

Pristup "Jedno zdravlje" – primjer pojave, praćenja i nadzora emergentnih i re-emergentnih arbovirusa u Republici Hrvatskoj

Ljubo BARBIĆ¹⁾, izv. prof. dr. sc., dr. med. vet., viši znanstveni suradnik
Tatjana VILIBIĆ-ČAVLEK^{2,3)}, doc. dr. sc., prim. dr. med., spec. medicinske mikrobiologije s parazitologijom, znanstveni suradnik
Vladimir STEVANOVIĆ¹⁾, dr. sc., dr. med. vet.
Vladimir SAVIĆ⁴⁾, dr. sc., dr. med. vet., znanstveni savjetnik
Ana KLOBUČAR⁵⁾, mr. sc., prof. biologije
Iva PEM-NOVOSEL²⁾, dr. med., spec. epidemiologije
Marija SANTINI⁶⁾, doc. dr. sc., dr. med., spec. infektologije, znanstveni suradnik
Nenad PANDAK^{7,8)}, dr. sc., prim. dr. med., spec. infektologije
Suzana HAĐINA¹⁾, doc. dr. sc., dr. med. vet., znanstveni suradnik
Irena TABAIN²⁾, dr. sc., dr. med., spec. medicinske mikrobiologije s parazitologijom
Jasmina KUČINAR⁹⁾, dr. med., spec. medicinske mikrobiologije s parazitologijom
Goranka PETROVIĆ²⁾, dr. med., spec. epidemiologije
Josip MADIĆ^{1,10)}, akademik, prof. dr. sc., dr. med. vet., znanstveni savjetnik

- 1) Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
 2) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb
 3) Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
 4) Hrvatski veterinarski institut, Zagreb
 5) Nastavni zavod za javno zdravstvo "Andrija Štampar", Zagreb
 6) Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Zagreb
 7) Opća bolnica "Dr Josip Benčević", Slavonski Brod
 8) Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
 9) Zavod za javno zdravstvo Istarske županije, Pula
 10) Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Ključne riječi

Jedno zdravlje
zoonoze
arbovirusne infekcije
Hrvatska

Pregledni rad

Posljednjih desetljeća jasno je uočljiv globalni trend porasta učestalosti emergentnih i re-emergentnih zaraznih bolesti koje ugrožavaju čovječanstvo. Najzastupljenije među njima su zoonoze i to ponajprije vektorima prenosiive zoonoze. Ovi trendovi pojave novih i širenja postojećih emergentnih i re-emergentnih zoonoza zasigurno će se nastaviti pod utjecajem čimbenika emergencije koji su posljedica današnjeg modernog načina života. Složenost procesa emergencije zaraznih bolesti, koja je posljedica promjena u međudodnosu ljudi, životinja i okoliša, naglasila je potrebu za uvođenjem cjelovitog pristupa očuvanju javnog zdravlja pod nazivom "Jedno zdravlje".

U posljednjih nekoliko godina dokazane su po prvi put na području Republike Hrvatske infekcije ljudi dengue virusom, virusom Zapadnog Nila i Usutu virusom, što nedvojbeno potvrđuje promjenu epidemiološke situacije u našoj zemlji. Način otkrivanja i uspostave sustava nadzora navedenih bolesti ističe značaj i učinkovitost zajedničkog multidisciplinarnog rada. Nastavak uvođenja pristupa "Jedno zdravlje" u svakodnevni rad, obveza je svih srodnih struka i jedino jamstvo uspješnog osiguravanja javnog zdravlja u današnjem modernom svijetu.

"One health" – detection and surveillance of emerging and re-emerging arboviruses in Croatia

Review article

Emerging and re-emerging infectious diseases have increased in incidence over the last several decades and represent a significant threat to global health. The vast majority of emerging pathogens are zoonotic, especially arthropod-borne ones. Increase in the number of outbreaks and geographical range of emerging and re-emerging zoonoses will continue because their emergence is driven by factors resulting from changes in modern lifestyle. These complex and rapidly changing interactions of humans, animals and environment highlighted the need for integrated approach to public health protection under the "One Health" initiative.

Recently confirmed autochthonous human cases of dengue virus, West Nile virus and Usutu virus infections have drawn attention to change of epidemiological situation in our country. Detection and the introduction of surveillance program for these diseases point out the importance and efficiency of multidisciplinary collaboration. Enforcing the introduction of "One Health" approach in the everyday work is the obligation of all involved professions and the warranty of successful prevention and public health protection in modern world.

Key words

One health
zoonoses
arbovirus infections
Croatia

Primljeno: 2015–06–25

Received: 2015–06–25

Prihvaćeno: 2015–09–03

Accepted: 2015–09–03

Pristup "Jedno zdravlje"

Pristup "Jedno zdravlje" (engl. *One health*) je pojam koji podrazumijeva zajedničku multidisciplinarnu suradnju na lokalnoj, nacionalnoj i globalnoj razini kako bi se postigli najbolji rezultati u očuvanju zdravlja ljudi i životinja te očuvanju okoliša. Iako se spoznaje o pristupu "Jednog zdravlja", kao jedinog mogućeg učinkovitog odgovora na sve veći broj emergentnih i re-emergentnih epidemija zaraznih bolesti koje prijete modernom čovječanstvu, ubrzano razvijaju posljednjih nekoliko godina, ne može se govoriti o potpuno novom pristupu. Prve zapise o uočenoj bliskoj povezanosti bolesti ljudi i životinja te značajnom utjecaju okoliša nalazimo još u Mezopotamiji oko 2300. godine prije Krista, a još u Hamurabijevu zakoniku propisuju se postupci kontrole bjesnoće životinja u svrhu zaštite zdravlja ljudi. Poveznica bolesti ljudi i životinja opisuje se i u drevnom Egiptu, a poimanje neodjeljivosti ljudi i životinja očituje se i u egipatskoj mitologiji [1]. Začetnik znanstvenog pristupa medicini, grčki liječnik Hipokrat (460. pr. Kr. – 377. pr. Kr.), također ističe neophodno šire sagledavanje bolesti ljudi. Multidisciplinarno promišljanje uzroka oboljenja ljudi, posebice nastanka epidemija zaraznih bolesti, opisuje se kroz povijest u djelima mnogih autora. Upravo ovakav pristup medicini rezultirao je i najznačajnijim doprinosom kontroli i suzbijanju zaraznih bolesti do danas, otkrićem imunoprofilakse. Navedeno možemo zahvaliti engleskom liječniku Edwardu Jenneru (1749. – 1823.) koji je 1796. godine uspješno proveo imunoprofilaksu velikih boginja korištenjem sadržaja vezikula nastalih kao posljedica infekcije virusom kravljih boginja.

Temeljne smjernice razvoju i definiranju potrebe za širokim multidisciplinarnim poimanjem zaraznih bolesti daje njemački patolog Rudolf Virchow (1821. – 1902.) koji prvi uvodi pojam zoonoza kao zajednički naziv zaraznim bolestima koje se prenose između ljudi i životinja. Njegovo se promišljanje najbolje očituje u izjavi: "Između medicine životinja i ljudi ne postoji crta razgraničenja – niti smije postojati. Objekt je različit, ali postignute spoznaje predstavljaju temelj cjelokupne medicine" [2].

Ideja o nužnosti integriranog pristupa medicini ubrzano se širi tijekom 20. stoljeća, a njen današnji oblik defini-

ra američki znanstvenik Calvin Schwabe, začetnik veterinarske epidemiologije. Kao veterinar, kroz rad u Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji shvaća potrebu za integriranim pristupom zoonozama. Svoj znanstveni rad nastavlja osnivanjem Zavoda za epidemiologiju i preventivnu medicinu na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta California Davis. Ovo je bio prvi zavod koji se bavio problematikom epidemiologije i preventivne medicine na veterinarskim fakultetima. Potaknuti tim primjerom, slični znanstveno-istraživački centri osnivaju se na brojnim veterinarskim fakultetima diljem svijeta. Cjelokupna iskustva Calvin Schwabe opisuje u knjizi "Veterinarska medicina i zdravlje ljudi". Tada po prvi put koristi pojam "Jedna medicina" (engl. *One medicine*), iz koje proizlazi pojam "Jedno zdravlje", danas prihvaćena temeljna odrednica kontrole i suzbijanja zaraznih bolesti na globalnoj razini [3].

Krajem 20. i početkom 21. stoljeća zabilježene su mnoge epidemije emergentnih i re-emergentnih zaraznih bolesti, gotovo isključivo zoonoza, koje su jasno naglasile da se novim izazovima medicina može suprotstaviti samo sukladno pristupu "Jedno zdravlje". Spomenimo samo medijsku pažnju i gotovo paniku koju je u javnosti izazvala primjerice pojava nove varijante Creutzfeldt-Jakobove bolesti, ptičje gripe uzrokovane virusom influence H5N1 ili u novije vrijeme, širenje bolesti Zapadnog Nila diljem svijeta. Upravo na recentnim primjerima pojave i širenja emergentnih i re-emergentnih zoonoza jasno je dokazana nužnost i učinkovitost integriranog multidisciplinarnog pristupa. Navedeno je i doprinijelo ubrzanom razvoju te općem prihvaćanju principa "Jednog zdravlja" tijekom posljednjih godina. Početne ideje i smjernice za uspostavu i primjenu sustava "Jednog zdravlja" objavljene su 2004. godine od strane skupine stručnjaka iz područja zdravlja ljudi i životinja (tzv. Manhattanski principi). Nakon toga, u samo četiri godine, ove smjernice i istaknuta obveza hitnog uvođenja i provođenja principa "Jednog zdravlja" sa svrhom zaštite zdravlja na globalnoj razini prihvaćeni su od strane najznačajnijih organizacija svijeta u području javnog zdravstva. Navedeno je objavljeno u zajedničkoj publikaciji "Doprinos jednom svijetu, jednom zdravlju: strateški okvir za smanjivanje rizika od zaraznih bolesti u međudodnosu životinja, ljudi i okoliša" [4]. Današnja

epidemiologija, mikrobiologija i infektologija, kao i cijeli sustav javnog zdravstva, koristi sustave uspostavljene primjenom principa "Jednog zdravlja" u suočavanju s dinamičnim novim izazovima pojave zaraznih bolesti u modernom svijetu.

Doprinos veterinarske djelatnosti javnom zdravstvu u Republici Hrvatskoj

Veterinarsku djelatnost se sve češće poistovjećuje prvenstveno s liječenjem kućnih ljubimaca, s obzirom da su u ovom području posljednjih godina postignuti značajni iskoraci i približavanje mogućnostima koje postoje za liječenje ljudi. Međutim, za javno zdravstvo daleko je značajniji sustavan rad veterinarske struke u području sigurnosti hrane te prije svega u nadziranju i suzbijanju zoonoza. Ovaj segment veterinarske djelatnosti često se medijski zanemaruje te nije dovoljno prepoznat u javnosti, a ponekad je nedostatan prepoznat i od srodnih struka.

Već desetljećima veterinarska struka sudjeluje u nadzoru i suzbijanju mnogih značajnih zoonoza na području Republike Hrvatske. Primjerice, desetljećima se sustavno provode programi nadzora i suzbijanja bjesnoće, bedrenice, leptospiroze, Q-groznice, bruceloze, a u novije vrijeme influence ptica, klamidioze i bolesti Zapadnog Nila u domaćih, ali i divljih životinja. Možda najbolji primjer dugoročne učinkovitosti provođenja ovih programa je rezultat sustavnog rada na suzbijanju bjesnoće, koja je zahvaljujući posljednjih godina provedenoj oralnoj vakcinaciji lisica, praktično zanemarivo prisutna na području Republike Hrvatske.

Svi programi i postupci veterinarske djelatnosti u području suzbijanja zoonoza svake su godine definirani Naredbom o mjerama zaštite životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju. Ovu Naredbu izdaje Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske tijekom prosinca za predstojeću kalendarsku godinu i ona predstavlja zakonsku odredbu koja propisuje obvezno postupanje veterinarskih organizacija. Izdavanje Naredbe na godišnjoj razini neophodno je u svrhu što usmjerenijeg i učinkovitijeg nadzora zaraznih i nametničkih bolesti životinja te prije svega u svrhu pravovremenog djelovanja u skladu s trenutnim potrebama javnog zdravstva. Na ovaj se način, uz višegodišnje sustave suzbijanja pojedinih zoonoza koji se provode u kontinuitetu, svake godine mogu propisati mjere usklađene s epidemiološkom situacijom u zemlji i okruženju. Primjer opravdanosti i značaja ovakvog usklađivanja zakonski propisanih postupaka trenutnom epidemiološkom situacijom najbolje se očitovao tijekom pojave bolesti Zapadnog Nila na području Republike Hrvatske 2012. godine. Naime, temeljem rezultata provedbe nadzora bolesti Zapadnog Nila provedene pretraživanjem konja prema odrednicama Naredbe za 2011. godinu, sustav javnog zdravstva je bio unaprijed informiran i pripremljen na pojavu ove emergentne bolesti [5]. Uz

to, zahvaljujući propisanim mjerama provedenim od strane veterinarske struke tijekom 2012. godine, u trenutku prvih oboljenja ljudi postojali su dostatni podaci za brzu i učinkovitu primjenu protuepidemijskih mjera čime je zasigurno smanjen broj oboljelih [6].

Trenutno, za 2015. godinu, u skladu s epidemiološkom situacijom i u interesu javnog zdravstva Naredbom su propisane mjere u svrhu sprječavanja, otkrivanja i suzbijanja sljedećih zoonoza u domaćih životinja: bedrenice, bjesnoće, leptospiroze, bolesti Zapadnog Nila, bruceloze, tuberkuloze, Q-groznice, goveđe spongiformne encefalopatije, influence ptica, klamidioze i salmoneloze. Uz to, propisane su mjere za nadzor i suzbijanje influence ptica, tuberkuloze i bjesnoće u divljih životinja kao i nadzor najznačajnijih nametničkih zoonoza na području Republike Hrvatske, ehinokokoze i trihineloze. Isto tako, propisani su i postupci u svrhu praćenja otpornosti bakterija na antimikrobne pripravke što u novije doba postaje sve značajniji izazov javnom zdravstvu [7].

Radi što bolje suradnje, brže razmjene podataka te potpune implementacije principa "Jednog zdravlja" u sustavu javnog zdravstva, u Republici Hrvatskoj na suzbijanju zoonoza djeluje više radnih skupina. Članovi ovih radnih skupina su stručnjaci iz područja humane i veterinarske medicine, ali i drugih srodnih struka (biolozi, entomolozi), kako bi se multidisciplinarnim pristupom postigli najbolji mogući rezultati u očuvanju javnog zdravlja. Uz navedeno, pojava više emergentnih i re-emergentnih zoonoza na području Republike Hrvatske u posljednjih nekoliko godina potaknula je tijekom 2015. godine potpisivanje ugovora o bliskoj suradnji ustanova koje skrbe o zdravlju ljudi i znanstvenih ustanova iz područja veterinarske medicine. Navedeno predstavlja praktičnu i potpunu implementaciju principa "Jedno zdravlje" u sustav javnog zdravstva Republike Hrvatske. Ovakva bliska suradnja zasigurno jamči učinkovitiju zaštitu zdravlja stanovništva te brži zajednički odgovor na izvjesno pojavljivanje novih emergentnih i re-emergentnih zoonoza u predstojećem razdoblju.

Čimbenici emergencije zaraznih bolesti

Princip "Jedno zdravlje" neophodan je za globalno sagledavanje i razumijevanje procesa emergencije zaraznih bolesti. Emergentne zarazne bolesti (EZB), su nove zarazne bolesti na nekom području, kao i zarazne bolesti koje su izazvane novim sojem poznatog uzročnika ili u novoj vrsti domaćina odnosno vektora. Isto tako pojam EZB obuhvaća bolesti koje su već dulje vrijeme poznate, ali se njihova incidencija ili zemljopisna proširenost povećava. Ove se potonje često nazivaju i re-emergentnim zaraznim bolestima [8, 9]. Od dosada poznatih EZB više od 60 % su zoonoze, a ovisno o izvoru podataka, virusne EZB čine od četvrtine pa do gotovo polovice opisanih [10]. Mnoge bolesti koje su zaokupljale najveću pažnju svjetske javnosti posljednjih desetljeća, ali i u najnovije

vrijeme, su tipični predstavnici emergentnih virusnih zoonoza. Možda ponajbolji primjerje nedavno širenje ebole koji zorno oslikava kakav utjecaj ovakve zoonoze mogu imati na globalnoj razini te koliko je bitno razumijevanje procesa emergencije [11, 12]. Emergencija zaraznih bolesti je složen proces i u početku obično ograničen na jedno ili manji broj područja, a daljnje širenje određeno je čimbenicima emergencije koji omogućavaju da se uzročnik proširi u novim područjima ili populacijama [8, 13]. Podjela čimbenika različita je ovisno o autorima, međutim mogu se svrstati u nekoliko najznačajnijih skupina (tablica 1) [14, 15]. Čimbenici istovremeno djeluju na uzročnika, primarne domaćine, vektore i ljude. Navedeno se možda ponajbolje očituje u arbovirusnim infekcijama, kao tipičnim predstavnicima emergentnih virusnih zoonoza kojima se učestalost i značaj izrazito povećava posljednjih desetljeća [10]. Vezano uz svojstva uzročnika, većina arbovirusa pripada RNK virusima, za koje je poznato da su skloniji mutacijama. Ova evolucijska prednost omogućava virusu da se prilagodi umnažanju i u vektoru i u kralježnjaku, a istovremeno olakšava i nastanak novih virusnih sojeva.

Mutacije koja dovode do više viremije u kralježnjacima ili povećavaju stopu prijenosa u vektorima mogu dovesti do emergencije ovih virusa [15]. Jedan od primjera je virus Zapadnog Nila (VZN) koji je 1999. godine prenesen u Novi svijet. Osim što je uzročnik prešao u novo područje i ušao u novu populaciju, preneseni soj je imao i mutaciju koja je povećala viremiju u ptica, a nekoliko godina kasnije nove genetske izmjene povećale su kompetentnost vektora na istom području [16].

Osim promjena u samom uzročniku, emergencija može biti posljedica promjena u populaciji primarnih domaćina. Primjerice, opisanoj emergenciji VZN na području Sjeverne Amerike pogodovala je prisutnost vrabaca (*Passer domesticus*) koji su služili kao jedan od najznačajnijih amplifikacijskih domaćina, a uneseni su na područje Novog svijeta ljudskom aktivnošću [17]. Drugi je primjer dramatičan porast incidencije krpeljnog encefalitisa (KE) u Europi u posljednjih dvadesetak godina što se među ostalim čimbenicima emergencije pripisuje i značajnom povećavanju populacije glodavaca, prirodnih rezervoara uzročnika [18].

Tablica 1. Čimbenici emergentnosti (modificirano prema Smolinski i sur., 2003; Singh i sur., 2014) [14, 15]

Table 1. Factors of emergence (modified; Smolinski et al., 2003; Singh et al., 2014)

| Čimbenik emergentnosti / Factor of emergence | Primjeri pojedinih čimbenika / Examples of specific factors | Primjeri emergentnih arbovirusa / Examples of emerging arboviruses |
|---|--|---|
| Ekološke promjene (zajedno s posljedicama ekonomskog razvoja i iskorištavanja zemljišta) / Ecological changes (including those due to economic development and land use) | Klimatske promjene, promjene u iskorištavanju zemljišta / Climate changes, changes in land use | VZN, KEV, DENV, CHIKV, JEV / WNV, TBEV, DENV, CHIKV, JEV |
| Promjene u demografiji i ponašanju ljudi / Changes in human demographics and behavior | Rast populacije, migracija iz ruralnih u urbana područja, turizam / Population growth, moving from rural areas to cities, tourism | VZN, KEV, DENV, CHIKV / WNV, TBEV, DENV, CHIKV |
| Međunarodni transport i trgovina / International travel and commerce | Vrlo brzi transport životinja, roba i ljudi širom svijeta, zračni transport / Fast worldwide movement of animals, goods and people, air transport | VZN, DENV, CHIKV, VŽG / WNV, DENV, CHIKV, YFV |
| Napredak tehnologije i promjene u industriji / Advances and technological changes in industry | Intenziviranje stočarske proizvodnje, promjene u preradi hrane, napredak u biomedicinskim znanostima / intensification of livestock production, changes in food processing, advances in biomedicine sciences | VZN, DENV, CHIKV, KEV, USUV / WNV, DENV, CHIKV, TBEV, USUV |
| Promjena i adaptacija mikroorganizma / Microbial adaptation and change | Evolucija mikroorganizma kao odgovor na promjene u okolišu / Microbial evolution, their response to selection in environment | VZN, DENV, VKE / WNV, DENV, VEE |
| Neprovođenje mjera javnog zdravstva / Breakdown in public health measures | Neprovođenje ili nepotpuno provođenje mjera prevencije, sanitacije i kontrole vektora, ratovi, prirodne katastrofe / Curtailed or reduced prevention programs; inadequate sanitation and vector control measures, wars, natural disasters | KEV, DENV, VŽG / TBEV, DENV, YFV |

VZN/WNV-virus Zapadnog Nila/West Nile virus; KEV/TBEV-virus krpeljnog encefalitisa/tick-borne encephalitis virus; DENV-virus dengue; CHIKV-chikungunya virus; JEV-virus japanskog encefalitisa/Japanese encephalitis virus; USUV-Usumu virus; VKE/VEE-virus venezuelanskog konjskog encefalitisa/Venezuelan equine encephalitis virus; VŽG/YFV-virus žute groznice/yellow fever virus

Tipičan primjer promjena u populaciji vektora kao čimbeniku emergencije je širenje dengue u nova područja. Za razliku od drugih arbovirusa, ovaj virus nema izražen zoonotski karakter, a njegov prijenos je vezan uz antropofilne komarce *Aedes (Stegomyia) aegypti* i *Aedes (Stegomyia) albopictus* [19]. Komarci iz ovog roda uneseni su u Europu i druge dijelove svijeta trgovinom i transportom. Posljedično, smatra se da je incidencija infekcije virusom dengue (DENV) porasla 30 puta u zadnjih 50 godina te danas predstavlja najznačajniju arbovirusnu infekciju s oko 390 milijuna inficiranih osoba godišnje [20, 21]. Naredni primjer utjecaja promjena u populaciji vektora je re-emergencija KE do koje, među ostalim, dolazi i zbog sve veće proširenosti krpelja uslijed značajnih klimatskih promjena na globalnoj razini. Opće je poznato da se zbog posljedica globalnog zatopljenja mijenja područje proširenosti pojedinih artropoda, te se krpelji iz roda *Ixodes*, glavni vektori virusa krpeljnog encefalitisa (KEV), danas mogu naći daleko na sjeveru Europe kao i na većim nadmorskim visinama nego ranijih godina [22, 23].

Većina arbovirusnih infekcija se u prirodi održava kruženjem u tzv. endemskom ciklusu između prirodnog domaćina, najčešće glodavca ili ptice i vektora. Samo povremeno dolazi do zaražavanja slučajnih domaćina kao što je čovjek. Međutim, moderni čovjek svojom djelatnošću značajno utječe na ove prirodne cikluse i predstavlja možda najznačajniji uzrok emergenciji zaraznih bolesti. Uz to, kao značajan čimbenik emergencije prepoznato je i rapidno povećavanje populacije ljudi s posljedičnim naseljavanjem u nove prostore, narušavajući stoljećima stabilne ekosustave. Nadalje, socio-ekonomski čimbenici koji dovode do češćeg boravka ljudi u prirodi, uz ubrzanje i intenziviranje putovanja ljudi diljem svijeta, izrazito utječu na emergenciju zaraznih bolesti što se možda i ponajviše očituje u skupini arbovirusnih zoonoza [18, 23].

Osim spomenutih čimbenika emergencije, za porast zabilježenih slučajeva arbovirusnih infekcija kao i EZB uopće, zasigurno je zaslužan i napredak u metodama dijag-

nostike, ali i uspostavasustava praćenja zaraznih bolesti. Sustavi nadzora uspostavljeni u skladu s principom "Jedno zdravlje", omogućavaju brzo otkrivanje i uspostavu kontrole do tada nepoznatih patogenana nekom prostoru te predstavljaju najbolji odgovor izazovu globalne emergencije zaraznih bolesti.

Pojava, praćenje i nadzor emergentnih i re-emergentnih arbovirusa u Hrvatskoj

Na području Hrvatske dokazano je prisustvo KEV, DENV, VZN i Usutu virusa (USUV), tipičnih emergentnih i re-emergentnih arbovirusnih zoonoza (tablica 2) [24 – 34]. Uz to, iako autohtone infekcije uzrokovane chikungunya virusom (CHIKV) do sada nisu zabilježene, sporadično su nađena protutijela u putnika koji su boravili u endemskim područjima. Štoviše, seroepidemiološkim istraživanjem CHIKV provedenim tijekom 2011. – 2012. godine dokazana su IgG protutijela u 0,9 % osoba iz priobalnih županija dok CHIKV RNK nije nađena niti u jednom skupnom uzorku pretraženih komaraca [35].

Od emergentnih i re-emergentnih arbovirusnih zoonoza prisutnih u Hrvatskoj, KE je prvi puta opisan 1953. godine na području Stare Vesi u okolici Križevaca, a prvi klinički slučajevi u okolici Zagreba dokazani su 1960. godine [24, 36]. Od tada se slučajevi oboljenja bilježe svake sezone, a dokazana su i druga žarišta u kontinentalnoj Hrvatskoj kao i nova žarišta u drugim područjima poput primjerice Gorskog kotara 1991. godine [37]. Usporedna istraživanja seroprevalencije KE u ljudi i životinja provodila su se još u vrijeme potvrde prvih kliničkih slučajeva [38]. Tako su tijekom 1960-ih i 1970-ih godina opisana žarišta bolesti dokaz kojih je bio visok stupanj prokuženosti ljudi (22,4 % – 47,5 %), ali i životinja (konji 86,9 %; krave 53,7 %; ovce 56,1 %) [24]. Na žalost, desetljećima nakon opisanih istraživanja nije proveden nadzor KE u životinja. Pojavljivanje bolesti se klinički bilježilo svake godine, a istraživanja su se provodila sporadično na ogra-

Tablica 2. Dokazi emergentnih i re-emergentnih arbovirusnih infekcija u ljudi i životinja na području RH (2010. – 2014.)

Table 2. The evidence of emerging and re-emerging arbovirus infections in humans and animals in Croatia (2010. – 2014.)

| Godina / Year | KEV / TBEV | | | DENV | VZN / WNV | | | USUV | | CHIKV |
|------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Ljudi / Humans | Konji / Horses | Psi / Dogs | Ljudi / Humans | Ljudi / Humans | Konji / Horses | Perad / Poultry | Ljudi / Humans | Konji / Horses | Ljudi / Humans |
| 2010. | x | | | x | | | | | | |
| 2011. | x | | | | | | | | | |
| 2012. | x | | | | x | x | | | | |
| 2013. | x | | | | x | x | x | x | | |
| 2014. | x | | | | x | x | x | | | |

Zasjenjena su polja za godine s dokazanim IgG seropozitivitetom / Fields for particular year with confirmation of IgG seropositivity are shaded grey

X – akutne infekcije ili serokonverzija / acute infections or seroconversion

ničenim područjima pa su primjerice KEV IgG protutijela nađena u 4,4 % šumskih radnika u hrvatskoj srednjoj Posavini [26]. Istraživanjima je Međimurska županija potvrđena kao jedno od najznačajnijih područja proširenosti KE s 1997. godine ustanovljenom seroprevalencijom od 3 % te porastom na 16 % 2007. godine [39]. Navedeni rezultati ukazuju na re-emergentnost bolesti i na području RH. Upravo stoga je tijekom 2014. godine ponovno započeto istraživanje seroprevalencije KEV u domaćih životinja pretraživanjem konja s područja Međimurske županije. Početni rezultati pokazali su prisustvo KEV IgG protutijela u 19,1 % konja čime je potvrđena povezanost rezultata pretraživanja ljudi i životinja i istaknut značaj nastavka ovakvih sustavnih istraživanja u svrhu prikupljanja podataka za javno zdravstvo. Uz navedeno, 2015. godine je započeto istraživanje seroprevalencije KE u pasa, kao model prikupljanja podataka o cirkulaciji virusa u urbanim sredinama na području središnje i sjeverozapadne Hrvatske. Početnim istraživanjem nađena je seroprevalencija od 1,1 % te još jednom potvrđena mogućnost praćenja ove arbovirusne zoonoze pretraživanjem domaćih životinja [40].

Prisustvo virusa dokazano je i u krpeljima, a stopa zaraženosti krpelja sakupljenih u prirodnim žarištima na području sjeverozapadne i istočne Hrvatske 1970-ih godina iznosila je 0,5 % – 3,8 % [24, 41]. Nedavno objavljenim istraživanjem KEV je dokazan u krpeljima prikupljenim s lisica (*Vulpes vulpes*) te u tkivu slezene jelena (*Cervus elaphus*). Pozitivni su uzorci podrijetlom iz sjeverozapadne i istočne Hrvatske. Filogenetska analiza pokazala je da svi detektirani virusi pripadaju europskom podtipu KEV [42].

Navedeni noviji rezultati nedvojbeno naglašavaju opravdanost i potrebu uspostave sustava nadzora u skladu s principom "Jedno zdravlje" ove re-emergentne arbovirusne infekcije na području RH. Uspostavom sustava prikupili bi se podaci o cirkulaciji virusa te omogućila tipizacija cirkulirajućih sojeva što predstavlja temeljne smjernice za kontrolu i suzbijanje KE usklađeno s trenutnim epidemiološkim prilikama u RH.

Sporadični importirani slučajevi dengue bilježe se u Hrvatskoj od 2007. godine [43]. U kolovozu 2010. godine dokazana su dva slučaja autohtone denge na području južne Hrvatske, a naknadnim je serološkim testiranjem dokazana nedavna DENV infekcija u 15 stanovnika tog područja [27]. Tijekom 2011. – 2012. godine provedeno je seroepidemiološko i entomološko istraživanje DENV na području hrvatskog priobalja i tri županije kontinentalne Hrvatske. DENV IgG protutijela dokazana su u ukupno 0,59 % ispitanika. Prevalencija po županijama iznosila je 0 – 2,21 %, a najviša je bila u Dubrovačko-neretvanskoj županiji gdje su 2010. godine zabilježeni autohtoni slučajevi dengue. Komarci su prikupljeni na 126 lokaliteta u vrijeme njihove najveće aktivnosti te determinirani prema vrsti (*Ae. albopictus* 81 %, *Cx. pipiens* 19 %). DENV RNK nije dokazana niti u jednom skupnom uzorku testiranih ženki komaraca [44]. Navedeni rezultati također naglašavaju

potrebu za pristupom "Jedno zdravlje" i u nadzoru ove emergentne arbovirusne bolesti.

Bolest Zapadnog Nila je arbovirusna infekcija koja je posljednjih godina u središtu stručnog, ali i javnog interesa. Prisustvo VZN na području Hrvatske prati se od 1970-ih godina uz sporadični nalaz protutijela u ljudi, konja i smeđeg medvjeda [24, 30, 45]. Prvi klinički humani slučajevi neuroinvasive VZN infekcije dokazani su u jesen 2012. godine na području istočne Hrvatske nakon čega se infekcije kontinuirano bilježe tijekom sljedećih sezona prijenosa. VZN infekcija je do sada potvrđena u 29 bolesnika hospitaliziranih s kliničkom slikom meningitisa/meningoencefalitisa, a dvije su oboljele osobe razvile akutnu mlohavu kljenut [28, 32, 33, 46]. Seroprevalencija virusa praćena je u ljudi sljedećih godina. Ukupna VZN seroprevalencija iznosila je ~1 %, a u županijama gdje su dokazani akutni slučajevi 0,7 % – 2,7 %. Međutim, značajno je istaknuti da je prvo upozorenje o cirkulaciji i riziku za javno zdravstvo proizašlo iz pilot studije seroprevalencije VZN u konja provedenoj 2010. godine. Tada je dokazana seroprevalencija od 3,5 % s najvišom učestalošću u istočnom i središnjem dijelu Hrvatske te Istri. Daljnje sustavno praćenje aktivnim nadzorom konja, nastavljeno je tijekom 2011. godine s blagim porastom ukupne seroprevalencije na 3,7 %. Već tada je opažen porast aktivnosti virusa u pojedinim istočnim županijama gdje seroprevalencija u konja doseže i vrijednosti od gotovo 10 % [30, 47]. Izraziti porast ukupne seroprevalencije na 8,7 % s najvišim vrijednostima koje premašuju 10 % u više županija istočne Hrvatske dokazan je 2012. godine. Iste godine dokazane su po prvi put i akutne infekcije konja [47]. Navedeni rezultati bili su uvod u prva oboljenja ljudi koja su uslijedila nekoliko tjedana kasnije i neprocjenjiv doprinos sustavu javnog zdravstva u procjeni rizika tijekom pojave prvih oboljenja ljudi. Temeljem ovog pozitivnog primjera uspostavljen je "Program nadziranja groznice Zapadnog Nila" na nacionalnoj razini koji je, osim aktivnog i pasivnog praćenja u konja, proširen i na pretraživanje domaće peradi kao sentinel životinja, praćenje prisutnosti virusa u vektorima te pretraživanje uginulih/odstreljenih ptica. Ovakav program, uz prilagodbu svake godine prema novo ustanovljenim epidemiološkim prilikama na području RH, provodi se i danas te predstavlja temeljni način nadzora ove emergentne arbovirusne zoonoze [48, 49].

Upravo je provođenje nadzora VZN u životinja, uz sve prethodno navedeno, zaslužno i za dokaz cirkulacije Usutu virusa (USUV) na području RH. Naime kako sustav nadzora VZN može uključivati i praćenje nekih drugih flavivirusa, tijekom 2011. godine zabilježen je prvi dokaz cirkulacije USUV u Hrvatskoj potvrdom dva seropozitivna konja na području sjeverozapadne Hrvatske [47]. Još jednom je ova početna informacija dobivena pretraživanjem životinja bila značajna smjernica javnom zdravstvu. Naime, upravo zahvaljujući razmjeni informacijai bliskoj suradnji veterinarske službe i liječnika, već sljedeće godine su USUV neutralizacijska protutijela dokazana i u

jednog stanovnika istočne Hrvatske [50]. Godinu kasnije, uslijedili su prvi klinički slučajevi neuroin vazivne USUV infekcije opisani 2013. godine tijekom epidemije bolesti uzrokovane VZN, kada su oboljele tri osobe s područja Zagreba i Zagrebačke županije, a klinička slika nije se razlikovala od neuroin vazivne VZN infekcije [33, 34, 51]. Na ovom se primjeru možda ponajbolje potvrđuje da uvođenje sustava nadzora zoonoza, u skladu s principom "Jedno zdravlje", omogućuje brzo otkrivanje i uspostavu kontrole nad proširenim, ali i do tada nepoznatim patogenima na nekom prostoru.

Zaključno, USUV je posljednji dokazani, ali zasigurno ne i zadnji arbovirusni uzročnik emergentne zoonoze koji će se pojaviti na području RH. Spomenimo samo potencijalne rizike za javno zdravstvo od unošenja drugih arbovirusa poput Zika virusa ili virusa groznice Riftske doline [52, 53]. Međutim, posljednji dokaz cirkulacije USUV, kao i ostali predstavljeni rezultati zajedničkog rada, nedvojbeno ističu pristup "Jednog zdravlja" kao jedini moguć učinkovit odgovor izazovima globalne emergencije zaraznih bolesti. Stoga, nastavak provođenja integriranih multidisciplinarnih sustava nadzora zoonoza obveza je svih srodnih struka i jedino jamstvo uspješnom osiguravanju javnog zdravlja u današnjem modernom svijetu.

Literatura

- [1] Zinsstag J. Human rabies towards better communication between public health and veterinarian services. *Med Trop (Mars)* 2011; 71: 208.
- [2] Saunders LZ. Virchow's contributions to veterinary medicine: celebrated then, forgotten now. *Vet Pathol* 2000; 37: 199–207.
- [3] Schwabe CW. *Veterinary medicine and human health*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.
- [4] FAO (Food and Agriculture Organization), OIE (World Organization for Animal Health), WHO (World Health Organization), UNSIC (United Nations System Influenza Coordination), UNICEF (United Nations Children's Fund), and WB (World Bank). *Contributing to One World, One Health: a strategic framework for reducing risks of infectious diseases at the animal-human-ecosystems interface*, 2008. Dostupno na: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/011/aj137e/aj137e00.pdf> (pristup 30. listopada 2015.)
- [5] Anonimno. Naredba o mjerama zaštite životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju u 2011. godini. *Narodne novine* 2011; 1/11.
- [6] Anonimno. Naredba o mjerama zaštite životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju u 2012. godini. *Narodne novine* 2012; 17/12.
- [7] Anonimno. Naredba o mjerama zaštite životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju u 2015. godini. *Narodne novine* 2015; 3/15.
- [8] Morse SS. Emerging viruses: defining the rules for viral traffic. *Perspect Biol Med* 1991; 34: 387–409.
- [9] Morse SS. *Examining the origins of emerging viruses*. U: Morse SS, ur. *Emerging viruses*. New York: Oxford University Press, 1993: 10–28.
- [10] Jones KE, Patel NG, Levy MA, i sur. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451: 990–3.
- [11] Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, i sur. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science* 2004; 303: 387–90.
- [12] Walker NF, Whitty CJ. Tackling emerging infections: clinical and public health lessons from the West African Ebola virus disease outbreak, 2014–2015. *Clin Med* 2015; 15: 457–60.
- [13] Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 1993; 168: 158–63.
- [14] Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J. *Microbial threats to health: Emergence, detection, and response*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academies Press, 2003.
- [15] Singh SK. *Viral infections and global changes*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2014.
- [16] Brault AC, Huang CY, Langevin SA, i sur. A single positively selected West Nile viral mutation confers increased virogenesis in American crows. *Nat Genet* 2007; 39: 1162–6.
- [17] Duggal NK, Bosco-Lauth A, Bowen RA, i sur. Evidence for co-evolution of West Nile virus and house sparrows in North America. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e3262.
- [18] Sumilo D, Bormane A, Asokliene L, i sur. Socio-economic factors in the differential upsurge of tick-borne encephalitis in Central and Eastern Europe. *Rev Med Virol* 2008; 18: 81–95.
- [19] Gubler DJ, Kuno G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. New York: CAB International Publishing, 1997: 478.
- [20] Phillips ML. "Dengue reborn: widespread resurgence of a resilient vector," *Environ Health Perspect* 2008; 116: A382–8.
- [21] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, i sur. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496: 504–7.
- [22] Zeman P, Benes C. A tick-borne encephalitis ceiling in Central Europe has moved upwards during the last 30 years: possible impact of global warming? *Int J Med Microbiol* 2004; 293: 48–54.
- [23] Süß J. "Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview". *Ticks Tick-Borne Dis* 2011; 2: 2–15.
- [24] Vesenjajk Hirjan J, Galinović-Weissglass M, Urlić V, i sur. Occurrence of arboviruses in the Middle and the south Adriatic (Yugoslavia). U: Vesenjajk-Hirjan J, ur. *Arboviruses in the Mediterranean countries*. *Zbl Bakt (Suppl.)* 1980; 303–10.
- [25] Turković B, Brudnjak Z. Natural foci of some viral zoonoses in Croatia. *Acta Med Croatica* 1999; 53: 195–8.
- [26] Miletić-Medved, Đaković-Rode O, Cvetko-Krajinović L, Markotić A. Krpeljni meningoencefalitis u hrvatskoj srednjoj Posavini: seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika. *Infektol glasnik* 2011; 31: 87–94.
- [27] Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, i sur. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill* 2011; 16(9): pii=19805.
- [28] Pem-Novosel I, Vilibić-Cavlek T, Gjenero-Margan I, i sur. First outbreak of West Nile virus neuroinvasive disease in humans, Croatia, 2012. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2014; 14: 82–4.
- [29] Barbic Lj, Vilibić-Cavlek T, Listes E, i sur. Demonstration of Usutu virus antibodies in horses, Croatia. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2013; 13: 772–4.

- [30] Barbić L, Listeš E, Katić S, i sur. Spreading of West Nile virus infection in Croatia. *Vet Microbiol* 2012; 159: 504–8.
- [31] Kurolt IC, Betica-Radić L, Daković-Rode O, i sur. Molecular characterization of dengue virus 1 from autochthonous dengue fever cases in Croatia. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E163–5.
- [32] Kurolt IC, Krajinović V, Topić A, Kuzman I, Baršić B, Markotić A. First molecular analysis of West Nile virus during the 2013 outbreak in Croatia. *Virus Res* 2014; 189C: 63–6.
- [33] Vilibić-Cavlek T, Kaic B, Barbić LJ, i sur. First evidence of simultaneous occurrence of West Nile virus and Usutu virus neuroinvasive disease in humans in Croatia during the 2013 outbreak. *Infection* 2014; 42: 689–95.
- [34] Santini M, Vilibić-Cavlek T, Barsic B, i sur. First cases of human Usutu virus neuroinvasive infection in Croatia, August-September 2013: clinical and laboratory features. *J Neurovirol* 2015; 21: 92–7.
- [35] Vilibić-Cavlek T, Pem-Novosel I, Kaic B, i sur. Seroprevalence and entomological study on chikungunya virus at the Croatian littoral. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2015; 62: 199–206.
- [36] Borčić B, Kaić B, Kralj V. Some epidemiological data on TBE and Lyme borreliosis in Croatia. *Zbl Bakt* 1999; 289: 540–7.
- [37] Borčić B, Kaić B, Gardašević-Morić L, Turković B. Krpeljni meningoencefalitis u Gorskom kotaru – nove spoznaje. *Liječ vjesn* 2001; 123: 163–4.
- [38] Vilibić-Čavlek T, Barbić LJ, Pandak N, Pem-Novosel I, Stevanović V, Kaić B, Mlinarić-Galinović G. Virus krpeljnog encefalitisa: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika i prevencija. *Acta med Croat* 2014; 68: 393–404.
- [39] Golubić D, Dobler G. Flavivirusi u sjeverozapadnog Hrvatskoj. *Infektol glasnik* 2012; 32: 153–7.
- [40] Barbić LJ, Stevanović V, Kovač S, i sur. Značaj praćenja krpeljnog meningoencefalitisa u životinja za javno zdravlje. U: Barbić LJ, Vilibić-Čavlek T, Hađina S, ur. *Emergentni i re-emergentni flavivirusi – zajednički izazov i odgovornost humane i veterinarske medicine*. Zagreb: Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014: 55–61.
- [41] Brudnjak Z, Vesenjanić-Hirjan J, Šooš E. Isolation of tick-borne encephalitis virus from ticks and patients. *Rad JAZU. Knjiga 372*. 1976; 41–8.
- [42] Jemeršić L, Deždek D, Brnić D, i sur. Detection and genetic characterization of tick-borne encephalitis virus (TBEV) derived from ticks removed from red foxes (*Vulpes vulpes*) and isolated from spleen samples of red deer (*Cervus elaphus*) in Croatia. *Ticks Tick-Borne Dis* 2013; 5: 7–13.
- [43] Vilibić-Čavlek T, Ljubin-Sternak S, Babić-Erceg A, Sviben M, Mlinarić-Galinović G. Virološka dijagnostika reemergentnih infekcija: virus dengue. *Liječ vjesn* 2012; 134: 164–7.
- [44] Pem-Novosel I, Vilibić-Cavlek T, Gjenero-Margan I, i sur. Dengue virus infection in Croatia: seroprevalence and entomological study. *New Microbiol* 2015; 38: 93–6.
- [45] Madić J, Savini G, Di Gennaro A, i sur. Serological evidence for West Nile virus infection in horses in Croatia. *Vet Rec* 2007; 160: 772–3.
- [46] Perić LJ, Šimašek D, Vilibić-Čavlek T, Mišir M, Perić N. Clinical aspects of West Nile virus infections in humans in Croatia. *Rad HAZU, Medicinske znanosti*, 2013; 39: 81–8.
- [47] Barbić LJ, Stevanović V, Kovač S, i sur. West Nile virus serosurveillance in horses in Croatia during the 2012 transmission season. *Rad HAZU, Medicinske znanosti*, 2013; 39: 95–104.
- [48] Savić V. Virus Zapadnog Nila. *Veterinarska stanica* 2012; 43: 365–70.
- [49] Stevanović V, Kovač S, Vilibić-Čavlek T, i sur. Praćenje i proširenost virusa Zapadnog Nila u Hrvatskoj. U: Barbić LJ, Vilibić-Čavlek T, Hađina S, ur. *Emergentni i re-emergentni flavivirusi – zajednički izazov i odgovornost humane i veterinarske medicine*. Zagreb: Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014: 36–42.
- [50] Vilibić-Čavlek T, Barbić LJ, Ljubin-Sternak S, i sur. Infekcija virusom Zapadnog Nila: re-emergentna bolest u Hrvatskoj. *Liječ vjesn* 2013; 135: 156–61.
- [51] Vilibić-Čavlek T, Barbić LJ, Stevanović V, Mlinarić-Galinović G. Usutu virus: novi flavivirus u Hrvatskoj. *Liječ vjesn* 2015; 137: 46–51.
- [52] Ios S, Mallet HP, Leparo Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014; 44: 302–7.
- [53] Chevalier V, Pépin M, Plée L, Lancelot R. Rift Valley fever – a threat for Europe? *Euro Surveill* 2010; 15: 19506.