

Krpeljni meningoencefalitis u hrvatskoj srednjoj Posavini: seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika

Marica MILETIĆ-MEDVED¹⁾, doc. dr. sc.,
dr. med., specijalist epidemiolog
Oktavija ĐAKOVIĆ RODE²⁾, prim., dr. sc.,
dr. med., specijalist mikrobiolog
Lidija CVETKO KRAJINOVIĆ²⁾, dipl. ing.
biol., znanstveni novak
Alemka MARKOTIĆ²⁾, prof. dr. sc.,
dr. med., specijalist infektolog

¹⁾Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod

²⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

krpeljni meningoencefalitis
hrvatska srednja Posavina
šumski radnici

Key words

tick-borne encephalitis
Croatian Central Posavina
forestry workers

Primljeno: 2011-03-18

Received: 2011-03-18

Prihvaćeno: 2011-04-28

Accepted: 2011-04-28

Uvod

Krpeljni meningoencefalitis (KME) je transmisivna prirodnožarišna zoonoza od koje godišnje oboli preko 10 000 ljudi u Europi i Aziji.

Virus KME pripada obitelji *Flaviviridae*, rodu flavivirus, koji obuhvaća oko 70 serotipova izoliranih širom svijeta te uzrokuju bolesti životinja i ljudi. Strukturno se virus KME ne razlikuje od drugih flavivirusa. Njegov genom čini jednolančana (+) RNK s kapsidnim C-proteinom koji oblikuje ikozaedarnu nukleokapsidu. Proteinski omotač sadrži glikoprotein E i u zrelih virusnim česticama membranski M protein koji je ugrađen u

Znanstveni članak

Krpeljni meningoencefalitis (KME) je zoonoza od koje godišnje oboli preko 10 000 ljudi u Europi i Aziji. U nas je endemičan u sjeverozapadnoj Hrvatskoj i Gorskom kotaru. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati prevalenciju KME u šumskih radnika hrvatske srednje Posavine i anketiranjem odrediti rizične čimbenike infekcije. Specifična IgG protutijela protiv virusa KME testirali smo u serumima 295 šumskih radnika i 60 zdravih dobrovoljaca. Trinaest šumskih radnika (4,41 %) imalo je specifična IgG protutijela na virus KME, dok u kontrolnoj skupini nisu dokazana. Statistički nije pokazana razlika u distribuciji frekvencija infekcije virusom KME u pojedinim šumarijama, a nisu utvrđeni ni čimbenici rizika vjerojatno zbog malog broja pozitivnih ispitanika. Ipak, za pojedine čimbenike s višim OR (od eng. *odds ratio*) (npr. sječa drveća u šumi, pošumljavanje, kontakt s divljim životinjama, lov, služenje vojnog roka) može se pretpostaviti da predstavljaju čimbenike rizika koje treba uzeti u obzir u planiranju mjera zaštite.

Tick-borne meningoencephalitis in central Posavina, Croatia: seroepidemiological survey among forest workers

Scientific article

Tick-borne encephalitis (TBE) is a zoonosis which affects more than 10 000 people annually in Europe and Asia. It is endemic in northwestern Croatia and Gorski kotar. The aim of this study was to evaluate the prevalence of TBE in forest workers in the Croatian central Posavina and to do the risk factors survey. Specific IgG antibodies against TBE virus were tested in sera of 295 forestry workers and 60 healthy volunteers. Thirteen forestry workers (4.41 %) had specific IgG antibodies to TBE virus, while in the control group were not proven. No statistical differences were found in the distribution of frequency of TBE virus infection in certain forestries and risk factors were not significant, probably due to the small number of positive respondents. However, for certain factors with a higher odds ratio (eg. cutting trees in the forest, afforestation, contact with wild animals, hunting, military service) can be assumed to represent risk factors that should be taken into account in planning protection measures.

lipidnu virusnu membranu. Centralnu ulogu u biologiji virusa KME ima protein E, koji je odgovoran za stvaranje neutralizacijskih protutijela [1]. Temeljem molekularne epidemiologije virusa KME na bazi E-glikoproteinske ovojnice, tri su genske loze jasno razgraničene na: europski, dalekoistočni i sibirski podtip [2, 3].

Kod najmanje dvije trećine bolesnika tipičan tijek bolesti je bifazičan. Nakon inkubacije 7 do 14 dana (2 do 28 dana) slijedi prva, febrilna faza s općim infektivnim simptomima, koja obično traje dva do osam dana i odgovara viremiji. Asimptomatsko razdoblje traje od 1 do 20 dana, a potom slijedi druga faza bolesti s naglim povišenjem tjelesne temperature, glavoboljom, mučninom,

povraćanjem, fotofobijom, ukočenošću vrata s mogućim parezama, paralizama i konvulzijama. Razvijaju se simptomati meningitisa, meningoencefalitisa te meningoencefalomijelitisa [4, 5].

Dijagnoza se postavlja najčešće temeljem enzimskog imunotesta (ELISA), vrlo osjetljive i specifične metode za određivanje IgM i IgG protutijela u krvi, odnosno u likvoru. U novije vrijeme koristi se ELISA test na bazi rekombinantnog neinfektivnog antigena. Tijekom prve faze bolesti, dok traje viremija, moguće je pomoću RT-PCR metode detektirati virusnu RNA [6].

Bolest se javlja u manjim ili većim prirodnim žarištima, obično endemično s povremenim epidemijama. U žarištu virus cirkulira između domaćina vertebrata, kojih je zabilježeno više od 100 vrsta (uglavnom glodavaca, a moguće gmazova i ptica) i vektora – krpelja. Sitni glodavci su najčešći rezervoari, oni imaju dugu fazu viremije s visokim titrom virusa, potom velike divlje životinje (uglavnom jeleni i srne s kraćom viremijom) i nižim virusnim titrom) te velike domaće životinje na slobodnoj ispaši (uglavnom ovce i koze, koje u fazi viremije luče virus mlijekom) [7]. Vektor europskog virusa KME je šumski krpelj *Ixodes ricinus*, koji se inficira za vrijeme parazitiranja na glavnom domaćinu u viremiji, dok je vektor istočne varijante virusa KME *Ixodes persulcatus*. Svi krpelji su obligatni hematofagni akarini i ektoparaziti vertebrata, uključujući i čovjeka. Aktivnost im ovisi o temperaturi i relativnoj vlažnosti tla, a najjača je na kraju proljeća i ljeta. Nalaze se uz rubove šuma, u šumskim proscjecima, na livadama, u močvarnim i grmovitim predjelima na nadmorskoj visini ispod 800 metara [8, 9]. Ljudima i životinjama virus KME prenose odrasli krpelji (imago) kao i njihovi razvojni stadiji (larve i nimfe). Krpelji buše epidermis helicerom i ubacuju hipostomu. Zbog anestezirajuće supstance njihove slinje ponekad je ubod bezbolan i nezamijećen, pa se osoba s manifestnom slikom KME često ne sjeća je li bila ubodena od krpelja. Najčešća predilekcijska mjesta na tijelu su: vlasište, iza uha, u predjelu ruku, ispod pazuha, u predjelu nogu, prepona, ispod koljena.

KME virus se rasprostire u gotovo čitavom šumskom umjerenom-klimatskom pojasu, od Alzasa – Lorene na zapadu do Vladivostoka na istoku i istočnim regijama Kine. Nedavno je izoliran virus u endemskom žarištu u Hokkaido/Japan [10, 11]. Ova prirodnožarišna zoonoza učestala je u europskim zemljama (Austrija [9], Slovenija [12], Njemačka [13], Češka [14], Slovačka, Mađarska, Latvija, Letonija i Litva). Sezonska pojavnost KME u centralnoj Europi ima dva vrha: lipanj/srpanj i rujan/listopad, što je odraz dva maha hranjenja krvlju larvi i nimfi. Najviša prevalencija KME seropozitiviteta nađena je kod visokorizičnih grupa, čije ponašanje nosi rizik kontakta s inficiranim krpeljom kao što su poljoprivrednici, šumski radnici, lovci, izletnici, sakupljači gljiva i šumskih jagoda. Najčešće se razbole odrasle osobe koje dolaze u kontakt

krpeljima u biotopu [16–18]. Iako se primarno prenosi krpeljima, virus KME prigodno se pojavio u istočnoj Europi i kao alimentarna epidemija u kojoj su vehikli bili nepasterizirano mlijeko i mliječni proizvodi koza i ovaca, koje su na ispaši u habitatu virusa [19–21].

U nas je endemično žarište u sjeverozapadnom dijelu Hrvatske: okolica Koprivnice [22], Zagreba, Bjelovara [16], Čakovca, Varaždina, a na sjeveroistoku: okolica Našica i Vinkovaca [16, 23]. Opisano je žarište u Gorskom kotaru [17]. KME nije prisutan na kamenitom hrvatskom jugoistoku. Medicinski značaj entomofaune u Hrvatskoj još nije dovoljno istražen [24].

Najbolja preventivna zaštita protiv KME je cijepljenje. Cijepe se rizične skupine ljudi, žitelji i posjetitelji endemskih krajeva. Postekspozicijsko cijepljenje nakon ugriza krpelja se ne preporučuje. Isto tako, u zapadnoj Europi, primjena specifičnih imunoglobulina za pasivnu postekspozicijsku profilaksu nije pokazala koristan učinak stoga se više ne preporučuje [25].

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati u kojoj su mjeri šumski radnici hrvatske srednje Posavine bili inficirani virusom KME te odrediti potencijalne rizične čimbenike koji pogoduju infekciji. Do sada iz ovog područja broj prijavljenih slučajeva KME nije bio značajan, a sustavna epidemiološka istraživanja u tom području nisu napravljena.

Ispitanici i metode

Ispitanici

Postojanje specifičnih protutijela protiv virusa KME testirali smo u uzorcima seruma u 295 ispitanika, šumskih radnika, uz njihov pismeni pristanak. Testirane su sve dobne skupine radno aktivnih šumskih radnika u sedam šumarija s područja: Novske, Stare Gradiške/Okučana, Nove Gradiške, Nove Kapele, Oriovca, Slavenskog Broda i Trnjana (Slika 1). Kontrolne uzorke seruma osigurali smo od zdravih dobrovoljaca (60 ispitanika). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod.

Metode

Određivanje specifičnih IgG protutijela na virus krpeljnog meningoencefalitisa

Specifična IgG protutijela na virus KME određivali smo korištenjem komercijalnog ELISA testa (FSME ELISA Genzyme Virotech GmbH, Russelsheim, BRD, Njemačka), prema uputama proizvođača.

Anketiranje i statistička analiza

Svaki šumski radnik je anketiran kako bi se odredili rizični čimbenici za infekciju virusom KME. Tom su



Slika 1. Zemljopisni prikaz sedam šumarija hrvatske srednje Posavine gdje je istraživana prevalencija KME u šumskih radnika
Figure 1. Geographical distribution of seven Forestry Authorities in central Posavina, Croatia where the prevalence of TBE in forestry workers has been studied

prigodom prikupljeni i anamnestički podaci o zdravstvenom stanju ispitanika, poznatim prethodnim infekcijama i cijepljenjima. Usporedba je izvršena unutar populacije šumskih radnika (inficiranih i neinficiranih) kako u pojedinoj šumariji tako i između šumarija koje odgovaraju različitim zemljopisnim lokalitetima koji se rasprostiru u smjeru zapad – istok u dužini 150 km te u ispitanika iz opće populacije koji predstavljaju kontrole, a po mjestu boravka, dobi i spolu odgovaraju šumskim radnicima.

Statistička značajnost pojedinih rizičnih čimbenika uspoređivana je između šumskih radnika u kojih je dokazan kontakt s virusom KME te šumskih radnika u kojih taj kontakt raspoloživim metodama nije detektiran.

U statističkoj obradi podataka korišten je program *Statistica for Windows* (Statsoft, Tulsa, USA), inačica 6.0. Razlike između proporcija testirane su Fisher-ovim egzaktnim testom ili χ^2 testom za tablice veće od 2×2 . Za analizu čimbenika rizika za svaki pojedini uzročnik korištena je univarijatna logistička regresija, a rezultati su prikazani omjerom izgleda, tzv. OR. OR nije izračunat u slučajevima u kojima je u nekom od polja frekvencija bila nula, odnosno ako čimbenik s više od dvije kategorije nije bio statistički značajan. U slučaju da je neki čimbenik bio definiran s više od dvije kategorije, posljednja kategorija korištena je kao referentna pri usporedbi s ostalim kategorijama, tj. OR uz tu kategoriju označava veću ili manju mogućnost u odnosu na referentnu (posljednju) kategoriju. Statistički značajni rizični čimbenici ($P < 0,05$) uključeni su u model pri čemu su neki izbačeni samom procedurom (engl. *conditional stepwise forward selection*).

Rezultati

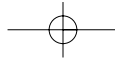
U ovom radu proveli smo seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika u hrvatskoj srednjoj Posavini (Slika 1). U Tablici 1 prikazali smo dobnu i spolnu strukturu

Tablica 1. Dobna i spolna struktura ispitanika zaposlenih u šumarijama

Table 1. Age and sex distribution of examinees employed in Forestry Authorities

		Dob \pm SD	Broj
Dobna skupina	20–29	25,5 \pm 2,8	49
	30–39	35,4 \pm 2,6	90
	40–49	44,0 \pm 3,1	102
	50–59	52,8 \pm 2,4	39
	60–69	61,7 \pm 1,8	15
	Ukupno	40,3 \pm 10,0	295
Spol	Ž	42,8 \pm 7,4	11
	M	40,3 \pm 10,1	286
	Ukupno	40,3 \pm 10,0	295

ru ispitanika. Više od 65 % naših ispitanika je u dobi između 30. i 50. godine života, većinom su to muškarci i svega jedanaest žena. Ispitanici su po prirodi svojega zanimanja u direktnom kontaktu sa šumom: 66,4 % radnika zaposleno je na različitim poslovima u sječi, uzgoju i njezi šume i pošumljavanju; inženjeri i administrativno osoblje zastupljeni su 16,6 %, slijede vozači različitih vozila i čuvari. Relativno najviše ispitanika 43,7 % ima srednju školu ili zanat, 40,7 % ispitanika osnovnu školu, 6,4 % završen fakultet, dok 9,2 % nema završenu osnovnu školu (Tablica 2). U ukupno 13 šumskih radnika (4,41 %) zabilježena je prethodna infekcija virusom KME (svi muškarci), dok ni u jednog ispitanika u kontrolnoj skupini nisu dokazana specifična IgG protutijela (Tablica 3). Ni u jednog pozitivnog ispitanika u anamnezi nije pronađen podatak o provedenom cijepljenju protiv virusa KME, kao ni o prethodnoj hospitalizaciji radi znakova infekcije središnjeg živčanog sustava i dijagnoze KME. U Tablici 4 prikazana je distribucija ispitanika sa specifičnim IgG pro-

**Tablica 2.** Zanimanje, staž i obrazovanje ispitanika zaposlenih u šumarijama**Table 2.** Vocation, internship and education of examinees employed in Forestry Authorities

	Staż ± SD	Obrazovanje				
		Nema škole	Osnovna škola	Srednja škola	Fakultet	Ukupno
Radnik u šumi	13,7 ± 9,6	23	105	67	1	196 (66,4 %)
Vozač	18,5 ± 9,0	3	12	18	0	33 (11,2 %)
Čuvar	15,6 ± 7,9	0	2	15	0	17 (5,8 %)
Inženjeri i administrativno osoblje	13,6 ± 8,4	1	1	29	18	49 (16,6 %)
Ukupno	14,3 ± 9,3	27 (9,2 %)	120 (40,7 %)	129 (43,7 %)	19 (6,4 %)	295 (100 %)

Tablica 3. Nalaz specifičnih IgG protutijela na virus krpeljnog meningoencefalitisa (KMEV) u 295 šumskih radnika i 60 kontrolnih ispitanika.**Table 3.** Specific IgG antibodies to TBEV in 295 forestry workers and 60 examinees from the control group

IgG protutijela na KMEV	Šumski radnici		Kontrola		P
	n	%	n	%	
	13	4,41	0	–	0,095

Za testiranje učestalosti infekcija KMEV između šumskih radnika i kontrola koristili smo Fischer Exact Test (razlika je statistički značajna kod $P < 0,05$)

Tablica 4. Prikaz proporcija specifičnih IgG protutijela na virus krpeljnog meningoencefalitisa (KME) u šumskih radnika po šumarijama i statistička analiza distribucije po šumarijama (χ^2 test)**Table 4.** Prevalence of specific IgG antibodies to TBEV in forestry workers through Forestry Authorities and statistical analysis of TBE distribution through Forestry Authorities (χ^2 test)

Šumarija	IgG na virus KME	
	n	%
Novska	2	15,4
St. Gradiška, Okučani	0	0
Nova Gradiška	2	15,4
Nova Kapela	3	23,1
Oriovac	1	7,7
Slavonski Brod	2	15,4
Trnjani	3	23,1

$$\chi^2 = 4,105$$

$$Df^1 = 6$$

$$P = 0,662$$

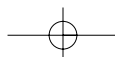
¹ Broj stupnjeva slobode (od engl. *degrees of freedom*)

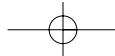
tutijelima na virus KME po šumarijama. Rezultati χ^2 testa upućuju na to kako nema razlike u distribuciji frekvencija infekcije virusom KME u pojedinim šumarijama (Tablica 4).

U Tablici 5 prikazana je analiza čimbenika rizika i zaštitne mjere u šumskih radnika u kojih je dokazana infekcija u odnosu na šumske radnike koji nisu imali specifična IgG protutijela na virus KME uz korištenu univarijantnu logističku regresiju. Prikazan je omjer izgleda (OR). Statistički nisu utvrđeni čimbenici rizika zbog malog broja pozitivnih ispitanika. Iako nije uočena statistička povezanost između prethodne infekcije virusom KME i čimbenika rizika, za pojedine čimbenike rizika s višim OR (npr. sječa drveća u šumi, pošumljavanje, kontakt s divljim životinjama, lov, služenje vojnog roka) može se pretpostaviti da predstavljaju čimbenike rizika koje treba uzeti u obzir u planiranju mjera zaštite.

Rasprava

Sredinom prošlog stoljeća u Koprivničko-križevačkoj županiji, u okolici Križevaca opisani su u nas prvi slučajevi KME, i od tada se bolest registrira s prosječnim godišnjim prijavljenim pobolom oko 20 bolesnika [22]. Polazeći od sustavnog redovitog praćenja i prijavljivanja zaraznih bolesti u Hrvatskoj u kojem se prijavljuje i KME bili smo potaknuti na aktivno seroepidemiološko istraživanje u grupi šumskih radnika u hrvatskoj srednjoj Posavini. Ovaj je lokalitet do sada opisan kao područje "prazno za KME" [16]. U našoj studiji IgG protutijela na virus KME dokazana su u 4,41 % šumskih radnika u pet od šest ispitivanih šumarija. Ovih 13 ispitanika sa specifičnim IgG protutijelima nemaju u anamnezi podatak o cijepljenju protiv virusa KME, kao ni prethodnu hospitalizaciju radi znakova infekcije središnjeg živčanog sustava i dijagnoze KME. Za pretpostaviti je kako se radilo o abortivnim oblicima KME slično kao i u ranije opisanih 12,2 % bolesnika na području Koprivničko-križevačke županije [22]. U svojim istraživanjima u Gorskom kotaru Borčić i sur. [17] su također pokazali kako ni jedan ispitanik nije tijekom svojeg radnog vijeka bolovao od bolesti s neurološkom simptomatologijom, ali su međutim anamnestički dokazana prethodna febrilna stanja s glavoboljom koja bi se mogla povezati s prvom fazom KME. Prevalencija

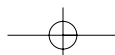


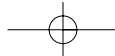


Tablica 5. Rezultati univarijatne logističke regresije za rizične čimbenike i zaštitne mjere u šumskih radnika sa specifičnim IgG protutijelima na virus KME u odnosu na šumske radnike u kojih nisu dokazana specifična IgG protutijela.

Table 5. Univariate logistic regression analysis of risk factors and protective measures among forestry workers with TBEV specific IgG antibodies compared to those with no TBEV specific IgG antibodies

Rizični čimbenici	Virus KME					Statistika		
	Pozitivni		Negativni		P	OR ¹	95 % CI ²	
	N	%	N	%				
OBLICI PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI I ZAŠTITA NA RADU								
Sječa drveća u šumi	DA	7	2,4	106	35,9	0,264	1,94	0,63 – 5,92
	NE	6	2,0	176	59,7			
Pošumljavanje	DA	4	1,4	61	20,7	0,441	1,61	0,48 – 5,41
	NE	9	3,1	221	74,9			
Vozač	DA	1	0,3	32	10,8	0,685	0,65	0,08 – 5,18
	NE	12	4,1	250	84,7			
Čuvar	DA	0	0,0	17	5,8	0,999 ³	–	–
	NE	13	4,4	265	89,8			
Inženjeri i administr. osoblje	DA	1	0,3	48	16,3	0,392	0,41	0,05 – 3,19
	NE	12	4,1	234	79,3			
Spavanje u šumi	DA	6	2,0	131	44,4	0,983	0,99	0,32 – 3,01
	NE	7	2,4	151	51,2			
Voda za piće s izvora u šumi	DA	6	2,0	90	30,5	0,290	1,83	0,60 – 5,60
	NE	7	2,4	192	65,1			
Kontakt s divljim životinjama	DA	4	1,4	67	22,7	0,565	1,43	0,43 – 4,78
	NE	9	3,1	215	72,9			
Zaštitne rukavice	DA	9	3,1	212	72,4	0,597	0,72	0,22 – 2,42
	NE	4	1,4	68	23,2			
Korištenje zaštitne opreme uklj. rukavice	NE	1	0,3	26	8,8	0,817 ⁴	–	–
	Povremeno	5	1,7	85	28,8			
	Redovito	7	2,4	171	58,0			
Korištenje repelenata	DA	12	4,1	237	80,3	0,434	2,28	0,29 – 17,9
	NE	1	0,3	45	15,3			
VEKTORI								
Krpelji u psa	DA	2	0,7	99	33,6	0,161	0,34	0,07 – 1,55
	NE	11	3,7	183	62,0			
Skidanje krpelja s psa	DA	2	0,7	90	30,5	0,224	0,39	0,08 – 1,79
	NE	11	3,7	192	65,1			
Krpelji u mačke	DA	1	0,3	26	8,8	0,852	0,82	0,10 – 6,57
	NE	12	4,1	256	86,8			
Skidanje krpelja s mačke	DA	1	0,3	18	6,1	0,851	1,22	0,15 – 9,93
	NE	12	4,1	264	89,5			
Izloženost krpeljima na radnom mjestu	DA	13	4,4	255	86,4	0,998	–	–
	NE	0	0,0	27	9,2			
Broj krpelja godišnje	<5	5	1,7	135	45,8	0,919	–	–
	6–20	6	2,0	98	33,2			
	21–50	1	0,3	15	5,1			
	>50	1	0,3	7	2,4			



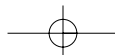


nastavak Tablice 5.

Rizični čimbenici		Virus KME				Statistika		
		Pozitivni		Negativni		P	OR ¹	95 % CI ²
		N	%	N	%			
Krpelj najduže na tijelu (sati)	<10	9	3,1	180	61,0	0,539	–	–
	11–20	3	1,0	28	9,5			
	>20	1	0,3	47	15,9			
NAVIKE I HOBIJI								
Pušenje	DA	6	2,0	148	50,2	0,656	0,78	0,25 – 2,37
	NE	7	2,4	134	45,4			
Ribolov	DA	2	0,7	41	13,9	0,933	1,07	2,23 – 4,99
	NE	11	3,7	241	81,7			
Lov	DA	3	1,0	50	16,9	0,625	1,39	0,37 – 5,24
	NE	10	3,4	232	78,6			
Konzumiranje nekuhanog domaćeg mlijeka	DA	1	0,3	26	8,8	0,852	0,82	0,10 – 6,57
	NE	100	33,9	168	56,9			
MIGRACIJE ŠUMSKIH RADNIKA								
Putovanja unutar Hrvatske	DA	3	1,0	127	43,2	0,131	0,36	0,10 – 1,35
	NE	10	3,4	154	52,4			
Život izvan Hrvatske	DA	3	1,0	46	15,6	0,525	1,54	0,41 – 5,81
	NE	10	3,4	236	80,0			
Služenje vojnog roka prije 1990. g.	DA	11	3,7	201	68,1	0,307	2,22	0,48 – 10,22
	NE	2	0,7	81	27,5			
Sudjelovanje u Domovinskom ratu	DA	9	3,1	185	62,7	0,788	1,18	0,35 – 3,93
	NE	4	1,4	97	32,9			
Šumarija	Novska	2	0,7	48	16,3	0,892	–	–
	St. Gradiška-Okučani	0	0,0	28	9,5			
	N. Gradiška	2	0,7	67	22,7			
	Nova Kapela	3	1,0	43	14,6			
	Oriovac	1	0,3	27	9,2			
	Slavonski Brod	2	0,7	40	13,6			
	Trnjani	3	1,0	29	9,8			
Područje	Zapad	7	2,4	186	63,1	0,374	0,60	0,20 – 1,84
	Istok	6	2,0	96	32,5			
Dob (godine)	do 35	4	1,4	93	31,5	0,810	–	–
	36–50	6	2,0	143	48,5			
	od 50	3	1,0	46	15,6			
Stož (godine)	do 10	5	1,7	119	40,3	0,790	0,86	0,27 – 2,68
	više od 10	8	2,7	163	55,3			
Obrazovanje	Nema škole	2	0,7	25	8,5	0,658	–	–
	Osnovna	5	1,7	115	39,0			
	Srednja	5	1,7	124	42,0			
	Fakultet	1	0,3	18	6,1			

¹ OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)² 95 % CI – 95 % interval pouzdanosti za OR (engl. *confidence interval*)³ OR nije izračunan ukoliko je jedna od frekvencija bila 0.⁴ OR nije računano ako čimbenik s više od dvije kategorije nije bio statistički značajan.

Kodiranje je provedeno na način da veća frekvencija nekog svojstva (odgovor DA) u kategoriji seropozitivnih odgovara omjeru izgleda većem od 1. Modeliranje nije učinjeno, jer niti jedan od čimbenika nije statistički značajan.



KME u stanovnika endemskih žarišta Austrije i južne Njemačke kreće se od visokih 4 % do 8 %. Nadalje, tijekom trogodišnje studije u Njemačkoj, u pokrajini Baden-Wuerttemberg, Oehme i suradnici [26] istraživali su seroprevalenciju za KME (ELISA IgM i IgG) koja se kretala po pojedinom okrugu od 0 do 43 % (13 % do 27 % seropozitivnih u 4368 testiranih šumskih radnika). Ekstremno je visoka u nekim dijelovima Rusije, a pojavljuju se slučajevi bolesti i sjevernije u Europi, u ranije nezastupljenim zemljama, kao u Norveškoj [27], gdje su rađene molekularne i filogenetske analize KME virusa iz seruma oboljelih i u uzorcima krpelja [28].

Osim prevalencije, za bolje razumijevanje KME potrebne su i važne studije koje govore o čimbenicima rizika za KME. Borčić je, temeljem podataka o mjestu stanovanja oboljelih od KME tijekom deset godina, pratio učestalost ove infekcije u kontinentalnim krajevima Hrvatske i kartografirao je hrvatski zapadni panonski nozoareal KME [16]. Iako mjesto stanovanja ne znači i mjesto infekcije uzročnikom koji obitava u divljoj prirodi, autor je pretpostavio kako se većina infekcija ljudi dogodila u bližjoj okolici tj. u osnovnoj biocenozi koju čini šumski krpelj (*Ixodes ricinus*) i sitni divlji šumski glodavci (šumski i žutogrlji miš, rida voluharica i još velike divlje životinje kao lisica, zec, srna, jelen, divlja svinja i druge) na kojima se hrane adulti i nimfe krpelja. KME se u Hrvatskoj javlja mozaično u ljudi, a životni areal glavnih domaćina virusa je mnogo širi, pa Borčić ne prepoznaje koji bi čimbenik mogao objasniti ovu pojavnost [16]. Poznato je kako se uzročnik KME u procesu evolucije prilagodio na parazitizam u složenoj biocenozi koja se neprekidno održava kruženjem uzročnika u određenim biotopima, a preciznije poznavanje biocenotičkih odnosa u kojima se odvija epizootički proces može biti preduvjet boljeg razumijevanja bolesti i prognoze morbiditeta KME u ljudi. Naše epidemiološko anketiranje trebalo je poslužiti utvrđivanju prethodnih infekcija KME u šumskih radnika te evaluaciji pojedinih rizičnih čimbenika. Različiti su načini i oblici profesionalne izloženosti obzirom na: a) vrstu posla koju obavljaju ispitivani šumski radnici (ovisno rade li u sječi drveća, na poslovima pošumljavanja ili su vozači različitih terenskih vozila ili čuvari); b) geografsko područje (mjesto rada u pojedinoj šumariji od sedam ispitivanih), c) dob i radni staž; d) sudjelovanje u Domovinskom ratu i slično. Ispitano je tridesetak varijabli za koje je izračunata P, OR i CI. Naši ispitanici, šumski radnici, su većinom bili muškarci u dobi od 30 do 50 godina (65,1 %), nižeg ili srednjeg obrazovanja, a većina ih je (preko 65 %) bila zaposlena direktno na različitim fizičkim poslovima u šumi gdje su u kontaktu s krpeljima u biotopu [17, 18]. Iako se uzročnik primarno prenosi krpeljima, KME se prigodno pojavio u istočnoj Europi i kao alimentarna epidemija s vehiklom nepasteriziranim mlijekom i mliječnim proizvodima koza i ovaca na ispaši u habitatu virusa KME [19–21]. U našem radu nije nađena statistička povezanost prethod-

ne infekcije s konzumiranjem nekuhanog domaćeg mlijeka. Zbog vjerojatno premalog broja ispitanika prethodno inficiranih virusom KME, statistički nismo dobili značajnu povezanost s ispitivanim čimbenicima rizika. Za pojedine čimbenike rizika s višim OR (npr. sječa drveća u šumi, pošumljavanje, kontakt s divljim životinjama, lov, služenje vojnog roka) možemo ipak pretpostaviti da predstavljaju potencijalno važne čimbenike rizika koje treba uzeti u obzir u planiranju mjera zaštite.

Održavanje uzročnika KME odvija se redovito po principu domaćin-davalac, hematofagni člankonožac, domaćin-primalac, što KME po definiciji čini transmisivnom bolešću. Prirodno žarište pokazuje maksimalnu ekspanziju u vrijeme epizootija do kojih dolazi kada se osnovni domaćini suviše razmnože. Izvor infekcije često je i njezin rezervoar i kada se jednom prenesu na ljude prekida se epidemijski lanac, iako katkada izazivaju tešku kliničku sliku ili smrt. Proširenost prokuženosti u ljudi ne ovisi samo o nazočnosti i gustoći krpeljnih vektora nego, što je logično, i o stupnju njihove inficiranosti virusom KME, o kontinuiranoj izloženosti nezaštićenih ljudi nehotičnom "prirodnom docjepljivanju" u habitatu. Naša istraživanja su pokazala da iako ne tako visoka, postoji potencijalna opasnost od zaražavanja šumskih radnika virusom KME u hrvatskoj srednjoj Posavini. Obzirom da je više od trećine tih radnika bez škole ili samo s osnovnom školom, potrebno je provesti edukaciju o načinu prevencije uboda krpelja, o načinu skidanja krpelja s tijela, o pravilnoj primjeni repelenata s analizom njihovih vrsta i koncentracije. Važno je dalje pratiti prevalenciju i incidenciju virusa KME kako među profesionalno eksponiranim osobama, tako i među širom populacijom na ovom području. Danas sve više raste značaj holističkog pristupa i učinkovite međunarodne zdravstvene suradnje jer medicinski značaj entomofaune nije još dovoljno istražen u Hrvatskoj osim što je opaženo kako virus KME nije prisutan na kamenitom hrvatskom jugoistoku [24]. Internacionalne radne skupine stručnjaka europskih zemalja imaju za cilj promovirati poboljšanje dijagnostike KME, ispravljati podcijenjene incidencije ovog nozološkog entiteta, unapređivati epidemiološki nadzor, evaluirati nove sheme cijepjenja i nova cjepiva i pri tome usklađivati nacionalne s međunarodnom politikom nadzora i prevencije KME. Osobito u skladu s promijenjenim stilom života ljudi u "zlatnim godinama" (sinonim za dob iznad 50 godina starosti) kada je klinički tijek bolesti mnogo teži, imunološki odgovor na primljenu zaštitu slabiji, a čest je povratak i boravak u prirodi. U toj dobnoj skupini se preporučuju redovite booster doze cjepiva uz preporuku određivanja zaštitnog titra specifičnih protutijela [29]. Također bi u budućnosti bile važne studije koje bi molekularnim metodama analizirale genske značajke virusa KME na ovom području u kojem su očito infekcije poglavito inaparentne u usporedbi s drugim područjima na kojima se bolest javlja u manifestnom obliku i u težim kliničkim oblicima.

Zaključak

Prethodnu infekciju virusom KME zabilježili smo u 13 muškaraca ili 4,41 % ispitivanih prethodno necijepljenih šumara u šumarijama srednje Posavine. Time je jasno pokazana prisutnost virusa KME u području srednje Posavine. Infekcija je zabilježena samo u šumskih radnika, dok nitko iz kontrolne skupine ispitanika (opća populacija) iz istog zemljopisnog područja nije imao specifična IgG protutijela na virus KME. Time je dodatno istaknuta važnost zaštite profesionalno eksponiranih osoba od virusa KME kroz edukaciju, mjere osobne zaštite te cijepljenje. Dodatna serološka, molekularna i epidemiološka istraživanja su potrebna za bolje razumijevanje stvarne opasnosti koju virus KME predstavlja na području hrvatske srednje Posavine.

Literatura

- [1] Heinz F. Molecular aspects of TBE virus research. *Vaccine* 2003; 21(suppl1): 3–10.
- [2] Ecker M, Allison S, Meixner T, Heinz F. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 1999; 80: 179–85.
- [3] Ternovoi V, Kurzhukov G, Sokolov Y, et al. Tick-borne encephalitis with hemorrhagic syndrome, Novosibirsk region, Russia, 1999. *Emerg Inf Dis* 2003; 9: 743–6.
- [4] Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S11–8.
- [5] Stefanoff P, Eidson M, Morse D, Zielinski A. Evaluation of tick-borne encephalitis case classification in Poland. *Euro Surveill* 2005; 10: 23–5.
- [6] Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S36–40.
- [7] Schafer C, Hahn M, Oschmann P. Tick ecology and epidemiology. U: Oschman P, Kraiczy P, Halperin J, Brade V, ur. *Lyme borreliosis and tick borne encephalitis*. Bremen: UNI-MED, Verlag AG, 1999: 30–40.
- [8] Cisak E, Sroka J, Zwolinski J, Uminski J. Seroepidemiologic study on tick-borne encephalitis among forestry workers and farmers from the Lublin region (Eastern Poland). *Ann Agric Environ Med* 1988; 5: 177–8.
- [9] Walder G, Dierich M, Wurzner R. First documented case of infection with the tick borne encephalitis virus in Vorarlberg, Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 454–8.
- [10] Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res* 2003; 57: 129–46.
- [11] Takeda T, Ito T, Osada M, Takahashi K, Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from wild rodents and a seroepidemiologic survey in Hokkaido, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 287–91.
- [12] Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, Strle F. An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE) – A rare clinical manifestation of infection with TBE virus. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 627–9.
- [13] Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in Southern Germany 1994–1998. *Brain* 1999; 122: 2067–78.
- [14] Blašković D. Tick-borne encephalitis in Czechoslovakia. *Arch Environ Health* 1970; 21: 453–61.
- [15] Zeman P. Objective assessment of risk maps of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis based on spatial patterns of located cases. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1121–9.
- [16] Borčić B. Zapadni panonski nozoareal krpeljnjog meningoencefalitisa u SR Hrvatskoj. *Liječ Vjesn* 1988; 110: 195–8.
- [17] Borčić B, Kaić B, Gardašević-Morić L. Krpeljnjog meningoencefalitisa u Gorskom kotaru – nove spoznaje. *Liječ Vjesn* 2001; 123: 163–4.
- [18] Lotrič-Furlan S, Petrovec M, Avšič-Županc T, et al. Prospective assessment of the etiology of acute febrile illness after a tick bite in Slovenia. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 503–10.
- [19] Pazdiora P, Moravkova I, Bfrij J. Alimentary transmission in a family outbreak of tick-borne encephalitis. *Prakt Lek* 1994; 74: 209–10.
- [20] Kohl I, Kozuch O, Eleckova E, Labuda M, Zaludko J. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 373–5.
- [21] Zeman P, Januska J, Orolinova M, Stuen S, Struhar V, Jebavy L. High seroprevalence of granulocytic ehrlichiosis distinguishes sheep that were the source of an alimentary epidemic of tick-borne encephalitis. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116/17–18: 614–6.
- [22] Mišić-Majerus L, Bujčić N, Madarić V, Avšič-Županc T. Abortivni oblik krpeljnjog meningoencefalitisa. *Acta Med Croat* 2003; 57: 111–6.
- [23] Topolovec J, Puntarić D, Antolović-Požgajin A, et al. Serologically detected "new" tick-borne zoonoses in eastern Croatia. *Croat Med J* 2003; 44: 626–9.
- [24] Mulić R, Ropac D, Zorić I, Bradarić N. Epidemiologic and ecologic characteristics of some disease transmitted by arthropods on the littoral of the Republic of Croatia. *Mil Med* 2002; 167: 321–5.
- [25] WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position Paper. *Weekly epidemiological record* 2011; 86: 241–56.
- [26] Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P. Foci of tick-borne diseases in Southwest Germany. *Int J Med Microbiol* 2002; 291: 22–9.
- [27] Csango P, Blakstad E, Georges C, Kirtz G, Pedersen J, Czettel B. Tick-borne encephalitis in Southern Norway. *Emerg Inf Dis* 2004; 10: 533–4.
- [28] Skarpaas T, Golovljova I, Vene S, et al. Tickborne encephalitis virus, Norway and Denmark. *Emerg Inf Dis* 2006; 12: 1136–8.
- [29] Kunze U, Baumhackl U, Bretschneider R, et al. Tick-borne encephalitis in the golden agers: A conference report of the International scientific working group on tick-borne encephalitis (ISW TBE). *Vaccine* 2006; 24: 1236–7.