada, dok je *Ixodes pacificus* vektor na zapadu. U zapadnoj i središnjoj Europi glavni je vektor *Ixodes ricinus* (šumski ili šikarni krpelj), a u Aziji (Rusija, Kina, Japan) *Ixodes persulcatus*. Proces transmisije zbiva se preko sline za vrijeme procesa hranjenja na životinjskom domaćinu ili čovjeku. Krpelji se hrane jednom za vrijeme svakog od tri stadija svog višegodišnjeg ciklusa (obično 2-3 godine). Ličinke (3 para nogu) hrane se u kasno ljeto, nimfe (4 para nogu) koje su najodgovornije za transmisiju borelija hrane se u vrijeme proljeća i ranog ljeta, a odrasli u kasno ljeto i jesen, premda ima odstupanja od tog pravila. Nimfe (zaražene borelijama na mišu kao prošlogodišnje ličinke) u proljeće i rano ljeto zarazuju domaćina miša, koji postaje boreliemičan te se na njemu u kasno ljeto inficiraju nove ličinke. Na taj način održava se horizontalni prijenos infekcije među krpeljima. Premda je vertikalni prijenos u krpelja dokazan, nema veće praktično značenje. Odrasli krpelji kopuliraju te je za ženku nužan krvni obrok za koji je potreban veći sisavac (srna, ovca, govedo, pas te iznimno jež). Za mužjaka čini se da krvni obrok nije potreban, premda se i on ponekad hrani krvlju. Ženka potom odlaže jajašca iz kojih se obično u ljeto izleže oko 2000 ličinki koje su za nekoliko dana spremne na aktivnosti. Nalaze se na listovima i granama grmova, niskog raslinja (do visine 1 m), u šikarama, prizemnom sloju šuma. Krpelj ima mali radijus kretanja, a udaljenost koju može prijeći ovisi o razvojnom obliku. Odrasli se može prošetati nekoliko metara u širinu u potrazi za hranom. Krpelji svoju žrtvu ne traže aktivno kao npr. komarci nego na vlatima trave, granama i listovima grmlja čekaju prolazak domaćina-životinje ili čovjeka. Kada domaćin dotakne krpelja, on se nožicama zakači i prijeđe na njih, te hoda po tijelu tražeći povoljno mjesto gdje može probosti kožu i sisati krv (traženje mjesta uboda traje i više sati, probadanje kože nekoliko minuta, a sam ubod se ne osjeti zbog tvari iz sline krpelja koja djeluje poput anestetika). Najčešće detekcijske metode za otkrivanje borelijske infekcije u krpeljima su imunofluorescencija (IFA) i polimerazna lančana reakcija (PCR). Jedna od razlika ovih dviju metoda je što IFA otkriva stanice koje su bile žive u vremenu fiksacije, dok PCR dokazuje nazočnost ciljne DNK bez obzira na to jesu li ciljni organizmi bili živi ili nisu. IFA se može rabiti i kao kvantitativna metoda te određivati intenzitet infekcije. Dok je u SAD-u domaćin-rezervoar infekcije *B. burgdorferi* miš (*Peromyscus leucopus*), u Europi rezervoar infekcije za *B. afzelii* su glodavci, za *B. garinii* i *B. valaisiana* ptice, a za *B. spielmanii* puh (*Glis glis*). Ustanovljeno je da su kos (*Turdus merula*) i drozd cikelj (*Turdus philomelos*), u 95% od ispitanih 40 ptičjih vrsta, nosioci spirohetama zaraženih larva, a u više od 90% ove spirohete su identificirane kao *B. garinii* i *B. valaisiana*. Od glodavaca vjerojatno

su najvažniji miševi (*Apodemus sp*.) te voluharice (*Myodes*) i vjeverice (*Sciurus*). Veći sisavci važni su za preživljavanje odraslih krpelja u prirodi, no nisu uključeni u ciklus transmisije. U SAD-u se godišnje bilježi dvadesetak tisuća slučajeva lajmske borelioze. Epidemiološki nadzor u raznim europskim zemljama varira pa tako nije moguće učiniti preciznu izravnu usporedbu incidencije i prevalencije. U Europi bolest se češće pojavljuje i registrira u Austriji, Sloveniji, Švedskoj, Bugarskoj, Češkoj, Švicarskoj, Njemačkoj, Francuskoj, Belgiji, Slovačkoj, Danskoj, Mađarskoj, Italiji, Luksemburgu, Nizozemskoj te u Finskoj i Hrvatskoj. U Hrvatskoj prvi erythema migrans zabilježio je Forenbacher 1940. godine. Otada se erythema migrans ne spominje u medicinskoj literaturi sve do 80-ih godina, kada se dijagnosticira i Lymska bolest s prvim i drugim stadijem u jedne bolesnice iz Istre. *Borrelia burgdorferi* je prvi put izolirana u Hrvatskoj 1991. Bolest se u nas prijavljuje od 1987. U početku su brojke svake godine rasle, a sada su ustaljene i najčešće od 200 do 450 slučajeva na godinu, a uključuju sve manifestacije Lyjmske borelioze (ponajviše erythema migrans, potom u znatno manjem postotku slijedi neuroborelioza, a znatno su rjeđe kardijalne i artritičke manifestacije). U Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” liječi se oko 120 do dvjestotinjak bolesnika na godinu. Bolest se pretežno pojavljuje u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, u manjoj se mjeri bilježi u Gorskom kotaru, Kvarneru i Istri. Endemična područja su Hrvatsko zagorje, područje oko Koprivnice, Čakovca te područje uz Zagrebačku goru. Bolest kod nas pokazuje kao i drugdje sezonski karakter, što ovisi o aktivnosti krpelja, njihovoj dijapauzi, aktivnosti izletnika i drugim neistraženim čimbenicima. Najviše se bolesnika poslije krpeljnih uboda pojavljuje kod liječnika u lipnju i srpnju, a, krpelj se spominje i do 71% u anamnezi. Omjer spolova je izjednačen te nekih godina blago prevladava muški, a drugih ženski spol. Razdioba po dobnim skupinama pokazuje manjak incidencije u tinejdžerskoj dobi, ali i kasnije, te se najviše bolesnika s Lymskom boreliozom registrira u dobnim skupinama do 10 godina i od 40 do 60 godina. Većina se bolesnika inficira u prirodi kao izletnici (planinari, gljivari, orijentacijski trkači), a bolest se rjeđe pojavljuje u poljoprivrednika, što govori da je izloženost infekciji usko povezana s vrstom aktivnosti u prirodi. S druge strane, stalni boravak u endemskom kraju pogoduje asimptomatskim infekcijama i većoj prokuženosti tamošnjeg stanovništva. Protutijela na *B. burgdorferi* nazočna su ne samo u bolesnika, nego također u zdravoj populaciji kao rezultat prisutnosti borelija u okolišu. U nekim krajevima Hrvatske kao što je Koprivnica ustanovljena je velika prokuženost borelijama te je čak 44% stanovnika imalo pozitivan IgG na *B. burgdorferi*.

2.2. Način širenja zaraze

Krpelj, kao vektor, u svom razvoju koji traje dvije do tri godine prolazi kroz tri stadija, a tijekom svakog stadija se jednom hrani. Prvo se iz jajašaca izlegu ličinke, koje se hrane u kasno ljeto na malim glodavcima. Ličinke potom prelaze u stadij nimfe koje se hrane u kasno proljeće i ljeto i najodgovornije su za prijenos borelija. Nimfe koje su još kao ličinke zaražene borelijama nakon hranjenja na zaraženim malim glodavcima, prenose borelije na nove domaćine, najčešće male glodavce, koji dalje predstavljaju izvor infekcije za nove nezaražene ličinke koje se na njima hrane. Posljednji stadij razvoja su odrasli krpelji koji se hrane na većim sisavcima i čovjeku. Ženka odraslog krpelja nakon hranjenja, obično u ljeto, odlaže jajašca iz kojih se opet izlegu ličinke i tako se nastavlja životni ciklus. Na opisani način održava se horizontalni prijenos infekcije borelijama među krpeljima. Na većim sisavcima i čovjeku kao slučajnim domaćinima mogu se hraniti sva tri razvojna stadija krpelja te ih na taj način zaraziti borelijama. Uzročnik se sa krpelja na čovjeka prenosi putem sline za vrijeme hranjenja. Do prijenosa bakterije obično ne dolazi sve dok krpelj nije bio pričvršćen na mjestu najmanje 24 do 36 sati. Bakterija ulazi u kožu na mjestu uboda krpelja te nakon 3 do 32 dana mikroorganizam migrira lokalno u koži oko mjesta ugriza, širi se limfnim putem uzrokujući regionalnu limfadenopatiju ili se diseminira krvlju u organe i druga područja kože. Relativna malobrojnost uzročnika u zahvaćenom tkivu ukazuje da je većina kliničkih manifestacija rezultat imunološkog odgovora domaćina, a ne destruktivnih osobina mikroorganizma.



Slika 2. **Životni ciklus krpelja** (izvor CDC)



Slika 3. ***Ixodes ricinus*** (izvor Wikipedia)

2.3. Simptomi i znakovi

Lymska borelioza dijeli se na ranu i kasnu infekciju, a zajedno uključuju 3 stadija. Rana infekcija ima 2 stadija: 1. stadij je stadij lokalizirane infekcije, 2. je stadij diseminacije. Kasna infekcija je 3. stadij.

Prvi stadij, odnosno prvi znak bolesti i najvažniji klinički pokazatelj je erythema migrans, crvenilo kože na mjestu ugriza krpelja. Erythema migrans očituje se obično nakon inkubacije 3 do 4 tjedna pojavom crvenila koje se koncentrično polako širi oko krpeljnog uboda, često sa središnjim blijeđenjem, što dovodi do tipičnog oblika erythema migrans. Osim toga erythema migrans može ostati kao "difuzno crvenilo" bez središnjeg blijeđenja; ovisno o dermatomima može imati i nepravilne oblike. Proširiti se može i do 50 cm u promjeru. U odraslih se podjednako pojavljuje na udovima i trupu, a u djece pretežno na licu, u obliku crvene vrpce. Bolesnik može osjećati mjesno pečenje, bol ili svrbež, no ako postoje, ovi su simptomi razmjerno blagi te ih bolesnici bez izravnog upita najčešće prešućuju. Eritem se nalazi u gotovo 75% bolesnika, a pojavljuje se između 3. i 32. dana nakon ugriza krpelja. U gotovo 50% neliječenih bolesnika razviju se višestruke, obično manje lezije na koži iz kojih se može izolirati uzročnik, što ukazuje na diseminaciju infekcije, odnosno 2. stadij bolesti.

Simptomi ranog diseminiranog stadija bolesti počinju danima ili tjednima nakon što se borelije prošire posvuda. Simptomi s mišićnim bolovima slični gripi mogu trajati tjednima, a to su opća slabost, umor, zimica, temperatura, glavobolja, ukočenosti vrata, mialgije. Budući da su simptomi uglavnom nespecifični, bolest se često ne prepoznaje i ostaje nedijagnosticirana ako se klinički na nju ne posumnja. Jasno izražen artritis rijedak je u ovom stadiju bolesti, no moguća je pojava kroničnog artritisa ukoliko se ne liječi. Katkad se mogu pojaviti bolovi u leđima, mučnina, povraćanje, grlobolja. Simptomi se pojavljuju na mahove i različitog su intenziteta, no slabost i umor mogući su tjednima. Neki bolesnici imaju jake grčeve u mišićima. Ponekad se može zapaziti ponovno pojavljivanje kožnih promjena i u kasnijem stadiju bolesti.

Neurološka oštećenja se pojavljuju u oko 15% bolesnika tjednima ili mjesecima nakon eritema. Uobičajeno traju mjesecima, a u pravilu se potpuno saniraju. Simptomi su ukočen vrat i jaka glavobolja zbog meningitisa, privremena paraliza mišića lica, neosjetljivost na podražaje, bol ili slabost u udovima ili slabu koordinaciju mišića.

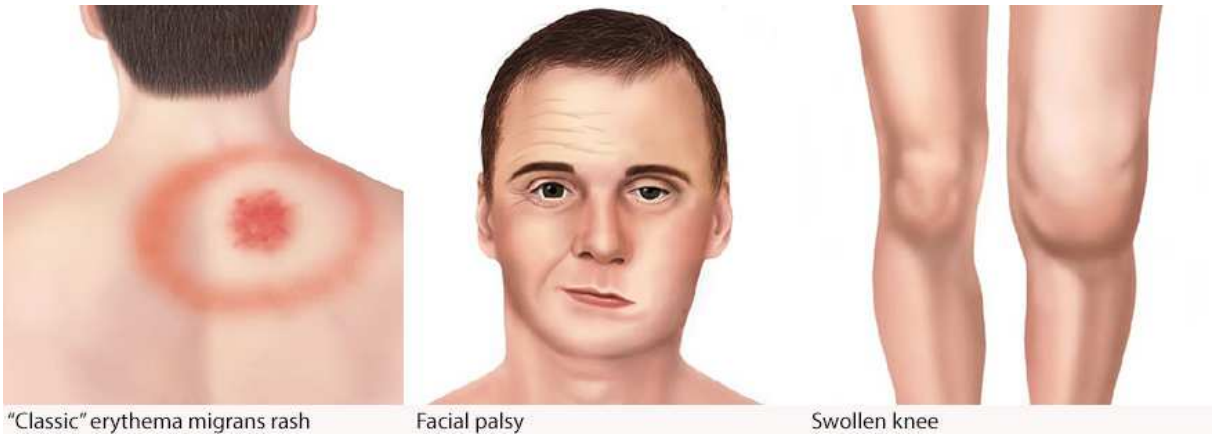
Oštećenja miokarda pojavljuju se u otprilike 8% bolesnika, nekoliko tjedana nakon erythema migrans. Oštećenja su najčešće izražena kao nepravilni otkucaji srca.

Ako se Lymska borelioza ne liječi, mjesecima ili godinama nakon početne infekcije može se pojaviti kasni, odnosno 3. stadij bolesti koji se manifestira težim reumatološkim, kožnim i neurološkim manifestacijama.

Artritis se pojavljuje u otprilike 60% bolesnika unutar nekoliko mjeseci (ponekad i do dvije godine) od početka bolesti. Karakteristični su bolovi s otokom nekoliko većih zglobova, poglavito koljena, koji se pojavljuju godinama. U oko 10% bolesnika razvija se kronični artritis koljena, koji se ne povlači dulje od 6 mjeseci.

Ostali znakovi u kasnijem stadiju (koji se pojavljuju godinama nakon početka bolesti) su kožne promjene koje se mogu liječiti antibioticima i kronično oštećenje središnjeg i perifernog živčanog sustava. Od neuroloških entiteta Bannwarthov sindrom (trojstvo: klijenut

ličnog živca, limfocitni meningitis, radikularne boli; načelno “samoograničujući”) pripada stadiju 2., a progresivni encefalomijelitis stadiju 3. Neke manifestacije rijetke Lyjmske encefalopatije kao što su gubitak pamćenja, depresija, senzorna polineuropatija, spastička pareza mogu ponekad sličiti onima kod kroničnog sindroma umora ili fibromialgije. Ovaj sindrom može uz mnoštvo drugih “okidača” biti trigeriran borelijama i trajati dalje premda je aktualna upala prestala. S obzirom na to da se ne radi o perzistentnoj infekciji, antibiotska terapija smatra se neopravdanom.



Slika 4. **Simptomi Lymske borelioze** (izvor ECDC)

2.4. Dijagnoza i liječenje

Lymska borelioza se najlakše dijagnosticira na temelju karakteristične kožne promjene (erythema migrans). Nažalost, crvenilo može ponekad proći neprimjećeno, a drugi simptomi bolesti nisu specifični. Laboratorijski testovi mogu pomoći u potvrdi dijagnoze, ali oni obično nisu pozitivni prvih nekoliko tjedana nakon ugriza krpelja. Ponekad je nužna izolacija bakterija sa mjesta ugriza (crvenila) da bi se postavila dijagnoza (biopsija kože). Kada postoji sumnja da se radi o Lymskoj boreliozi treba u pozitivnih osoba provesti testiranje Western blot testom iz krvi. Kada se prisutnost bolesti potvrdi, liječi se antibioticima. U preporukama liječenja za Europu koriste se antibiotici amoksicilin, azitromicin, doksiciklin, penicilin V i cerufoksim aksetil. Važno je liječiti prvi stadij bolesti, kako bi se spriječio razvoj težih i kroničnih oblika bolesti. Nakon liječenja neki bolesnici mogu imati dugotrajne bolove u mišićima i zglobovima i često su klonuli što je sve dio tzv. postlajmskog sindroma koji dalje ne treba liječiti antibioticima.

Manifestacija LB	Lijek	Dnevna doza	Način	Trajanje
Erythema migrans				
	amoksicilin	3x500 g ili 2x1000 mg	Per os	10-21 dan
	azitromicin	2x500 mg 1 dan, potom 1x500 mg 4 dana (odrasli)	Per os	5 dana
		1x20 mg/kg 1.dan, 1x10 mg/kg daljnja 4 dana (djeca)		5 dana
	doksicilin	2x100 mg ili 1x200 mg	Per os	10-21 dan
	Penicilin V	3x1000 mg	Per os	10-21 dan
	Cerufoksim aksetil	2x500 mg	Per os	10-21 dan

Tablica1 : **Liječenje erythema migrans – preporuke za Europu – European Concerted Action on Lyme Borreeliosis** (izvor EUCALB)

Na temelju kliničke slike nije uvijek moguće razabrati radi li se o “lokaliziranoj infekciji” (stadij 1.) ili je već došlo do diseminacije (stadij 2.). Erythema migrans u drugom stadiju može imati sekundarne eriteme nastale hematogeno, osip te izraženije konstitucionalne simptome. S obzirom na ovu činjenicu katkada nije jasno za kakvom antibiotskom terapijom treba posegnuti: za onom koja će izliječiti lokalnu infekciju ili onom koja bi dovela i do “sterilizacije mozga” s već diseminiranim borelijama, odnosno uništavanjem borelija na onim mjestima kamo ih je organotropija pojedinih genospecijesa odvela. U tim bolesnici se liječe antibioticima po uputama za liječenje neuroborelioze (ceftriakson, cefotaksim, penicilin G te amoksicilin, doksiciklin). S druge strane, potrebno je u jasnim indikacijama za njegovu uporabu, uz ostale kvalitete azitromicina istaknuti razmjernu kratkoću uzimanja (5 dana) te

izvrsnu suradljivost u odnosu na druge antibiotike, zbog čega se ovaj lijek najčešće rabi u polikliničkom tretmanu.

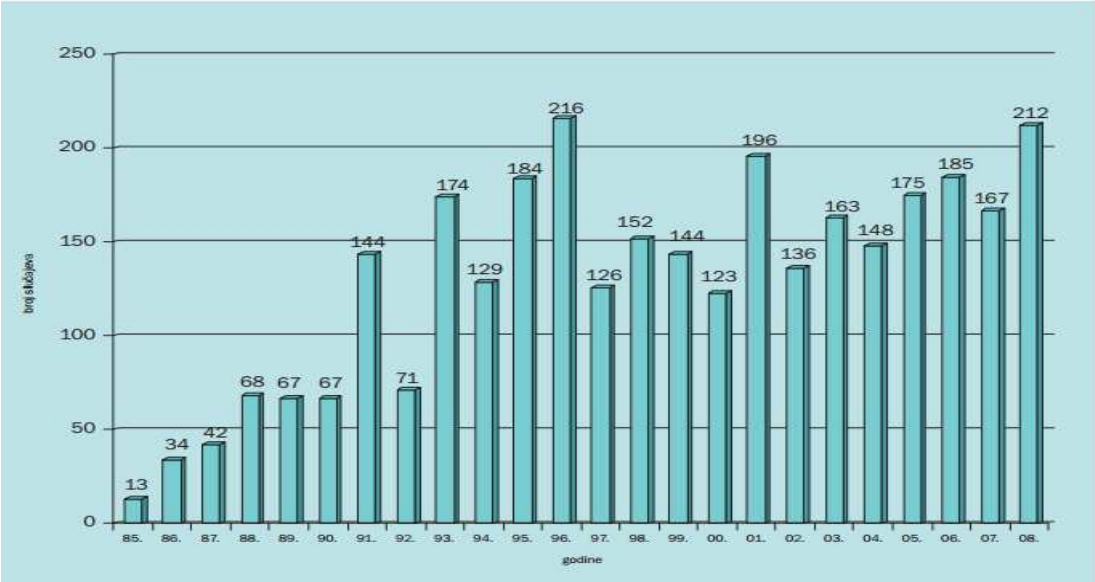
Za dijagnozu bolesti, posebno ako izostaje erythema migrans, potrebno je napraviti laboratorijske testove – prije svega da se isključe drugi uzročnici. U mikrobiološkoj dijagnostici postoji izravna i neizravna dijagnostika. Izravna je kultivacija, izolacija i polimerazna lančana reakcija (PCR), a neizravna je serološko testiranje.

Kultivacija, izolacija borelija se radi na uzorcima kože, likvora, krvi i sinovijske tekućine (zglobna tekućina). Borelije su u uzorcima prisutne periodično i u malom broju pa je potreban što veći inokulum (2 ml likvora ili 10 ml krvi). Osjetljive su na vanjske promjene pa ih je potrebno što prije inokulirati u hranilište. Za hranilište se koriste modificirana podloga Kelly-Pettenkofer (MKP) i Barbour-Stoenner-Kelly (BSK-II, BSK-H), a uzgoj se vrši na 33 ^{0}C tijekom 9 tjedana. Pokušaj kultivacije je posebno značajan kod nespecifičnih kliničkih manifestacija (izostanak erythema migrans).

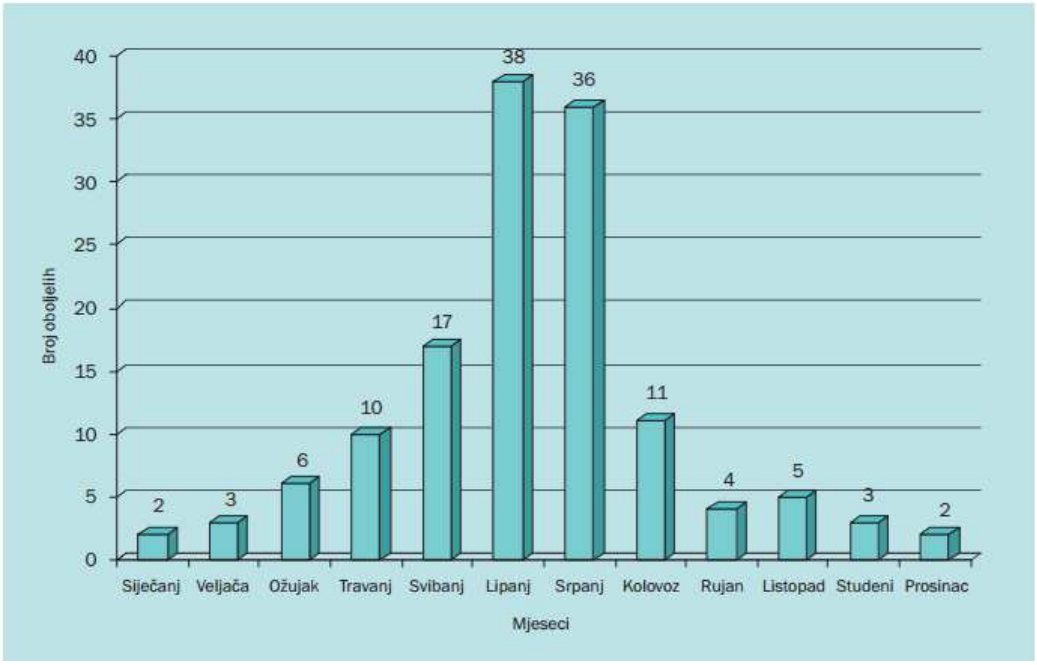
PCR je polimerazna lančana reakcija, najčešće se rabi u dijagnostici Lymskog artritisa. Metoda je brza, nije standardizirana i postoji mogućnost lažno pozitivnih ili negativnih rezultata.

Serološki testovi koriste se za određivanje specifičnih IgM i IgG protutijela na uzorcima seruma, likvora i sinovijske tekućine. Nastanak protutijela u Lyme borelioze ovisi o: fenotipskim karakteristikama borelija, antigenskoj strukturi borelija, geografskoj rasprostranjenosti borelija i sposobnosti bolesnika da reagira na infekciju.

Metode određivanja specifičnih protutijela na *B.burgdorferi* su: enzimski imunotest (EIA), fluorescentni imunotest (IFA), Imunoblot test – Western blot (WB) i test hemaglutinacije. Testovi se razlikuju prema vrsti borelije, odnosno soju unutar vrste od kojeg se pripravlja antigen, načinu priprave antigena i metodi testiranja. Kod interpretacije seroloških nalaza, sve reaktivne i granične rezultate EIA ili IFA treba potvrditiWestern blot (WB) testom jer se EIA i IFA lako mogu interpretirati kao lažno pozitivne. Lažno pozitivni nalazi mogu biti radi nekih drugih bolesti, kao što je na primjer juvenilni reumatodni artritis, a protutijela se mogu detektirati i nakon izlječenja Lymske borelioze jer se dugo nakon toga zadržavaju u tijelu. Za potvrdu lokalne upale uzokovane borelijama potrebno je istovremeno testirati likvor i serum kako bi se dobio Antibody index (izračun omjera količine protutijela likvora i seruma prema razini ukupnih proteina, albumina ili imunoglobulina iz istih uzoraka seruma i likvora). Kao zaključak, može se navesti da se svi serološki rezultati moraju interpretirati u skladu s kliničkim i epidemiološkim podacima i da serološke testove treba koristiti kao potvrdu, a ne za donošenje dijagnoze.



Slika 5. **Pojava erythema migrans od 1985. -2008. godine u klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“** (izvor hrcak.srce.hr)



Slika 6. **Distribucija pojave erythema migrans u bolesnika po mjesecima u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević** (izvor hrcak.srce.hr)

2.5. Prevencija

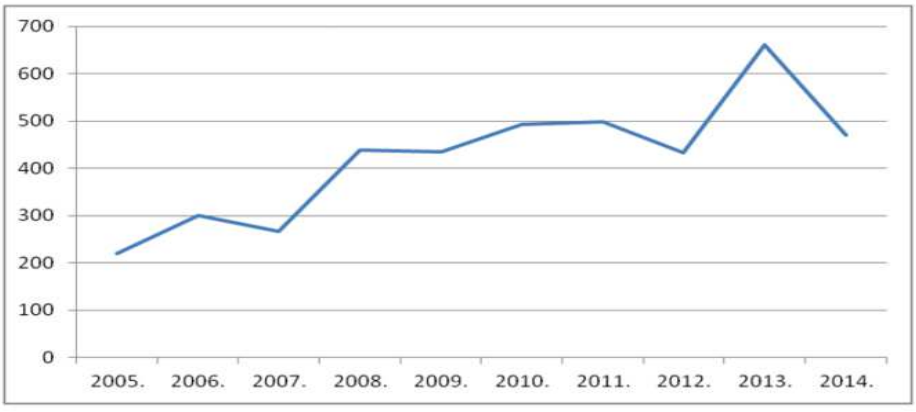
Najbolji način prevencije je izbjegavati područja gdje se nalaze krpelji i to tijekom toplijeg dijela godine kada je aktivnost krpelja na vrhuncu. Ako se odlazi u prirodu, treba se prikladno obući (dugi rukavi i nogavice, zatvorene cipele, glatki materijali odjeće), poželjno je korištenje repelenata te izbjegavanje provlačenja kroz grmlje, ostavljanja odjevnih predmeta na grmlju ili ležanje na travi. Kada se krpelji pričvrste na kožu danima se hrane krvlju, a prijenos *B. burgdorferi* obično se ne događa ako je inficirani krpelj pričvršćen na koži kraće od 36 sati. Stoga, pretraživanje krpelja nakon mogućeg izlaganja i njihovo odstranjivanje pomažu u prevenciji infekcije.

Dokazano je da jedna doza doksiciklina od 200 mg Per os smanjuje mogućnost nastanka lajmske bolesti nakon ugriza krpelja, no mnogi kliničari to ne preporučuju ili tretman ograničavaju samo na bolesnike s vidljivo nasisanim krpeljima. Bolesnike s ugrizom krpelja treba upozoriti da prate mjesto ugriza i zatraže liječničku pomoć ako se pojavi crvenilo ili drugi simptomi. No, najveća je dijagnostička dilema lajmske bolesti kad ne postoji podatak o ugrizu krpelja.

Cjepivo koje se pokazalo umjereno učinkovito povučeno je s tržišta.

2.6. Stanje u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je Lymska bolest najučestalija krpeljima prenosiva bolest, a prirodna žarišta su u sjeverozapadnim dijelovima Hrvatske. Tijekom 2014. godine je zaprimljeno 470 prijava oboljelih, a godinu ranije prijavljena je 661 oboljela osoba. Iako je broj oboljelih uistinu velik, u pravilu je to bez smrtnih posljedica. Broj prijava Lymske bolesti je u zadnjem desetljeću sve veći, a najviše zbog sve učestalijeg dijagnosticiranja. Dijelom i zbog stvarnog povećanja broja oboljelih uslijed proširenja prirodnih žarišta sa zaraženim krpeljima i povećanjem broja krpelja zbog klimatskih promjena i stvaranja za njih povoljnih klimatoloških uvjeta. Na slici se može vidjeti trend rasta oboljelih.



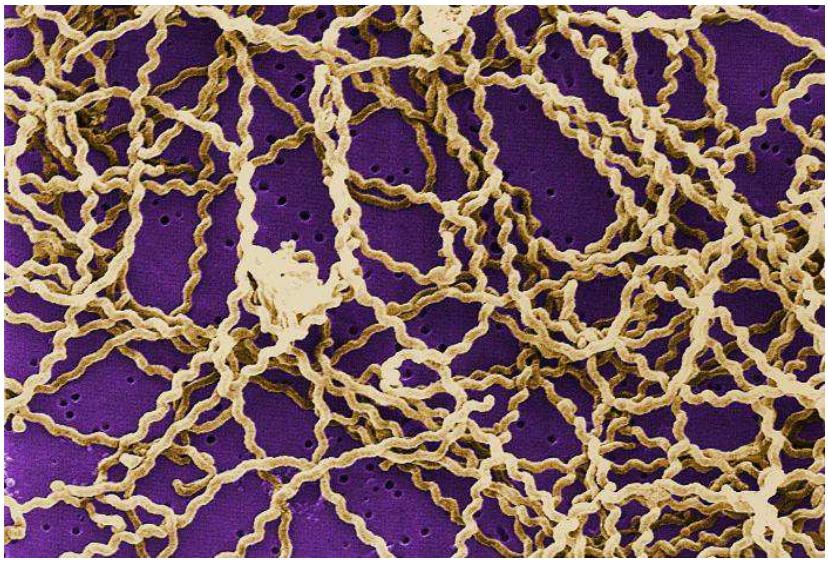
Slika 7. **Broj prijava oboljelih ljudi od Lymske borelioze u RH u razdoblju 2005-2014** (izvor HZJZ)

3. Leptospiroza

Naziv leptospiroza obuhvaća sve infekcije uzrokovane spiralnim bakterijama roda *Leptospira*, bez obzira na serotip, uključujući Weilov sindrom, zaraznu (spirohetsku) žuticu i vrućicu kanikola. Bolest je rasprostranjena diljem svijeta, a učestalost joj raste idući od subpolarnih prema tropskim krajevima. Leptospiroza se pojavljuje u mnogih domaćih i divljih životinja. Neke životinje obole i uginu, a neke djeluju kao kliconoše koje mjesecima izlučuju bakterije urinom u čovjekovu okolinu. Bakterije se mogu izlučivati i plodnom vodom i ovojnicama, mlijekom, spermom i slinom. Van organizma domaćina bakterije leptospiroze mogu u vodi, naročito stajaćicama, preživjeti tjednima, a pogoduju im toplo vrijeme i česte kiše pa je zbog toga češća pojava bolesti ljeti i u jesen. Izvori zaraze najčešće su sitni glodavci (osobito *Apodemus agrarius, Rattus rattus, Ratus norvegicus, Clethrionomys glareolus*) koji, kad se jednom zaraze, doživotno izlučuju leptospire. Čovjek je u prirodnom infekcijskom lancu leptospirama samo jedna karika i to sporedna. Perpetuiranje infekcije, a time i vjekovni opstanak rodu Leptospira, omugućuje životinjski svijet, a čovjek se nalazi na kraju odvojaka osnovnog infekcijskog lanca koji se njime prekidaju, jer, osim rijetkih izuzetaka, interhumanog ili humanoanimalnog prijenosa nema. Postoji više vrsta leptospira, a *Leptospira interrogans* je predstavnik svih patogenih leptospira. Na osnovi antigenskih svojstava podijeljena je u dvadesetak seroloških grupa, a svaka serološka grupa ima desetak i više serovarova. Ovisno o vrsti, bit će više ili manje zarazne za pojedine vrste domaćih životinja, pa i čovjeka, a ovisno o serološkom tipu izazvat će različito tešku bolest. U ljudi je leptospiroza najčešće profesionalna bolest kojoj su izložene osobe koje dolaze u kontakt sa zaraženom vodom: stočari, poljoprivrednici, radnici u industriji mesa, ali javlja se i kod osoba koje često borave u prirodi, npr. nakon kupanja u barama ili vodama stajaćicama. Prirodno žarište leptospiroze u nas je u nizinskom dijelu sjeverne Hrvatske, u istim endenskim područjima kao i hemoragijsku vrućicu s bubrežnim sindromom (HVBS).

3.1. Uzročnik

Uzročnici bolesti su patogene spiralne bakterije iz roda Leptospira (fam.*Spirohaetaceae,* red *Spirochaetales*). Ti spiralni mikroorganizmi tvore enzime (oksidaza, katalaza, lipaza, hijaluronizada..) koji oštećuju različita tkiva. Dužina im je oko 620 μm, promjer 0,1 μm,. Zavijeni su u obliku spirale zavojima 0,2 – 0,3 μm, a krajevi su u obliku kukica više ili manje savijeni. Leptospire žive aerobno, slobodno u slatkoj, slanoj ili morskoj vodi i kao paraziti ili komenzali u kralješnjaka i mogu biti patogene za životinje i čovjeka. U vodi su vrlo pokretne i mogu preživjeti tjednima. Leptospire su vrlo heterogeni organizmi koji se unutar vrste dijele na serološki tip leptospira (stl) koji je osnovna taksnomoska jedinica. Antigene razlike među serološkim tipovima leptospira utvrđuju se reakcijom aglutinacije s aglutinirajućim serumima pripremljenim na kunićima, a svaki serološki tip leptospira predstavljen je svojim referentnim sojem. Serološki tipovi leptospira su na osnovi znatnijih antigenih sličnosti svrstani u serološke skupine. Danas razlikujemo preko 300 različitih serovara leptospira podijeljenih u 25 grupa. Na prostorima Hrvatske serološkim ispitivanjem u bolesnika dokazano je 18 seroloških tipova leptospira, a prevladavale su vrste: *L. sejroe, L.pomona, L. australis i L. icterohaemorrhagiae.* Vrste se dijele na apatogene i patogene kojih ima 10 vrsta. Jedna od njih je *Leptospira interrogans* . Podijeljena je na osnovi antigenskih svojstava u dvadesetak serooških grupa, a svaka serološka grupa ima desetak i više serovarova. Neki serovarovi vrste *Leptospira Interrogans* su *grippothyphosa, sejroe, australis, pomona, canicola, icterohaemorrhagiae, tarassovi, saxkoebing, ballum, bataviae, poi, hardjo.* Leptospire se međusobno razlikuju po patogenosti prema raznim vrstama životinja i imunološki, što znači ako se preboli jedan serotip leptospiroze ne stiče se imunitet prema drugim serotipovima.



Slika 8. **Spiralni mikroorganizmi iz porodice Leptosipraceae koji uzrokuju leptospirozu** (izvor CDC)

3.2. Način širenja zaraze

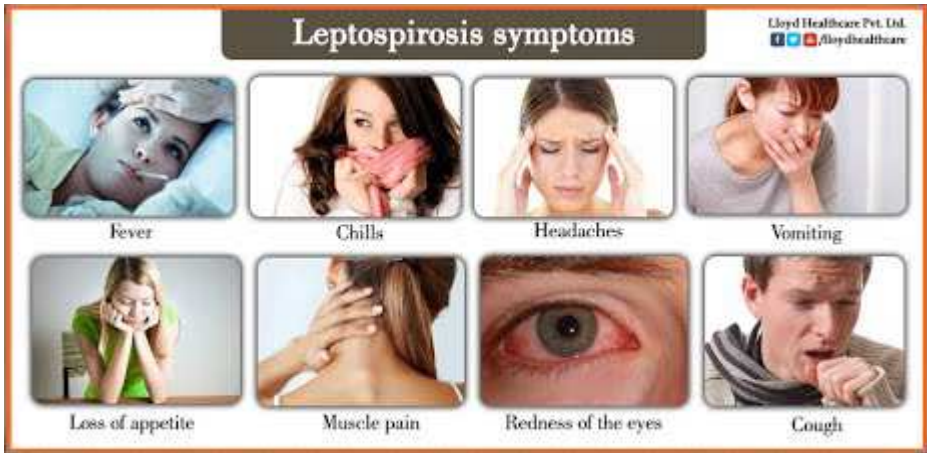
S obzirom na međuodnos s leptospirama životinje primljive za infekciju dijele se u tri skupine: slučajni domaćini, evolucijski domaćini i rezervoari. Slučajni su domaćini životinje koje, kao i čovjek, nakon infekcije najčešće očituju kliničke znakove bolesti, a ako prebole infekciju, izlučuju uzročnika urinom neko kraće vrijeme. Evolucijski su domaćini životinjske vrste u kojih je došlo do međusobne prilagodbe domaćina i određenoga serovara leptospira pa je infekcija najčešće latentna ili dolazi do blagoga oblika bolesti. Domaće životinje evolucijski su domaćini nekih serovara; goveda – serovari Hardjo i Pomona, svinje – serovari Pomona, Tarassovi i Bratislava, psi – serovar Canicola, a kopitari – serovar Bratislava. Ti će serovari u njih uzrokovati blagi oblik bolesti, no infekcija nekim drugim serovarom vjerojatno će se očitovati izraženijim kliničkim simptomima. Rezervoari bolesti su životinje koje nakon infekcije rijetko obole, često doživotno ostaju kliconoše i o njima ovisi opstanak uzročnika u prirodi. Od svih životinja koje mogu biti rezervoari kod nas su najznačajniji rezervoari leptospira glodavci. Imaju pristup farmama, domaćim zaraženim životinjama gdje se zaraze inficiranom hranom, tlom, vodom, a nakon toga se slobodno kreću izvan farmi i na taj način dalje šire zarazu. Od leptospiroze mogu oboljeti sve životinje bez obzira na dob, spol i pasminu. Ipak, čimbenici poput loše ishrane, loših uvjeta i pretjeranog iskorištavanja pogoduju lakšoj infekciji. Za razvoj kliconoštva bitan je i pH mokraće. Viši pH (lužnata sredina) utječe povoljno, a niži pH (kiselo) utječe nepovoljno. pH mokraće ovisi o prehrani pa ista životinja može izlučivati alkalnu ili kiselu mokraću. Ako je alkalna, životinja kliconoša će izlučivati žive, normalne leptosire, a ako je kisela leptospire će biti neinfekciozne ili uginule. Općenito gledajući, karnivori imaju kiselu mokraću, herbivori imaju pretežno alkalnu, što znači da je upravo kod njih kliconoštvo češće. U inficiranih životinja leptospire koloniziraju bubrege, umnažaju se i zadržavaju u epitelu tubula bubrega. Izlučuju se urinom i na taj način kontaminiraju tlo i vodu. Ljudi se mogu zaraziti na više načina i to putem izravnog kontakta s inficiranim životinjskim urinom ili tkivom (najčešće glodavaca, svinja, pasa i divljih životinja) ili neizravno tzv. sekundarnim izvorima leptospira i to kontaktom s inficiranom vodom, tlom, hranom i predmetima ili kupanjem u stajaćim vodama. Uobičajeno ulazno mjesto je oštećena koža, ranice ili izložene sluznice (očiju, nosa, usne šupljine). Rizik od obolijevanja ljudi i životinja u izravnoj je vezi s brojnošću populacije rezervoara, što je osobito izraženo u gospodarstvima gdje se ne provode mjere deratizacije ili tijekom takozvanih “mišjih godina”, kada broj slobodnoživućih mišolikih glodavaca višestruko poraste. Uz takozvane „mišje godine“ širenju zaraze pogoduje toplo vrijeme s puno padalina. Poplave koje su se kod nas zbile 2014. godine nakon kojih je dugo vremena bila prisutna stajaća voda omogućile su leptospirama preživljavanje i širenje zaraze, pa je tako kod nas te godine prijavljen veliki broj osoba zaraženih leptospirama.

3.3. Simptomi i znakovi

Infekcija leptospirama može uzrokovati vrlo različite kliničke oblike bolesti, od inaparentne infekcije preko netipične febrilne bolesti do zatajenja bubrega i najtežega kliničkog oblika, plućne hemoragije s letalnim ishodom. Kliničko očitovanje leptospiroze ovisi o primljivosti inficirane vrste, njezinu imunosnom statusu, infektivnoj dozi te virulenciji serovara ili soja leptospire koji je uzrokovao bolest. Inaparentni, blagi, samoograničavajući klinički oblici česti su u svih domaćih životinja i ljudi, no najčešće su vezani uz infekciju serovarom na koji se određena životinjska vrsta evolucijski prilagodila. Kod svinja se zaraza očituje kao opća akutna septikemija praćena žuticom, uglavnom u prasadi i mladih svinja. Bolest se može očitovati i blagim kliničkim znakovima, a bolesne svinje se brzo oporave. Teže posljedice infekcije mogu biti kod bređih krmača jer zaraza može rezultirati pobačajem ili rađanjem avitalne prasadi koja brzo nakon prasenja ugiba. Osim pobačaja, kao posljedica infekcije leptospirama može nastati kronični intersticijski nefritis (upala bubrega). Kod goveda se očituje opći infekcijski sindrom, ikterus, hemoglobinurija, pobačaj (oko 30%), prestanak produkcije mlijeka, kronični intersticijski nefritis i hemoragički mastitis, a smrtnost u goveda nije česta pri infekciji leptospirama za razliku od one u teladi. Kod mačaka znakovi bolesti su blagi ili inaparentni usprkos leptospiremiji i leptospiruriji te izraženim upalnim promijenama u jetri i bubrezima. Kod konja infekciju prati opći infekcijski sindrom, mijalgija, jaka episkleralna injekcija i promijene na očima koje jako nalikuju onima kod mjesečne sljepoće. Klinički znakovi u inficiranih pasa ovise o dobi i imunosti, utjecajima iz okoliša te o virulenciji serovara koji je uzrokovao infekciju. Perakutni oblik bolesti rezultat je opsežne leptospiremije i završava ugibanjem psa. Povišena tjelesna temperatura (39,5 – 40°C), drhtavica i sveobuhvatna mišićna slabost prvi su klinički znakovi bolesti. Nakon toga pas počinje povraćati, izraženi su znakovi dehidracije, te kolaps periferne cirkulacije. Također se može uočiti ubrzano disanje, brzo i nepravilno bilo kao i slaba punjenost kapilara. Oštećenje krvnih žila i poremećaji u zgrušnjavanju krviuzrok su hematemezi, meleni, epistaksi kao i brojnim petehijalnim krvarenjima. Pri kraju bolesni psi postaju depresivni i hipotermični, a ugibaju prije nego li se razviju oštećenja jetre i bubrega. Subakutni oblik infekcije očituje se povišenjem tjelesne temperature, anoreksijom, povraćanjem, proljevom, dehidracijom i pojačanom žeđi. Nevoljko kretanje i paraspinalna hiperestezija u pasa može biti posljedica upalnih zbivanja u mišićju, meningama ili bubrezima. Na sluznicama se uočava punokrvnost (injekcija), petehijalna i ekhimotična krvarenja.Česta je pojava kašlja i otežanog disanja praćena konjunktivitisom, rinitisom, itonzilitisom. Progresivno oštećenje bubrega očituje se oligurijom ili anurijom. U pasa koji prežive infekciju, funkcija bubrega se može vratiti u normalu za 2 do 3 tjedna ili se kao posljedica oštećenja očituje kronična kompenzatorna poliurija. Psi koji se oporave povremeno izlučuju leptospire urinom vrlo dugo vrijeme, nekoliko mjeseci pa i više godina nakon infekcije. Ikterus je puno češća pojava u pasa pri subakutnoj infekciji, a posljedica je intrahepatične kolestaze zbog upalnih promjena u jetri. U takvih pasa boja stolice se promijeni iz smeđe u sivu. U pasa s kroničnim aktivnim hepatitisom i kroničnom fibrozom jetre koji su posljedica leptospiroze uočava se kronična inapetencija, gubitak težine, ascites, žutica ili hepatoencefalopatija. Najčešće izdvajani serovarovi u pasa su *icterohaemorrhagiae, canicola i grippotyphosa*.

Kod čovjeka leptospiroze su u velikoj većini slučajeva kratkotrajne febrilne bolesti.
Inkubacijsko razdoblje iznosi 2 do 20 (obično 7 do 13) dana, a bolest ima dvije karakteristične faze. Prva, septikemična faza, nastupa naglo, a praćena je glavoboljom, jakim bolovima u mišićima, zimicom i visokom temperaturom koja često dosegne i 39 ^{0}C. Nakon tri ili četiri dana se javlja upala očiju. Ova prva faza traje 4 do 9 dana. Potom slijedi normalizacija tjelesne temperature. Druga ili imunološka faza pojavljuje se između šestog i dvanaestog dana

bolesti, a praćena je različitim simptomima ovisno o zaraženom tkivu. Ponovno se pojavljuje temperatura i drugi simptomi iz prve faze bolesti, a može se razviti i meningitis što uzrokuje ukočenost vrata, glavobolju, katkada i komu. Međutim, ti simptomi ne nastaju zbog infekcije moždane ovojnice već prije zbog upale do koje dovode otrovni učinci kojima tijelo nastoji uništiti bakterije. Leptospiroza u trudnoći, čak i u razdoblju rekonvalescencije, može biti uzrokom spontanog pobačaja.
Weilov sindrom je teški oblik leptospiroze koji uzrokuje stalnu vrućicu, poremećaj svijesti i smanjenu sposobnost zgrušavanja krvi što dovodi do krvarenja unutar tkiva. Taj sindrom počinje kao što počinju blaži oblici leptospiroze. Krvne pretrage ukazuju na anemiju, a od trećeg do šestog dana pojavljuju se znakovi oštećenja bubrega i jetre i ponekad hemoragijska upala pluća. Nenormalnosti bubrega mogu uzrokovati bolno mokrenje ili krv u mokraći, a oštećenje jetre je obično blago i potpuno se izliječi. Smrtnost od ove bolesti je moguća, posebno ako nastupi otkazivanje bubrega ili hemoragijska upala pluća. Letalitet se kreće oko 1% (kod Weilove bolesti i više od 20%).



Slika 9. **Simptomi leptosiroze kod ljudi**
(izvor www.youtube.com/watch?v=R0bvWSiUb5s)



Slika 10. **Simptomi leptosiroze kod psa**
(izvor http://www.vfad.com.my/companion-animals)

3.4. Dijagnoza i liječenje

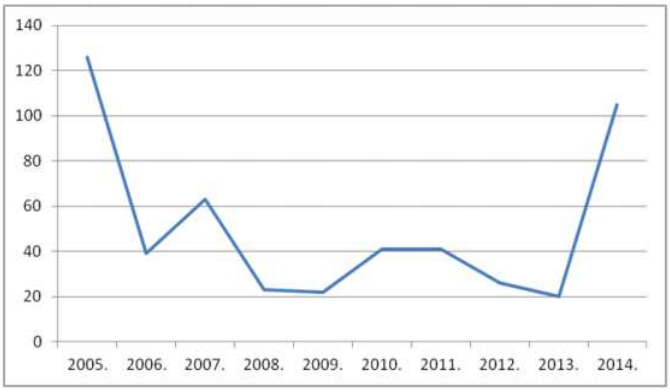
Dijagnoza bolesti se potvrđuje nalazom mikroorganizama ili pozitivnim serološkim testovima, a liječenje i profilaksa se uspješno provode antibioticima. Krv treba uzeti rano u tijeku bolesti, kako za hemokulturu, tako i da bi se dobio uzorak seruma iz akutnog stadija za serološko ispitivanje. Leptospire se mogu izolirati iz krvi, urina ili cerebrospinalnog likvora za vrijeme prve faze bolesti, inokulacijom na Fletcherovo hranilište; Ellinghausen, McCullough, Johnson, Harrisovo hranilište (EMJH); ili polisorbat (Tween 80) albumin medij. Nakon 1. tjedna, leptospire se mogu naći u urinu kulturom ili mikroskopiranjem u tamnom polju. Radiometrijska metoda uz upotrebu BACTEC 460 sistema, omogućava otkrivanje leptospira u krvi nakon samo 2 do 5 dana inkubacije. Uzorak seruma iz rekonvalescentnog stadija treba uzeti za vrijeme 3. ili 4. tjedna bolesti za serološke testove, koji uključuju aglutinaciju na stakalcu i mikroskopsku aglutinaciju, test indirektnog fluorescentnog protutijela, te visoko osjetljiv i specifičan imunoenzimski test (ELISA) i dot-ELISA metode.
Leptospire su kod liječenja osjetljive na sve antibiotike i sulfonamide, a osobito je izražena njihova osjetljivost na streptomicin (aminoglikozid) penicilin djeluje in vitro na sve tipove leptospira. U pokusu na životinjama zaštičuje životinju od oboljenja ako se dade rano nakon infekcije. Pri liječenju treba nastojati provesti terapiju magna sterilisans što znači aplicirati životinji penicilin (ampicilin) i streptomicin koji se velikim dijelom izlučuju kroz bubrege, a liječenje mora potrajati sve dok ne prestane leptospirurija. Streptomicin je antibiotik koji je apsolutno učinkovit kako u uklanjanju leptospira iz krvi tako i iz epitela bubrežnih tubula. Međutim, streptomicin smijemo davati životinji tek kada se uvjerimo da se funkcija oštećenih bubrega vratila u normalu. Potporna terapija u bolesnih životinja ovisi o jačini infekcije, stupnju oštećenja jetre i bubrega kao i eventualno nastalim komplikacijama. U jako bolesnih životinja očituju se znakovi dehidracije i šoka, a zbog povraćanja i proljeva potrebno je intravenski aplicirati poliionsku otopinu. U liječenju ljudi s uspjehom se primjenjuje ampicilin i doksiciklin (Vibramycin). U teškim slučajevima uz antibiotike, važne su i potporne mjere, uključujući infuzije i elektrolitsku terapiju. Teže slučajeve oboljelih treba što prije hospitalizirati, ali nije potrebna izolacija bolesnika jer kiselost čovjekovog urina uništava bakterije i bolest se ne prenosi s čovjeka na čovjeka (ipak je potreban oprez u rukovanju urinom bolesnika).
Na leptospirozu treba misliti kod svih bolesnika s vrućicom nepoznatog uzroka, koji su se pojavili u situaciji koja omogućuje zarazu leptospirama jer je slika bolesti nespecifična i lako je moguća kriva dijagnoza. Oporavak oboljelih može biti jako spor. Bolest poput sindroma kroničnog umora može trajati mjesecima, u rijetkim slučajevima ostaju stalna glavobolja i depresija, a ponekad se bakterija zadrži u očima i izaziva kronične upale.

3.5. Prevencija

Mjere prevencije su izuzetno važne za pojavu i širenje bolesti, a sam postupak je složen i praktički neizvediv. Najbitniji postupak u prevenciji je sistemska deratizacija (uništavanje glodavaca, posebno štakora). Preporučuje se stajski način držanja životinja, manje pašnjački, a uvjete u stajama održavati što više higijenski. S obzirom da je jedan od načina zaraze kontaktom, treba smanjiti kontakte među životinjama, a isto tako zaštiti vodu i hranu od kontakta sa zaraženim životinjama. Treba utvrditi moguće zaražene terene i vodu, a samu vodu za piće i bazene klorirati. Za ljude su preporuke prevencije izbjegavanje kupanja u rijekama i potocima gdje se kupa stoka, higijensko pranje ruku, pokrivanje posjekotina i ogrebotina nepromočivim zavojem prije kontakta sa zemljom, blatom ili vodom koji bi mogli biti kontaminirani urinom zaraženih životinja te nošenje zaštitne odjeće i obuće prilikom rada s potencijalno zaraženim životinjama. Cjepivo kao prevencija postoji za životinje, ali ne postoji cjepivo protiv leptosiroze za ljude. Bivalentno cjepivo koje sadrži 2 inaktivirana serovara (*icterohaemorrhagiae* i *canicola*) služe za cijepljenje pasa. Imunizacija takvim cjepivom spriječava pojavu jako izraženih kliničkih znakova bolesti, dakle ne i infekciju, a posljedica je izlučivanje leptospira mokraćom. Adekvatna imunizacija komercijalnim cjepivima sastoji se od 3 do 4 imunizacije u razmacima od 2 do 3 tjedna, a imunost potraje 6 do 8 mjeseci, no ni takav oblik cijepljenja ne sprečava da nakon prirodne infekcije životinje ne izlučuju leptospire mokraćom. Druga vrsta cjepiva je ona proizvedena od vanjske ovojnice leptospira koja je generator leptospirocidne aktivnosti protutijela i komplementa. Takva cjepiva sadrže antigene 5 serovarova, a maksimalan titar protutijela nastaje nakon 2 tjedna poslije jednokratnog cijepljenja. Psi su također zaštićeni od prirodne infekcije i izlučivanja leptospira mokraćom (npr. Duramune, Puppyshot). Titar protutijela razreda IgG primarno odgovornog za zaštitu od infekcije stvara se najmanje godinu dana nakon treće injekcije takvog cjepiva.

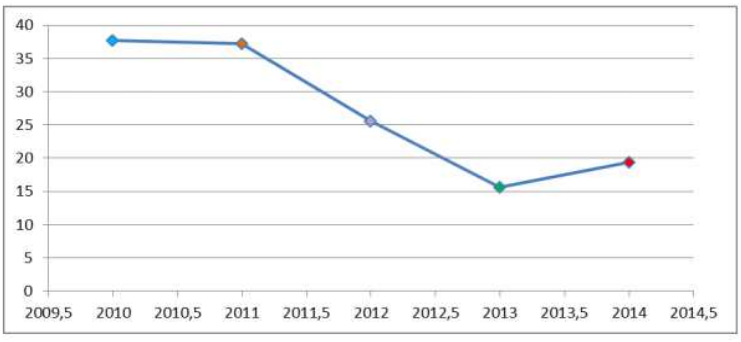
3.6. Stanje u Hrvatskoj

Prirodno žarište leptospiroze je nizinskom dijelu RH. Na slici možemo vidjeti broj oboljelih ljudi od 2005. – 2014. godine. U 2014. godini prijavljeno je 105 oboljelih i 1 umrla osoba od leptospiroze, što je višestruko više oboljelih od ove prirodnožarišne zoonoze nego zadnjih nekoliko godina (Slika 16). Radilo se o epidemijskoj godini u kojoj je porast povezan s klimatološkim čimbenicima koji među ostalim pogoduju povećanju populacije glodavaca (tzv. mišja godina). Također, 2014. godine Hrvatska je bila pogođena i poplavama što je pogodovalo očuvanju leptospira i širenje kod ljudi i životinja.



Slika 11. **Broj prijava oboljelih od leptospiroze u RH u razdoblju 2005.-2014.** (izvor HZJZ)

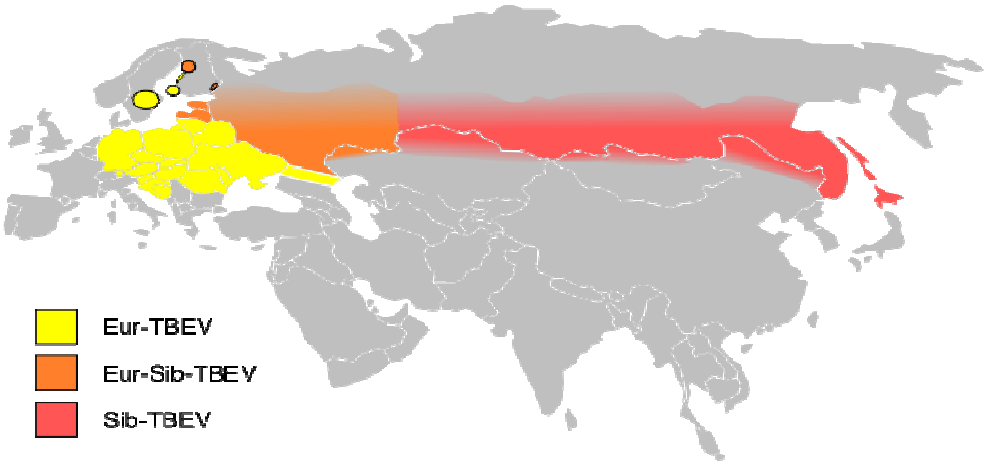
Pretraga krvi kod životinja na leptospirozu rutinski se izvodi s 12 uobičajenih serovarova bakterije *Leptospira spp.* (*sv. Icterohaemorrhagiae, sv. Australis, sv. Ballum, sv. Tarassovi, sv. Pomona, sv. Saxkoebing, sv. Hardjo, sv. Sejroe, sv. Bataviae, sv. Grippotyphsa, sv. Canicola i sv. Hardjobovis*) u početnom razrjeđenju seruma 1:100. Tijekom 2014. godine na leptospirozu izvršeno je 2902 pretrage uzoraka krvi podrijetlom od goveda, ovaca, koza i svinja, a pozitivne reakcije s barem jednim od 12 serovara utvrđene su u 549 uzoraka krvi. U usporedbi s 2013. godinom utvrđeno je gotovo 20 % više seropozitivnih goveda, ovaca, koza i svinja. Tijekom 2014. godine serološki je pretraženo ukupno 5782 uzoraka krvi kopitara na leptospirozu, od čega je pozitivno bilo 1119 uzoraka tj. 19,35 % ukupno pretraženih uzoraka.



Slika 12. **Prikaz serološki pozitivnih kopitara u razdoblju 2009. – 2014. u %** (izvor HZJZ)

4. Krpeljni meningoencefalitis (KME)

Krpeljni meningoencefalitis (KME) je upalna bolest središnjeg živčanog sustava koju uzrokuje RNA virus iz roda roda *Flavivirus***,** porodice *Flaviviridae*, serokompleksa krpeljnog encefalitisa. Prvi opisi krpeljnog encefalitisa potječu iz 18. stoljeća u crkvenim zapisima na Aalandskom otočju u Finskoj. Austrijski liječnik Schneider je 1931. godine opisao epidemije akutnog seroznog meningitisa s redovitim sezonskim pojavljivanjem. Virus krpeljnog encefalitisa je prvi puta izolirao Lev Zilber 1937. godine u Rusiji iz krpelja *Ixodes persulcatus*, a bolest je nazvana "ruski proljetno-ljetni encefalitis". U srednjoj je Europi virus izoliran 1948. godine iz oboljele osobe na području Čehoslovačke, a nedugo zatim iz krpelja *Ixodes ricinus*. Retrogradni su podaci pokazali opise slične bolesti i u brojnim drugim europskim državama nekoliko desetljeća prije prve izolacije virusa. U Čehoslovačkoj je ova bolest bila poznata kao "epidemijski encefalitis". Nedugo nakon detekcije u Čehoslovačkoj, virus krpeljnog encefalitisa je izoliran na širokom području Euroazije (1952. godine u Mađarskoj, 1954. godine u Poljskoj i Bugarskoj, 1955. godine u Austriji, 1959. godine u Rumunjskoj, 1960. godine u Njemačkoj, a istodobno i na području Finske i Švedske te sjeverne Kine i Japana). I danas se virus rasprostire diljem Europe i Azije. Postoje tri podvrste virusa s različitim kliničkim prezentacijama: zapadnoeuropski tip, sibirski tip i dalekoistočni tip. Dalekoistočni tip je teži oblik i ima visoku stopu smrtnosti, dok u Hrvatskoj i drugim okolnim zemljama prevladava zapadnoeuropski tip krpeljnog meningoencefalitisa s blažim tijekom bolesti. Slučajeva sporadične zaraze virusom ima čitave godine, no najveći broj zaraza se pojavljuje od proljeća do rane jeseni, u vrijeme najveće aktivnosti krpelja. Bolest najčešće zahvaća moždani parenhim i moždane ovojnice,kada se prezentira kao meningoencefalitis, dok se rijetko može prezentirati izolirano kao encefalitis (upala moždanog tkiva) ili kao meningitis (upala moždanih ovojnica). Dio zaraženih virusom ne razvije nikakve simptome bolesti te u tom slučaju ona prolazi prirodno, bez liječenja. Na čovjeka se virus prenosi ubodom zaraženog šumskog krpelja (*Ixodes ricinus*).



Slika 13. **Rasprostranjenost virusa u Europi i Aziji**
(izvor https://en.wikipedia.org/wiki/Tick-borne_encephalitis#/media/File:EurAsia_TBE-belt.svg)

4.1. Virus krpeljnog encefalitisa (KE)

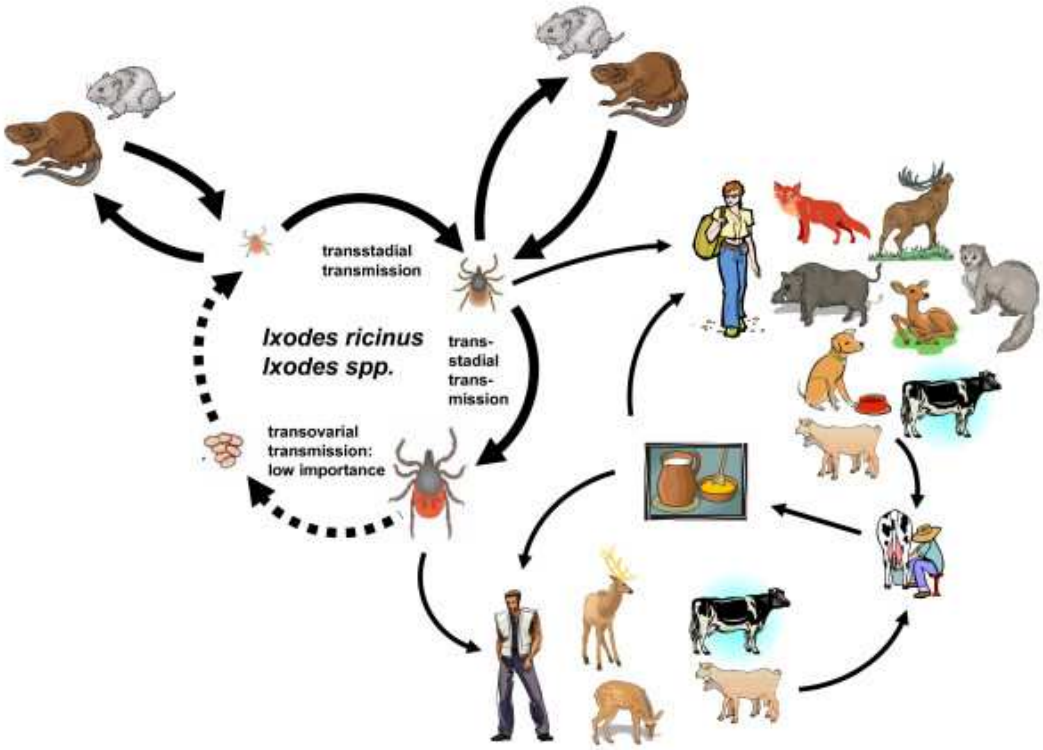
Virus KE je mali (40-60 nm), kuglasti, ovijeni virus koji pripada porodici Flaviviridae, rodu Flavivirus, serokompleksu krpeljnog encefalitisa. Genom čini jednolančana pozitivna (+) RNK koja kodira tri strukturna proteina: protein nukleokapside (C), glikoprotein ovojnice (E) i membranski protein (M) te sedam nestrukturnih proteina: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5. Glikoprotein E odgovoran je za adsorpciju virusa na stanicu domaćina te fuziju virusne ovojnice sa staničnom membranom tijekom procesa umnožavanja. Nadalje, E protein izaziva tvorbu neutralizacijskih protutijela koja imaju zaštitnu ulogu, a čini se da istu ulogu imaju i protutijela stvorena na NS1 protein. Na temelju filogenetske analize dokazana su tri podtipa virusa KE: europski, dalekoistočni i sibirski podtip koji se međusobno razlikuju 3,6-5,6 % u slijedu nukleotida. Analize nukleotidnih sekvenci različitih izolata pokazale su da europski podtip virusa KE ne pokazuje značajne antigene varijacije za razliku od dalekoistočnog i sibirskog podtipa u kojih je dokazana genetska heterogenost. Kod sibirskog su podtipa opisane dvije genetičke linije: “sibirska” koja uključuje sojeve izolirane na području Sibira i “baltička” koja uključuje sojeve s područja oko Baltičkog mora, Estonije, Latvije i Finske. U novije su vrijeme izolirane varijante virusa na području Irkutska, istočnog Sibira, Rusije i Mongolije koje ne pripadaju niti jednom podtipu. Umnožavanje virusa odvija se u citoplazmi inficiranih stanica. Nakon vezanja glikoproteina E za stanični receptor, virus u stanicu ulazi endocitozom. Niski pH u endosomu uzrokuje konformacijske promjene E proteina, nakon čega dolazi do fuzije virusne ovojnice s membranom endosoma i otpuštanja RNK u citoplazmu. Genom djeluje kao mRNK i prevodi se u poliprotein. Zatim se sintetizira negativan (-) lanac RNK, koji služi kao kalup za sintezu pozitivnog (+) lanca genoma. Novosintetizirana genomska RNK spaja se s proteinom kapside i tvori nukleokapsidu. Virus dobiva ovojnicu pupanjem kroz citoplazmatske vakuole, a iz stanice se oslobađa egzocitozom ili lizom. Virus KE razlikuje se od ostalih članova roda prema otpornosti na kiselu sredinu (u želučanom soku infektivnost ostaje očuvana do 2 sata) zbog čega je moguća infekcija mlijekom zaraženih životinja. Virus je infektivan u mlijeku pri 4° C dva tjedna, a u maslacu 60 dana. Grijanjem mlijeka titar virusa se smanjuje, ali tek pasterizacija učinkovito inaktivira virus.

4.2. Način širenja zaraze

U prirodnom ciklusu prijenosa virus KE se održava zahvaljujući trajno inficiranim vektorima i rezervoarima između kojih se, tijekom hranjenja krpelja, uzročnik može prenositi u oba smjera. Iako je dokazano da najmanje 16 vrsta krpelja može prenositi virus KE, za održavanje virusa u prirodi značajne su dvije vrste: *Ixodes ricinus* - vektor europskog podtipa te *Ixodes persulcatus* - vektor dalekoistočnog i sibirskog podtipa virusa. U svom razvojnom ciklusu krpelj prolazi kroz tri oblika: larva, nimfa i odrasli oblik. Obrok krvi nužan je krpeljima u svakoj razvojnoj fazi te se hrane tri puta na različitim domaćinima. Larve i nimfe uobičajeno se hrane na malim šumskim glodavcima (miševi, voluharice), a adulti na većim divljim (jeleni, lisice) i domaćim životinjama (koze, ovce, goveda). U krpeljima se virus prenosi transstadijski i transovarijski zbog čega je moguć prijenos uzročnika na sljedeće generacije. Uz infekcije krpelja tijekom hranjenja na viremičnim životinjama dokazan je i prijenos virusa između inficiranih i neinficiranih krpelja tijekom istodobnog hranjenja na imunim mišolikim glodavcima u kojih nije bila detektabilna viremija. Endemsko održavanje virusa omogućuju životinjski rezervoari, od kojih su najznačajniji mišoliki glodavci. U glodavaca je dokazana mogućnost vertikalnog prijenosa virusa KE transplacentno ili preko mlijeka. Raznolikost putova prenošenja uzročnika u prirodnom ciklusu prijenosa objašnjava endemsko pojavljivanje bolesti na određenim područjima kao i kompleksnost mjera prevencije i suzbijanja KE. Veliki broj domaćih i divljih životinja može biti inficiran virusom KE. Od domaćih životinja, klinički oblici bolesti opisuju se sporadično u pasa i konja u kojih je dokazana kratkotrajna niska viremija te nisu izravno izvor infekcije za ljude. Supkliničke infekcije domaćih preživača imaju znatno veće značenje za zdravlje ljudi jer se uzročnik može izlučivati mlijekom te je u posljednje vrijeme sve veći broj opisanih epidemija KE nastalih konzumacijom nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda od inficiranih koza i goveda. Stoga je virus KE značajan uzročnik u humanoj medicini i s aspekta sigurnosti hrane. Ljudi nakon infekcije imaju nisku razinu viremije te su slučajni krajnji domaćini. Bolest se na čovjeka može prenijeti na sljedeće načine:

1. ubodom krpelja - za vrijeme hranjenja krpelj putem sline unosi zarazu u krvotok domaćina,
2. alimentarnim putem – koristeći neprokuhano mlijeko (kozje, rjeđe kravlje) ili mliječne proizvode,
3. kontaktnim putem - pri skidanju krpelja s domaćih životinja, prilikom pomaganja pri porodu oboljelih životinja, pri laboratorijskom radu s virusom krpeljnog meningoencefalitisa.. U tom načinu prijenosa bolesti virus se unosi kroz sluznicu ili ispucalo mjesto na koži.

Na našem području je najčešći način prijenosa zaraze ubodom krpelja, a prijenos virusa sa čovjeka na čovjeka nije poznat.



Slika14. **Prikaz prijenosa zaraze krpeljnog encefalitisa**

(izvor www.researchgate.net)

4.3. Simptomi i znakovi

Bolest u čovjeka obično nastaje 7-14 dana nakon uboda krpelja, no inkubacija može iznositi od jednog do 28 dana. Seroepidemiološke studije pokazale su da u endemskim područjima 70-95 % humanih infekcija prolazi asimptomatski. Kod trećine zaraženih infekcija se očituje kao nespecifična febrilna bolest, s potpunim oporavkom. Pojedini podtipovi virusa KE pokazuju afinitet za određene dijelove središnjeg živčanog sustava što rezultira različitom kliničkom slikom. U tipičnom obliku bolest uzrokovana europskim podtipom virusa KE ima bifazičan tijek (50-77 % zaraženih). U ostalih bolesnika prva faza izostaje te bolest započinje neurološkim simptomima. Prva faza bolesti traje 1-8 dana i rezultat je viremije koja se pojavljuje nakon umnožavanja virusa na mjestu inokulacije. Tijekom ove faze bolesti bolesnici se tuže na nespecifične simptome uobičajene za akutne infektivne bolesti: umjereno povišenu tjelesnu temperaturu, bolove u mišićima, kostima i zglobovima te glavobolju. Nakon toga nastupa asimptomatsko razdoblje koje traje 2-10 dana nakon kojeg se u 20-30 % inficiranih pojavljuje druga faza bolesti obilježena naglim početkom s visokom temperaturom

i znacima upale središnjeg živčanog sustava (meningitis, encefalitis, mijelitis, radikulitis), a rezultat je prodora virusa u središnji živčani sustav. Obično se u mlađih osoba razvijaju blaži oblici bolesti, dok se u bolesnika starijih od 60 godina mogu javiti teže kliničke slike meningitisa /encefalitisa/mijelitisa. Mortalitet iznosi 1-2 %, dok oko 20 % oboljelih ima blaže neuropsihijatrijske posljedice. Rekonvalescencija je obično produžena, obilježena glavoboljom i klonulošću. Infekcija uzrokovana dalekoistočnim podtipom virusa krpeljnog encefalitisa obično ima monofazičan tijek. Klinička slika je teža nego kod europskog podtipa, često s encefalitičkim simptomima i višom smrtnošću (5-35 %). U 30-60 % preživjelih zaostaju trajne neurološke posljedice (mlohava paraliza ramenog pojasa i ruku, epilepsija). Kronična infekcija virusom KE opisana je u bolesnika zaraženih sibirskim podtipom virusa na području Sibira i ruskog Dalekog Istoka, kod kojih je virus izoliran i 10 godina nakon uboda krpelja. Smrtnost kod sibirskog podtipa virusa KE iznosi oko 2-3 % (66,67).

Infekcija virusom KE može se očitovati kao blaga ili umjereno teška nespecifična febrilna bolest s potpunim oporavkom. Nešto rjeđe se manifestira kao subakutni meningoencefalitis s gotovo potpunim oporavkom ili umjerenim rezidualnim tegobama koje su prisutne duže vrijeme i koje postupno prestaju, a može se razviti i encefalitis ili encefalomijelitis s teškim i trajnim neurološkim posljedicama pa i smrću. Najrjeđe infekcija može imati kronični tijek s polaganim, ali stalnim pogoršanjima što rezultira nastankom trajnih oštećenja ili bolest ima smrtni ishod. Febrilni se oblik bolesti (“febrilna glavobolja”) pojavljuje u trećine oboljelih. Karakteriziran je visokom temperaturom do 39°C, jakom glavoboljom, ali bez neuroloških znakova te uz uredan nalaz u cerebrospinalnom likvoru (CSL). Kod ovog kliničkog oblika dolazi do potpunog oporavka. Meningitis je praćen visokom temperaturom, glavoboljom, općom slabošću, mučninom povraćanjem te vrtoglavicom. Oporavak je postupan tijekom 7-14 dana. Meningoencefalitis se javlja rjeđe. Očituje se različitim stupnjevima poremećaja svijesti, nemirom, hiperkinezijom, tremorom, hemiparezom/hemiplegijom i epilepsijom. Karakterističan znak infekcije virusom KE je ataksija. Meningoencefalomijelitis je najteži oblik bolesti koji se očituje parezama, obično 5-10 dana nakon razdoblja remisije. Pojavi pareza prethode jaki bolovi u ekstremitetima. Gornji ekstremiteti su zahvaćeni češće od donjih. Tijek bolesti je težak, a oporavak dugotrajan s trajnim oštećenjima u velikom broju oboljelih. U slučaju zahvaćanja produžene moždine i moždanog debla prognoza je vrlo loša sa smrtnim ishodom unutar 5-10 dana. U rijetkim se slučajevima mijelitis može pojaviti kao samostalna bolest. Za poliradikulitis su karakteristična oštećenja perifernih živaca. Tijek bolesti je bifazičan. Žarišni neurološki ispadi pojavljuju se tijekom druge faze, no oporavak je obično potpun. Postoje i pojedinačna izvješća o rijetkim kliničkim manifestacijama KE izvan središnjeg živčanog sustava kao što su hepatitis, pankreatitis i miokarditis. Kronična infekcija virusom KE opisana je samo kod sibirskog podtipa virusa. Postoje dva oblika kronične infekcije. Prvi se oblik često definira kao dugotrajne posljedice nekog od akutnih oblika KE kod kojih dolazi do postupnog pogoršanja simptoma tijekom više mjeseci ili čak godina. Međutim, kronični oblik KE može početi i bez tipičnih simptoma akutne infekcije. U mnogim slučajevima dolazi do postupnog razvoja neuroloških simptoma nakon uboda zaraženog krpelja, ponekad i tijekom više godina.

4.4. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza se postavlja na temelju epidemioloških podataka i kliničke slike, a potvrđuje se izolacijom virusa i serološkom dijagnostikom. Specifičnog liječenja nema, provode se isključivo simptomatske terapijske mjere u bolnici. Ako se ubod krpelja dogodio na području s visokim rizikom za razvoj krpeljnog meningoencefalitisa i on je ostao na koži dulje vrijeme, primjerice preko noći, moguće je pasivnom imunizacijom (hiperimuni gamaglobulin) odnosno davanjem gotovih protutijela zaštititi osobu od krpeljnog meningoencefalitisa.
Za vrijeme akutne febrilne faze virus se može izolirati iz krvi bolesnika inokulacijom u mišju sisančad ili stanične kulture. Također se molekularnim metodama (reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraze; RT-PCR) može dokazati virusna RNK. Pomoću RT-PCR moguće je razlikovati podtip virusa, što je osobito važno u područjima gdje cirkulira više podtipova. Međutim, ove se metode rijetko koriste u rutinskoj dijagnostici budući da se bolesnici obično javljaju liječniku tek kada se pojave znaci infekcije središnjeg živčanog sustava, a tada virus više nije prisutan u krvi. Stoga se dijagnostika KE obično provodi serološkim metodama. Protutijela u serumu i likvoru su obično detektabilna pri pojavi neuroloških simptoma. Najčešće se koriste imunoenzimni test (ELISA) ili indirektni imunofluorescentni test (IFA) kojima se određuju IgM i IgG protutijela. U testu inhibicije hemaglutinacije određuju se ukupna protutijela te je za potvrdu dijagnoze potrebno dokazati dinamiku titra protutijela. Zbog mogućih križnih reakcija s drugim flavivirusima (virus Zapadnog Nila, virus dengue, Usutu virus, virus žute groznice i dr.), za potvrdu infekcije virusom KE koriste se neutralizacijski testovi (neutralizacijski test redukcije plakova, brzi test inhibicije fluorescentnih žarišta). Za izvođenje ovih testova potrebna je razina biosigurnosti trećeg stupnja te se oni obično rabe samo u referentnim laboratorijima. IgM protutijela prisutna su najmanje šest tjedana, ali mogu perzistirati do 10 mjeseci nakon infekcije ili čak dulje. IgG protutijela dosežu maksimalne vrijednosti u rekonvalescenciji i perzistiraju doživotno. Kao dodatna metoda za potvrdu primarne infekcije virusom KE koristi se i određivanje aviditeta IgG protutijela. Ova je metoda osobito korisna za razlikovanje akutne/nedavne infekcije u slučajevima duge perzistencije IgM protutijela. U početku infekcije nastaju IgG protutijela niskog aviditeta (niskog afiniteta za antigen) koja sazrijevanjem imunološkog odgovora poprimaju visoki aviditet. Kako bi se utvrdila točna učestalost i javnozdravstveno značenje KE, Europski centar za kontrolu bolesti (engl. European Centre for Disease Control) je 2011. godine predložio zajedničke kriterije za defi niranje i dijagnozu KE. Prema ovim preporukama bolesnik ima KE ako ispunjava:
a) kliničke kriterije - simptomi upale središnjeg živčanog sustava (meningitis, meningo-encefalitis, encefalomijelitis, encefaloradikulitis);
b) epidemiološke kriterije (izloženost istom izvoru hrane - nepasteriziranim mliječnim proizvodima kao i potvrđeni slučaj KE tijekom epidemije, moguća izloženost “krpeljima u endemskom području” ili “boravak u endemskom području”);
c) laboratorijske kriterije - za vjerojatan slučaj (detekcija specifičnih IgM virus KE u serumu), za potvrđen slučaj (detekcija specifičnih IgM i IgG protutijela u serumu, detekcija IgM ili IgM i IgG protutijela u CSL-u, serokonverzija ili značajan porast specifičnih protutijela u

parnim uzorcima seruma, detekcija virusne RNA u kliničkim uzorcima, izolacija virusa KE iz kliničkih uzoraka).
Slučaj se klasificira kao: a) vjerojatan ako ispunjava kliničke kriterije te laboratorijske kriterije za vjerojatan slučaj ili ako ispunjava kliničke kriterije uz epidemiološke kriterije;
b) potvrđen ukoliko ispunjava kliničke kriterije te jedan od laboratorijskih kriterija za potvrdu infekcije

4.5. Prevencija

Uz opće mjere prevencije osobe koje su profesionalno vezane uz prirodna staništa krpelja te izletnici ili rekreativci koji često odlaze u ta područja mogu se od KME zaštititi i cijepljenjem**.** Cjepivo je atenuirani (umrtvljeni) uzročnik, a cijepljenje je najbolje započeti tijekom zimskih mjeseci kako bi se osigurala zaštita prije sezone krpelja u proljeće. Zaštita se postiže cijepljenjem dva puta u razmaku od tri do četiri tjedna, a docjepljivanje radi održavanja postignute zaštite provodi se nakon godinu dana (jedna doza), a zatim svakih tri do pet godina po jedna doza. Već određeno vrijeme nakon druge doze postoji zadovoljavajuća zaštita u oko 97% cijepljenih osoba. Bitno je naglasiti da se cijepljenje ne provodi nakon ugriza krpelja.
Od općih mjera prevencije poželjno je hodati u prirodi obilježenim stazama koje nisu zarasle u žbunje, izbjegavati provlačenje kroz grmlje, ležanje na tlu, odlaganje odjeće na grmlje i sl.
Trebalo bi nositi odjeću dugih rukava i nogavica, svijetle boje kako bi se krpelji lakše uočili i izbjegavati materijale s dlačicama poput vune i flanela jer se na njih krpelji lakše prihvate. Obuća bi trebala biti zatvorena. Korisna je i uporaba repelenata. Repelentno djelovanje imaju i eterična ulja poput lavande i geranija, pa se mogu koristiti i prirodni pripravci s tim uljima. Pri povratku kući potrebno je skinuti odjeću i pregledati pažljivo cijelo tijelo, a osobito područja s najtanjom kožom kao što su prepone, pazusi, oko pupka, ispod dojki, iza uha, na glavi, a kod djece i vlasište. Ako se otkrije krpelj, potrebno ga je što prije odstraniti s kože. Kod uklanjanja krpelja ne savjetuje se nanošenje nikakvih sredstava poput ulja, alkohola i sl. jer se time samo povećava rizik od zaraze. Krpelja je potrebno uhvatiti pincetom (dezinficiranom alkoholom ili plamenom) uz samu kožu te laganim povlačenjem uz rotaciju krpelja polako izvući iz kože. Mjesto uboda potrebno je dobro isprati vodom i sapunom te dezinficirati. Ukoliko na mjestu uboda zaostane rilce možemo ga pokušati odstraniti sterilnom iglom, a ako to nije moguće nije potrebna nikakva dodatna intervencija (poput npr. kirurške).

4.6. Epidemiologija krpeljnog encefalitisa

KE se pojavljuje endemski na širokom području od srednje Europe i Skandinavskog poluotoka do Japana. Godišnje se u svijetu bilježi 10,000-15,000 slučajeva KE, od čega ~3,000 na području Europe. U posljednja je dva desetljeća opažen porast incidencije KE u endemskim područjima, ali i pojava sporadičnih slučajeva izvan endemskih područja. U područja vrlo visokog rizika (incidencija veća od 10/100,000) spadaju Rusija, Estonija, Latvija, Litva, Češka i Slovenija. Visoku incidenciju KE bilježe i Njemačka, Poljska, Švicarska, Finska, Slovačka i Mađarska. Kao mogući čimbenici koji utječu na porast incidencije KE navode se klimatske promjene (progresivno globalno zatopljenje) što uzrokuje povećanje populacije rezervoara i vektora, migracije stanovništva u prigradska područja te promjene navika ljudi - češći boravak i aktivnosti u prirodi. Vremenske i prostorne promjene temperature, količina oborina i vlažnost zraka imaju s velikom vjerojatnošću značajan učinak na biologiju i ekologiju krpelja. Nadalje, pojavljuju se nova endemska žarišta. Ranija su epidemiološka istraživanja dokazala pojavnost krpelja na nadmorskim visinama do 800 m, dok noviji podaci na području srednje Europe i Švedske ukazuju na širenje staništa krpelja na veće nadmorske visine, čak do 1,500 m. U Kirgistanu su endemska žarišta zabilježena čak i na visinama do 2,100 m. U širenju virusa na nova područja važnu ulogu imaju ptice selice koje prenose zaražene krpelje, iako one zbog niske viremije nisu značajni rezervoari bolesti. Premda se većina infekcija pojavljuje nakon boravka u endemskim područjima, sve se češće spominju infekcije nastale u urbanim područjima (gradskim parkovima, vrtovima), a opisane su i infekcije nastale nehotičnim unošenjem krpelja na odjeći ili na samoniklom cvijeću.

4.7. Stanje u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je KE prvi puta opisan 1953. godine uz izolaciju virusa u okolici Križevaca (Stara Ves). Uz panonsko žarište nakon 1961. godine dokazana su i druga žarišta u kontinentalnoj Hrvatskoj (Bjelovar, Pakrac, Koprivnica, Karlovac, Varaždin) kao i nekoliko manjih mediteranskih žarišta u okolici Zadra, Pule i zaseoku Nadsela na otoku Braču. Prvi klinički slučajevi u blizini Zagreba opisani su 1968. godine na Medvednici , a 1991. godine je dokazano novo žarište KE u Gorskom kotaru. Seroprevalencija KE u ljudi i životinja na području Hrvatske prati se od pojave prvih kliničkih slučajeva. U razdoblju od 1961. do 1964. godine, Stara Ves je i dalje bila aktivno žarište KE na što ukazuje visok stupanj prokuženosti ljudi (32,14 %) i životinja (konji 86,96 %; krave 53,73 %). Na istom su području 1972. godine neutralizacijska protutijela dokazana u 47,50 % humanih i 59,49 % životinjskih seruma. U razdoblju od 1962. do 1977. godine u žarištu na području Nadsela, seropozitivitet u ljudi iznosio je 22,43 %, a u ovaca 56,09 %. Nadalje, metodom reakcije vezanja komplementa i inhibicijom hemaglutinacije specifična protutijela za KE dokazana su 1976. godine u 10-33 % stanovnika sjeverozapadne Hrvatske, 2,9 % stanovnika istočne te 0,8 % stanovnika sjeverne

Hrvatske. Seroprevalencija KE ispitivana je i na području srednje Dalmacije (Zadar, okolica Splita, otok Brač) gdje je 1980. godine seropozitivno bilo 2,41 % ispitanika. Seropozitivne su osobe (2,63 %) dokazane i na području južne Dalmacije, od Slanog do Ćilipa. U istraživanjima provedenim 1998-1999. godine protutijela na virus KE nađena su u 1,17 % stanovnika Hvara te 1,41 % stanovnika Mljeta. U Međimurskoj je županiji je 1997. godine seroprevalencija iznosila 3 %, a 2007. godine na istom području 16 %. Seroepidemiološko istraživanje provedeno u šumskih radnika u srednjoj Posavini pokazalo je seroprevalenciju od 4,41 %. Prisustvo virusa KE dokazano je i u krpeljima. Iz krpelja sakupljenih u prirodnim žarištima u sjeverozapadnim (okolica Križevaca, Medvednica) i istočnim (okolica Vinkovaca, Donjeg Miholjca) dijelovima Hrvatske, stopa zaraženosti je 1976. godine iznosila 3,8 % odnosno 0,5 %. U nedavno objavljenom istraživanju, identifikacijom vrste krpelja koji su parazitirali na lisicama (*Vulpes vulpes*), dokazano je da je *Ixodes ricinus* daleko najzastupljenija vrsta krpelja u kontinentalnoj Hrvatskoj što potvrđuje epidemiološku osnovu za endemsko pojavljivanje KE na tom području. U istom je istraživanju opisan dokaz virusa KE u 7 skupnih uzoraka krpelja uzorkovanih s lisica na području Varaždinske i Zagrebačke županije te u slezeni dva jelena (*Cervus elaphus*) s područja Osječko-baranjske te Vukovarsko-srijemske županije. Prevalencija virusa u uzorcima krpelja podjednaka je ili nešto viša u odnosu na druga endemska područja Europe. Filogenetska je analiza pokazala da svi detektirani virusi pripadaju europskom podtipu virusa KE te da su genetski vrlo srodni što ponovno potvrđuje endemsku pojavu bolesti na području kontinentalne Hrvatske. Prema podacima Referentnog centra za epidemiologiju Ministarstva zdravlja pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je u razdoblju od 1993-2013. godine prijavljeno ukupno 777 oboljelih od KE, u rasponu od 11 do 87 godišnje (incidencija 0,20-1,90/100,000 stanovnika). Najviša je incidencija KE zabilježena u sjeverozapadnim županijama (Koprivničko-križevačka, Bjelovarsko-bilogorska, Krapinsko-zagorska te Međimurska županija). Među oboljelima najmanji je udio djece predškolske dobi (2 %), djeca školske dobi i adolescenti čine 10 % oboljelih, nakon čega se opaža porast te je 88 % oboljelih u dobi starijoj od 20 godina. Prosječna je dobno specifična incidencija najviša u dobi 50-59 (1,42/100,000) te 30-39 godina (1,01/100,000). Većina infekcija (73 %) zabilježena je u razdoblju od svibnja do srpnja kada je najveća aktivnost krpelja.

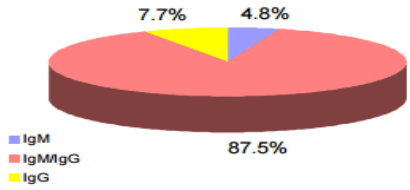
U klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u Zagrebu provedeno je sedmogodišnje istraživanje seroepidemiologije krpeljnog meningoencefalitisa u Hrvatskoj. Cilj je bio analizirati seroepidemiologiju krpeljnog meningoencefalitisa od 2002. do 2008.godine. Uključeni su bolesnici iz svih endemskih područja (područja između Save i Drave, s lokalnim žarištem u Gorskom kotaru). Enzimskim imunotestom određivani su anti-KME IgM i IgG u serumu. Kriteriji za postavljanje dijagnoze KME su bili: IgM pozitivn, IgM i IgG pozitivno, Titar IgG najmanje 4 puta veći od granične vrijednosti testa.
Od 5403 seruma koja su testirana na anti-KME, 610 (11,3%) seruma je bilo anti-KME pozitivno, što je 435 ispitanika. Raspodjela 435 ispitanika po mjesecima se može vidjeti na slici 15. U 312 (71,7%) bolesnika potvrđen je akutni KME.

Raspodjela ispitanika s pozitivnim anti-KME protutijelima po mjesecima tijekom 7 godina

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	total
2002.	3	3	3	7	13	24	15	8	6	6	1	7	96
2003.	1	1	0	6	8	17	15	7	3	6	1	0	65
2004.	1	1	2	3	9	16	15	10	4	4	3	2	70
2005.	1	3	0	2	9	11	6	18	6	4	0	2	62
2006.	0	1	0	0	3	7	15	11	3	4	2	5	51
2007.	1	0	3	3	2	7	12	1	1	1	4	2	37
2008.	1	0	1	3	5	6	19	8	3	5	3	0	54
total	8	9	9	24	49	88	97	63	26	30	14	18	435

Slika 15. **Raspodjela ispitanika s pozitivnim anti-KME protutijelima po mjesecima tijekom 7 godina** (izvor hrcak.srce.hr)

Dijagnostički kriteriji za 312 akutnih KME



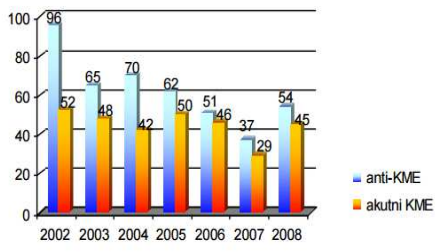
Anti-KME	Broj bolesnika
IgM	15
IgM + IgG	273
Visoki titar IgG	24

Slika 16. **Dijagnostički kriteriji za 312 akutnih KME** (izvor hrcak.srce.hr)

Pozitivni anti-KME vs. akutni KME bolesnici

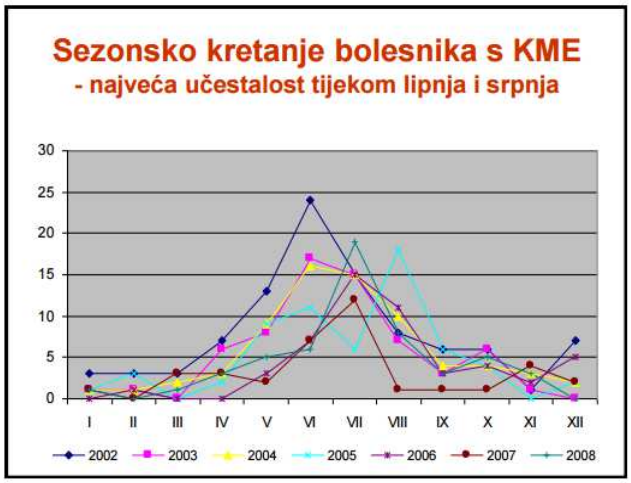
Godina	Broj ispitanika s anti-KME	Broj akutnih KME bolesnika	Postotak akutnih KME
2002.	96	52	54.2%
2003.	65	48	73.8%
2004.	70	42	60.0%
2005.	62	50	80.6%
2006.	51	46	90.2%
2007.	37	29	78.4%
2008.	54	45	83.3%
ukupno	435	312	71.7%

Pozitivni anti-KME vs. akutni KME bolesnici



Slika 17. **Usporedba pozitivnih anti – KME i akutnih KME bolesnika** (izvor hrcak.srce.hr)

U regionalnoj raspodjeli ispitanika s pozitivnim anti-KME protutijelima, najviše je zabilježeno bilo u Zagrebačkoj županiji sa 176 bolesnika, zatim u Kprivnici i Križevcima 83, Bjelovaru i Bilogori 54, Međimurju 40, Rijeci 23, Varaždinu 16, Požegi i Slavoniji 11 te Slavonskom Brodu i Posavini 10. Ispod 10 zaraženih ispitanika imali su Split i Dalmacija (7), Karlovac (5), Vukovar i Srijem (3), Istra, Osijek, Šibeik i Knin su brojili po 2 zaražena, a u Sisku i Moslavini je bio prijavljen samo 1 slučaj.
Prema spolu je bio znatno veći broj zaraženih muškaraca u odnosu na žene i to kao 64,4% odnosno 280 muškaraca, naspram 155 žena koje čine 35,6%.
U istraživanju je potvrđena najveća učestalost zaraze tijekom ljeta (što vrijedi za sve do sada navedene bolesti) jer je u ljetnim mjesecima aktivnost krpelja najveća i najveći broj ljudi boravi na otvorenom prostoru, u prirodi što pogoduje lakšoj zarazi.



Slika 18. **Sezonsko kretanje bolesnika s krpeljnim meningoencefalitisom** (izvor hrcak.srce.hr)

Zaključak istraživanja potvrđuje ranije navedene činjenice. To je da u Hrvatskoj postoji sezonska varijacija u pojavnosti krpeljnog meningoencefalitisa s najvećom učestalosti u ranim ljetnim mjesecima iako su sporadični slučajevi dijagnosticirani tijekom cijele godine. Dijagnostika se temelji na određivanju specifičnih protutijela na KME koja su pozitivna pri pojavi znakova KME tijekom druge faze bolesti i kao zadnji zaključak je da za potvrdu dijagnoze KME najčešće dovoljan jedan uzorak seruma oduzet na početku druge faze bolesti.

5. Zaključak

Zoonoze, bolesti koje se prenose sa životinja na čovjeka u posljednje vrijeme dobivaju na velikoj važnosti jer svjedočimo sve većem broju oboljenih ljudi i širenju žarišta bolesti. Zoonoze se mogu prenijeti na različite načine (izravnim i neizravnim kontaktom, zrakom, hranom, vodom itd), a od njih obolijevaju učestalije ljudi vezani za šumarstvo, šumski radnici, izletnici i sl. Kako se radi o zaraznim bolestima koje mogu uzrokovati i smrt čovjeka, bitno je istražiti bolesti, načine liječenja te preventive kako bi se spriječila sama zaraza. U šumarstvu veliki značaj imaju sitni glodavci, kao rezervoari bolesti te krpelji kao vektori. Kontrola brojnosti glodavaca te njihovo suzbijanje su neke od mjera zaštite protiv bolesti. Mjere zaštite mogu provoditi i ljudi samostalno, a to su primjerice izbjegavanje udisanja aerosola u prostorima gdje su primjećeni glodavci, higijena ruku, korištenje repelentnih sredstava, nošenje adekvatne odjeće prilikom odlaska u prirodu te pregled po povratku iz prirode. Mogućnosti liječenja zasada su prilično ograničene pa su edukacija stanovništva o mjerama zaštite i stalno praćenje broja oboljelih ljudi izrazito bitne.

Literatura

1. MSD priručnik dijagnostike i terapije za liječnike
   (http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/)

2. Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane
   (http://www.veterinarstvo.hr)

3. CDC – Centar za kontrolu bolesti/ / engl. Center for Disease Control
   (http://www.cdc.gov/lyme/treatment/index.html)

4. ECDC - Europski Centar za sprečavanje i suzbijanje bolesti / engl. European Centre for Disease Prevention and Control
   (http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx)

5. Služba za epidemiologiju
   (http://www.hzjz.hr/)

6. http://www.plivazdravlje.hr/

7. Zavod za javno zdravstvo
   (http://www.zzjzdnz.hr/)

8. http://www.adiva.hr/

9. Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar
   (http://www.stampar.hr/)

10. Hrvatska agencija za hranu (HAH)
    (http://www.hah.hr/)