

# POTENCIJAL PTIČJE GRIPE KAO ZOONOZE

---

Živković, Dragoslav

Master's thesis / Diplomski rad

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of agriculture / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Poljoprivredni fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:151:556715>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Sveučilište Josipa Jurja  
Strossmayera u Osijeku

**Fakultet  
agrobiotehničkih  
znanosti Osijek**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Agrobiotechnical  
Sciences Osijek - Repository of the Faculty of  
Agrobiotechnical Sciences Osijek](#)



SVEUČILIŠTE J. J. STROSSMAYERA U OSIJEKU  
POLJOPRIVREDNI FAKULTET U OSIJEKU

Dragoslav Živković, apsolvant  
Sveučilišni diplomski studij  
Lovstvo i pčelarstvo

POTENCIJAL PTIČJE GRIPE KAO ZOONOZE  
Diplomski rad

Osijek, 2012.

SVEUČILIŠTE J. J. STROSSMAYERA U OSIJEKU  
POLJOPRIVREDNI FAKULTET U OSIJEKU

Dragoslav Živković, apsolvent  
Sveučilišni diplomski studij  
Lovstvo i pčelarstvo

POTENCIJAL PTIČJE GRIPE KAO ZOONOZE  
Diplomski rad

Povjerenstvo za obranu diplomskog rada:

Prof. dr. sc. Tihomir Florijančić, predsjednik

Prof. dr. sc. Boris Antunović, voditelj \_\_\_\_\_

Prof. dr. sc. Pero Mijić, član

Osijek, 2012.

## Sadržaj:

<b>1. UVOD</b> .....	<b>5</b>
<b>2. VIRUSI</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1 Povijest i epidemiologija</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2 Struktura</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Filogeneza</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4 Etiologija</b> .....	<b>16</b>
<b>2.5 Patologija</b> .....	<b>17</b>
<b>3. ZONOTSKI POTENCIJAL</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1 Virusi ptičje gripe</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 H5N1</b> .....	<b>20</b>
3.2.1 Laboratorijska dijagnostika.....	23
3.2.2 Identifikacija A podtipova virus ptičje gripe .....	24
3.2.3 Cirkulacija drugih virusa ptičje gripe sa zoonotskim potencijalom .....	25
<b>3.3 Koje su razlike između virusa ljudske i ptičje gripe?</b> .....	<b>26</b>
<b>3.4 Ljudska infekcija</b> .....	<b>26</b>
<b>3.5 Kako se ptičja gripa širi</b> .....	<b>28</b>
3.5.1 Put prijenosa infekcije u ljudi .....	32
<b>3.6 Liječenje</b> .....	<b>33</b>
3.6.1 Simptomi .....	36
3.6.2 Klinička slika.....	37
3.6.3 Dijagnoza .....	39
3.6.4 Diferencijalna dijagnoza .....	40
<b>4. PANDEMIJSKA PROFILAKSA</b> .....	<b>41</b>
<b>4.1 Rasprostranjenost</b> .....	<b>41</b>
<b>4.2 Budući rizik</b> .....	<b>43</b>
4.2.1 Ptičja gripa danas.....	46
<b>4.3 Prevencija</b> .....	<b>47</b>
4.3.1 Kako se zaštititi od ptičje gripe .....	49
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>53</b>

<b>6.</b>	<b>POPIS LITERATURE (PREMA APA STANDARDU).....</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>POPIS SLIKA.....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>POPIS TABLICA.....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>SAŽETAK.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA.....</b>	<b>61</b>

## 1. UVOD

---

Ptičja gripa, H5N1, epidemija, pandemija...ove su riječi su ne tako davno kružile našim životima. No, o čemu se zapravo radi? Što je istina? Trebamo li se bojati? Postavljajući si ova pitanja odlučio sam izraditi svoj diplomski rad.

Pogledajmo činjenice... Svi mi ili bar većina nas smo imali gripu u nekom dijelu našega života, ali u čemu je razlika između ljudske gripe i ptičje gripe. Znanstvenici vjeruju da je gripa nastala kod ptica prije mnogo godina i polako mutirala u ljudsku gripu. Ljudska gipa obično zvana sezonska gripa uglavnom dolazi s temperaturom, upaljenim grlom, kašljem i bolovima u tijelu. Znači, ptičja gripa je uvijek bila oko nas, ali danas postoji novi tip oko kojeg smo jako zabrinuti.

Influenca ptica je infekcija uzrokovana virusima ptičje gripe. Ptičja gripa može u rijetkim slučajevima biti prenešena na ljude. Postoji realna zabrinutost da ptičja gripa ima potencijal širenja svijetom poput divlje vatre rezultirajući tisućama, možda čak i milijunima smrti.

Ptičja gripa akutna je zarazna bolest ptica koju uzrokuje virus influence tip A različitih antigenskih karakteristika. Bolest je identificirana 1878. godine u Italiji i rasprostranjena je širom svijeta. Trenutačno se u središtu interesa javnosti nalazi virus influence A podtip H5N1, koji je poznat i kao visokopatogeni virus ptičje gripe (engl. Highly Pathogenic Avian Influenza Virus). Sve ptice mogu oboljeti od ptičje gripe iako su neke vrste otpornije od drugih. Domaća perad osobito je osjetljiva na infekciju, a divlje ptice močvarice primarni su rezervoari svih podtipova virusa influence A i znatno su otpornije na infekciju. Brojni sisavci kao što su svinje, konji i, konačno, ljudi osjetljivi su na ovaj virus. Infekcija uzrokuje širok spektar simptoma kod ptica, od blage bolesti do teškog, visokoinfektivnog oblika koji rezultira velikim i teškim epidemijama. Fatalni oblik karakteriziran je naglim početkom, teškom kliničkom slikom i brzom smrću. Smrtnost može biti stopostotna. Ptice mogu umrijeti istog dana kad se pojave prvi simptomi bolesti. Infekciju u ptica može izazvati petnaest različitih podtipova virusa influence stvarajući tako važan rezervoar virusa influence koji potencijalno cirkuliraju u ptičjoj populaciji.

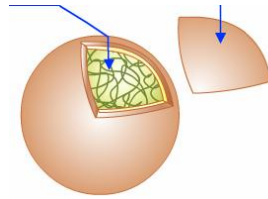
Do danas su sve epidemije izrazito patogenog oblika ptičje gripe uzrokovane podtipovima H5 i H7. Deset pandemija gripe kod ljudi pojavilo se u zadnjih 300 godina s prosjekom pojavljivanja svake 33 godine.

Kroz svoj rad namjeravam objasniti što je ptičja gripa, koji su njezini simptomi i mogućnosti liječenja, budućeg rizika i prevencije, a naročito se želim osvrnuti na potencijal ptičje gripe kao zoonoze.

## 2. VIRUSI

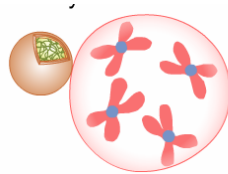
---

Virusi su jako male žive čestice koje su napravljene od vanjske ljuske (slika 1) koja štiti genetski materijal koji se nalazi unutra.



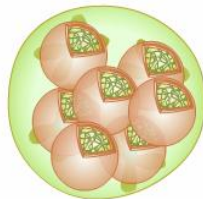
*Slika 1: Vanjska ljuska virusa*  
(Medicine, 2005-2011)

Kako bi se virus replicirao treba ući u drugu živu stanicu prislanjanjem sebe na površinu žive stanice (slika 2). Da bi to napravio koristi kompleksne i unikatne kemijske spojeve na površini stanice. Zbog kompleksnosti tih kemikalija, virusi imaju tendenciju zaraziti samo određene stanice posebnih vrsta. Na primjer, određeni virusi mogu napasti samo ljudske živčane stanice dok neki mogu napasti jedino ptičje intestinalne stanice (Medicine, 2005-2011).



*Slika 2: Prislanjanje virusa na površinu žive stanice*  
(Medicine, 2005-2011)

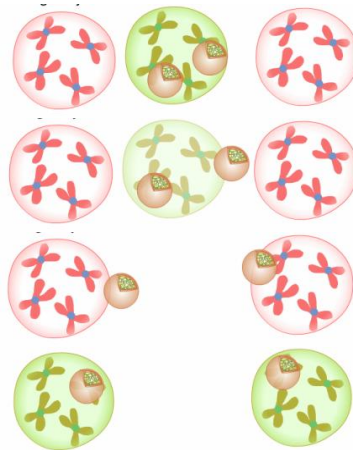
Jednom kada je u stanici, genetski materijal virusa miješa se s genetskim materijalom zaražene stanice kako bi se replicirao stotinama, ako ne i tisućama puta (slika 3).



*Slika 3: Miješanje genetskog materijala virusa s genetskim materijalom zaražene stanice*  
(Medicine, 2005-2011)

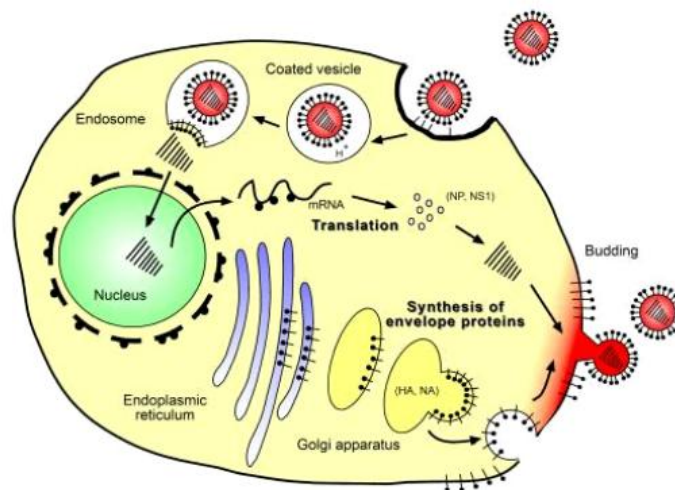


Tada stotine repliciranih virusa ubijaju stanice, izbijaju iz njih i inficiraju stotine ako ne i tisuće novih stanica. Ciklus (slika 4) se ponavlja dok pacijent ne umre ili njegov imunološki sustav uništi ili stavi pod kontrolu invazivne viruse. Imunološki sustav je odgovoran za obranu tijela od stranih tijela (Medicine, 2005-2011).



*Slika 4: Ciklus repliciranih virusa*

(Medicine, 2005-2011)

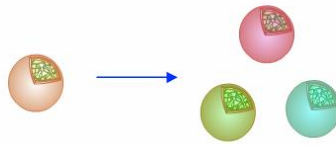


*Slika 5: Replikacijski ciklus virusa influenza A.*

(Behrens, Georg; Stoll, Matthias, 2006-2009)

Na slici 5 (Modified from Cox & Kawaoka 1997) je prikazano vezanje i ulazak virusa u stanicu, spajanje s endosomalnom membranom i otpuštanje virusne RNK, replikacija u jezgri, sinteza strukturalnih i proteina ovojnice, pupanje i otpuštanje virusa sposobnih za inficiranje susjednih epitelnih stanica (Behrens, Georg; Stoll, Matthias, 2006-2009).

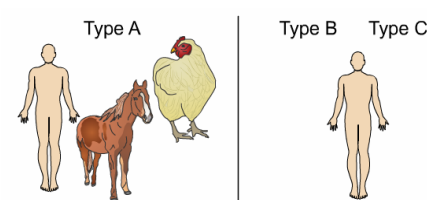
Tijekom repliciranja virusa, genetski materijal virusa podvrgava se promjenama poznatim kao mutacije (slika 6). Virus također može promijeniti genetski materijal sa zaraženim stanicama. Te genetske promjene mogu izmijeniti kemikalije na površini virusa. To pak može omogućiti virusu napad na žive stanice različitih vrsta (Medicine, 2005-2011).



*Slika 6: Mutacija virusa*

(Medicine, 2005-2011)

Postoje tri tipa influenza virusa, A, B i C (slika 7). Tipovi B i C se uglavnom javljaju kod ljudi i uzrokuju blaže simptome nego tip A, koji se može javiti i kod ljudi i kod životinja (ptica, svinja, konja, kitova i tuljana).

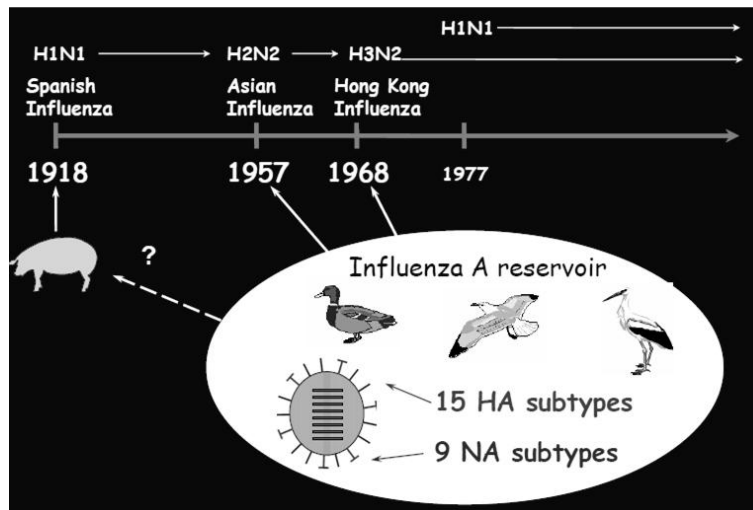


*Slika 7: Vrsna specifičnost različitih tipova influenza virusa*

(Medicine, 2005-2011)

## 2.1 Povijest i epidemiologija

Prva pandemija influence u dvadesetom stoljeću (slika 9) širila se u tri različita vala kroz razdoblje od 12 mjeseci 1918. i 1919. godine te obuhvatila Europu, Aziju i Sjevernu Ameriku (Barry, 2004.); (Taubenberger, 2006). Bila je to najgora pandemija u povijesti u kojoj je umrlo više ljudi nego u Prvom svjetskom ratu, a smatra se da je taj broj najmanje 50 milijuna (Johson, 2002).



*Slika 8: Influenca virusa tipa A među ljudima tijekom prošlog stoljeća*

(National institute of health, 2004)



*Slika 9: Bolnica za vrijeme pandemije, Camp Funston, Kansas. Slike pandemije influence 1918.*

(Baum, 2004)

Pandemiju 1957. godine uzrokovao je virus influence tipa A/H2N2/ koji je bio mnogo blaži nego onaj odgovoran za pandemiju 1918. godine. Pandemija se širila vrlo eksplozivno, ali je stopa smrtnosti bila puno niža.

Pandemija 1968. godine također je bila blažeg oblika, uzrokovana virusom influence A/H3N2/, a smatra se da je broj umrlih dosegnuo brojku od 1 milijun (Simonson, 2004). U

SAD-u 50% svih smrti uzrokovanih influencom dogodio se u dobnoj grupi ispod 65 godina. Sero-arheološkim ispitivanjima pokazano je da je većina ljudi starijih od 77 godina posjedovala protutijela na H3 antigene prije nego što su bili izloženi pandemijskom virusu (Dowdle, 1999), te su ih ona zaštitila za vrijeme te pandemije.

Nakon 1968. godine zapažena je također jedna epizoda, kad je epidemija iz 1977. krivo bila proglašena pandemijom (Gaydos, 2006); (Kilbourne, 2006).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od 1959. godine opisana je svega 21 epidemija kod životinja i to uglavnom u Europi i Americi. HPAI uzrokovana virusom A/H5N1/ opisana je do sada u tri navrata: 1959. godine u Škotskoj kod pilića, 1991. godine u Engleskoj kod purana i 1997. godine u Hong Kongu također kod pilića. U životinja do sad su izolirani isključivo virusi influence tipova A i C, dok je tip B dokazan isključivo kod ljudi (Draženović, 2005).

Prvo poznato pojavljivanje ovog tipa gripe kod ljudi je zabilježeno u Hong Kongu 1997. godine. Infekcija ljudi je koincidirala (isti rod virusa) s epidemijom ptičje gripe u populaciji peradi u Hong Kongu. Ime H5N1 se odnosi na podtip površinskih antigena virusa: hemaglutinin tip 5 i neuraminidaza tip 1. Od 21. srpnja 2005. potvrđeno je 109 slučajeva zaraze ljudi, što je rezultiralo s 55 smrtnih slučajeva izvan Kine, a zahvaćeno je 13 zemalja širom Azije i Europe. (Gruson, n.d.)

Epidemijski potencijal za sad su pokazali isključivo virus influence tipa A, a upravo kod ptica su dokazane i sve postojeće antigenske kombinacije. Od najvažnijih antigena koji određuju patogenost samog virusa do sada su otkriveni 15 tipova hemaglutinina i 9 tipova neuraminidaza. Kod čovjeka epidemijski potencijal pokazuju virusi tipa H1, H2 i H3, dok je kod ptica to H5 i H7. Kod divljih ptica (patke), uglavnom onih koje su povezane s vodom virus se nalazi u probavnom traktu ali kod njih ne izaziva bolest, infekcija prolazi asimptomatski. Tek prelaskom na domaću perad izaziva epidemije s velikom smrtnošću, što onda uzrokuje velike ekonomske gubitke (Draženović, 2005).

U epidemiji koja je 1984. godine zahvatila ptice u SAD-u uginulo je, a kao mjera zaštite i uklonjeno 17 miliona životinja u vrijednosti od 65 miliona dolara. Indirektni gubitci procjenjuju se na preko 250 miliona dolara.

U novije vrijeme 2000. godine u Italiji je izgubljeno oko 14 miliona peradi, a indirektni gubitci bili su oko 620 miliona dolara. 2003. godine u Nizozemskoj izgubljeno je preko 30 miliona peradi, dok je u najnovijoj epidemiji s HPAI u Aziji što uginulo što utamanjeno preko 150 miliona ptica. Međutim mora se naglasiti da sve ove epidemije nisu uzrokovane isključivo s A/H5N1/ već različitim tipovima virusa influenzae A. S obzirom da se virus nalazi u probavnom traktu ptica, a izlučuje izmetom, smatra se da su te životinje glavni rezervoar virusa.

Kako u Euroaziji živi  $\frac{1}{4}$  čovječanstva i to u bliskom kontaktu sa životinjama, napućenost je velika, a i klimatski uvjeti i bliski kontakt sa životinjama čine da su stvoreni svi preduvjeti da se virus kroz adaptacije od životinjskih sojeva pretvori u humane. Prijenosom na domaću perad i sisavce moguće je da dođe do antigenskih promjena, a smatra se da je glavna životinjska vrsta za tako nešto svinja. Rekombinacije se primarno događaju u svinji zbog toga što ona ima receptore za ptičje i humane viruse influenzae. Smatra se da vodene ptice virus uglavnom prenose u jesen dok kopnene ptice virus prenose u proljeće i to s jedne na drugu hemisferu. (Draženović, 2005)

Pandemije humane influenzae zadnjih sto godina porijeklom su iz euroazijskih ptičjih linija virusa influenzae, a sve potječu od vodenih ptica. U svjetskim okvirima smatra se da postoje dvije virusne linije i to euroazijska i američka.

Bolest najčešće pogađa djecu i mlađe odrasle u ruralnim sredinama zbog njihovog bliskog kontakta s peradi. Iako je registriran velik broj bolesnika koji su bili u uskom kontaktu s drugim osobama, nije zabilježen potvrđeni direktan interhumani prijenos. Ptice močvarice, osobito divlje patke, prirodni su rezervoar virusa ptičje gripe i najotpornije su na infekciju. Kod njih bolest obično prolazi asimptomatski, virus kolonizira probavni sustav i izlučuje se stolicom.

Domaća perad osobito je osjetljiva u epidemiji teškog oblika ptičje gripe. Izravni ili neizravni kontakt domaće peradi s divljim močvaricama smatra se čestim uzrokom epidemija. Značajnu ulogu u širenju epidemije imaju i tržnice sa živim pticama. Budući da svinje žive u neposrednoj blizini ljudi i peradi u kućanstvima jugoistočne Azije, one bi teoretski mogle biti prijelazni domaćin u kojem se odvija preraspodjela gena između ptičjeg i humanog influenza virusa.

Novija istraživanja su pokazala da virusi niske patogenosti mogu nakon cirkuliranja u kratkom razdoblju u populaciji peradi mutirati u visokopatogene viruse. Tijekom epidemije u SAD-u od 1983. do 1984. godine H5N2 virus u početku epidemije uzrokovao je nisku smrtnost, ali nakon 6 mjeseci trajanja epidemije postao je visoko patogen sa smrtnošću većom od 90%. Zaustavljanje epidemije zahtijevalo je pomor više od 17 milijuna ptica.

Tijekom epidemije u Italiji od 1999. do 2001. godine H7N1 virus, inicijalno niske patogenosti, mutirao je tijekom 9 mjeseci u visokopatogeni oblik. Umrlo je ili žrtvovano više od 13 milijuna ptica. Prvi slučajevi ptičje gripe u čovjeka zabilježeni su 1997. u Hong Kongu, kad je od ptičjeg virusa H5N1 oboljelo 18, a umrlo šest osoba. Brojna istraživanja te epidemije pokazala su da je bliski kontakt sa živom inficiranom peradi bio uzrok infekcije kod ljudi. (Bridges CB, LimW, Hu-Primmer J., 1997), Virus je najprije inficirao perad i izazvao epidemije na farmama peradi.

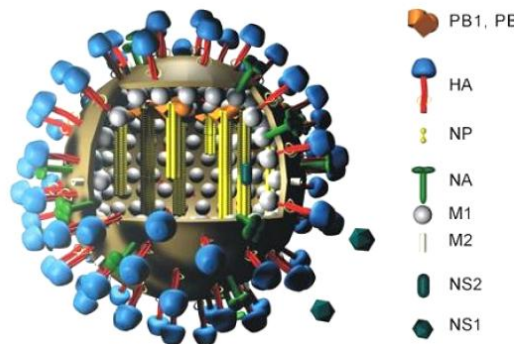
U sklopu protuepidemijskih mjera žrtvovano je više od milijun i pol peradi. Brza smrt ovako velikog broja ptica u Hong Kongu tijekom tri dana smanjila je šansu za daljnji prijenos na ljude i spriječila pandemiju. Virus ptičje gripe H9N2 dokazan je u dvoje djece 1999. godine u Kini i Hong Kongu. Oba bolesnika su se oporavila i nije bilo novih slučajeva. Još nekoliko infekcija virusom H9N2 opisano je od 1998. do 1999. u kontinentalnoj Kini (Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, 1997) .

Nekoliko godina poslije, u veljači 2003. godine, u Hong Kongu su opisana dva slučaja ptičje gripe kod obitelji koja je putovala u južnu Kinu, uzrokovana istim podtipom virusa, od kojih je jedan završio smrtno. Nedavno su otkrivena dva druga virusa ptičje gripe koja su uzrokovala bolesti kod ljudi. Epidemija visokopatogene H7N7 ptičje gripe počela je u Nizozemskoj u veljači 2003. te je uzrokovala smrt jednog veterinara 2 mjeseca kasnije i blagu bolest u 83 druga bolesnika.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, od siječnja 2004. do 10. listopada 2005. U Aziji je registrirano 117 slučajeva oboljelih od ptičje gripe, od kojih je 60 bolesnika umrlo (smrtnost 51%). Najviše oboljelih bilo je u Vijetnamu. Do sada u Hrvatskoj nije registriran niti jedan slučaj ptičje gripe kod ljudi iako je bilo nekoliko smrtnih slučajeva kod ptica.

## 2.2 Struktura

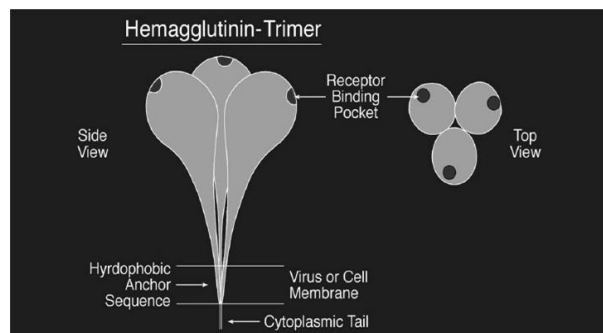
Virus influence je kuglasti virus koji na površini ima karakteristične nastavke hemaglutinine i neuraminidaze. Virus inače kodira 8 segmenata RNK i to u ekspresiji kroz 10 proteina: to su hemaglutinin i neuraminidaza kao navažniji, proteini membrane, proteini ionskih kanala, 3 kompleksa transkriptaza s nukleoproteinom i 2 nestrukturalna proteina (slika 10).



*Slika 10: Model virusa influence*

(Gillis, 2009)

Na samoj površini nalazi se 400 do 500 nastavaka u odnosu 8:1 u korist hemaglutinina koji inače i čini 40% mase cijelog virusa. Za molekularnu osnovu patogenosti bitna je podjela hemaglutinina na H1 i H2 enzimom proteazom. Taj enzim se nalazi isključivo u respiratornom traktu. Smatra se da neki virulentni tipovi virusa influence mogu koristiti i plazminogen kao enzim, a s obzirom da se on nalazi u mnogim tkivima i organima influenza onda izaziva puno težu kliničku sliku. Isto tako dokazano je da virulentni tip sadrži multiple rezidue aminokiselina na krajevima hemaglutinina (slika 11).



*Slika 11: Struktura hemaglutinina influence virusa A*

(National institute of health, 2004)

Uz hemaglutinin, neuraminidaza se smatra jednim od najvažnijih faktora virulentnosti koja djeluje na način da razara mukoproteine sluznice smanjujući viskoznost mukusa i tako priprema respiratorni trakt domaćina za prihvata virusa influence. Ona isto tako dijeli sijaličnu kiselinu na receptorima domaćina koja je zapravo oligosaharid specifičan za vrstu, pa na taj način determinira i virus u odnosu na sam specijes (Draženović, 2005).

### **2.3 Filogeneza**

Gledano filogenetski primjećuje se da su kod vodenih ptica virusi u evolucijskoj stazi dok prelaskom na čovjeka virusi doživljavaju intenzivne antigenske promjene i progresivnu količinu mutacije. Smatra se da su sve dosadašnje humane pandemije porijeklom od virusa ptica. Tako je dokazano da je u epidemiji s A/H2N2/ 1957. godine poznatija kao "azijska gripa" od osam gena virusa tri bilo avijarnog porijekla (PB1, HA, NA) dok je u epidemiji s A/H3N2/ 1968. godine poznata kao "hongkongška" dva gena bilo ptičjeg porijekla (PB1, HA).

Kod najnovijih oboljenja ljudi s A/H5N1/ dokazan je virus influence sa svih 8 gena avijarnog porijekla, što znači da virus do sada nije prešao barijeru vrste. Najveću zabrinutost do sada je izazvala mogućnost rekombinacije ptičjeg A/H5N1/ i ljudskih virusa influence. Međutim, s obzirom na vremenski interval prve pojave ovog virusa od prije gotovo 50 godina, prve epidemije 1997. godine u Hong Kongu i prosjeka pojavljivanja kod prijašnjih epidemija činjenica je da prema navedenom za sada virus ne pokazuje epidemijski potencijal kod ljudi (Draženović, 2005).

Ptičja gripa akutna je zarazna bolest ptica koju uzrokuje virus influence tip A. U središtu interesa javnosti nalazi se visokopatogeni virus influence A podtip H5N1. Sve ptice mogu oboljeti od ptičje gripe, ali i brojni sisavci, uključujući ljude, osjetljivi su na virus. Virus influence tip A je RNA virus koji na svojoj površini ima dva različita glikoproteina, hemaglutinin i neuraminidazu, koji su nestabilni te uslijed njihovih promjena dolazi do stvaranja novih, često izrazito patogenih virusa. Prvi slučajevi ptičje gripe u čovjeka zabilježeni su 1997. U Hong Kongu, a visoka smrtnost u trenutačnoj epidemiji u jugoistočnoj Aziji je zabrinjavajuća.



Virus ptičje gripe može se prenijeti na ljude kapljičnim putem s ptica ili putem intermedijarnog domaćina. U čovjeka se može prezentirati kao pneumonija, “*influenza-like*” bolest, infekcija gornjih dišnih putova, akutni gastroenteritis i encefalitis. Pneumonija se često komplicira sindromom respiratornog distresa. Smrtnost kompliciranih slučajeva je oko 80%. Infekcija uzrokovana virusom H5N1 liječi se oseltamivirom, a još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo (Gruson, n.d.).

## 2.4 Etiologija

Virus influence tip A je RNA virus koji pripada porodici *Orthomyxoviridae*. Istoj porodici pripadaju virusi influence B i C. Morfološke karakteristike svih tipova virusa influence su slične. Na površini lipidne ovojnice nalaze se dva različita glikoproteina, hemaglutinin (H) i neuraminidaza (N). Oni su nosioci virulencije virusa influence, i to tako da se virus putem hemaglutinina spaja sa stanicom domaćina, a neuraminidaza omogućava virusu ulazak u stanicu. Dosad je poznato 16 hemaglutinina 2 i 9 neuraminidaza koji mogu u raznim kombinacijama tvoriti 144 podtipa virusa influence A.

U čovjeka bolest, u pravilu, uzrokuju samo virusi influence A s prva tri hemaglutinina (H1, H2, H3) i prve dvije neuraminidaze (N1, N2). Svi ostali površinski glikoproteini otkriveni su u životinjskim virusima influence, najčešće ptica. Stabilnost virusa održavaju strukturni proteini, a unutar virusnog omotača nalazi se ribonukleoproteinski kompleks s jednolančanom RNA, čiji se genom sastoji od osam segmenata koji kodiraju 10 proteina. Površinski antigeni hemaglutini i neuraminidaze nisu stabilni, često mijenjaju svoja antigena svojstva uslijed akumulacije mutacija unutar virusnog genoma. Manje antigene promjene - antigeno skretanje (engl. *Drift*) - pojavljuju se kod virusa influence A i B. Uvjetovane su promjenama redosljeda nekoliko aminokiselina u polipeptidnom lancu hemaglutinina i neuraminidaze. Veće antigene promjene - antigena izmjena (engl. *Shift*) - nastaju isključivo na virusu influence A i omogućuju nastanak novog podtipa virusa. One nastaju kao posljedica genske preraspodjele. Kao rezultat segmentiranog genoma virusa influence A može doći do izmjena genskih segmenata ako dva različita podtipa virusa influence A zarazi istu stanicu. Npr., ako ljudski H3N2 virus i ptičji H5N1 virus koinficiraju čovjeka ili neku drugu vrstu sisavaca, takav događaj može producirati novi H5N2 virus.

Ovaj novi virus može se uspješno prenositi s čovjeka na čovjeka stoga što svi ili većina gena dolaze od ljudskog virusa. Takav genetski odabir doveo bi do glavne promjene antigena (*shift*), što bi značilo da većina globalne populacije ne bi imala učinkovita neutralizirajuća protutijela protiv novonastalog virusa. Ovakva genska promjena mogla bi dovesti do nove pandemije gripe kod ljudi. Filogenetske studije pokazale su da je pandemija s H2N2 virusom 1957. godine bila uzrokovana s cirkulirajućim H1N1, koji je uzeo gene H2, N2 i PB1 od ptica (Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, 2005).

## **2.5 Patologija**

Patohistološki nalaz u bolesnika inficiranih virusom H5N1 učinjen deseti dan od početka bolesti pokazuje edem alveola, hemoragiju, fibrinsku eksudaciju, infiltraciju alveola s CD68+makrofazima, infiltraciju intersticija CD3+ limfocitima, te hiperplaziju pneumocita tipa 2. Reaktivna hemofagocitoza zamijećena je u hiperplastičnoj koštanoj srži i u parafolikularnim područjima bronhijskih i hilarnih limfnih čvorova. Patohistološke postmortalne promjene učinjene mjesec dana od početka bolesti uključuju difuzno oštećenje alveola s intersticijskom fibrozom, centrolobularnu nekrozu jetre, akutnu tubularnu nekrozu i limfoidnu depleciju (Peiris JS, YuWC, Leung CW, 2004).

### 3. ZOONOTSKI POTENCIJAL

---

Influenca ptica je infekcija uzrokovana virusima ptičje gripe. Ptičja gripa može u rijetkim slučajevima biti prenešena na ljude. Ova ptičja bolest je povezana s mogućnošću nastanka nove velike epidemije gripe u ljudi stoga postoji realna zabrinutost da ptičja gripa ima potencijal širenja svijetom poput divlje vatre rezultirajući tisućama, možda čak i milijunima smrti.

Kao i mnoge toplokrvne životinje i ptice, među njima i domaća perad (kokoši, patke i dr.) obolijevaju od gripe. Virusi uzročnici gripe u ptica biološki se razlikuju od onih koji kruže među ljudima. Kao i kod ljudske gripe ima ih više. Posljednjih godina više su puta zabilježena masovna obolijevanja i ugibanje peradi (tzv. epizootije) u raznim zemljama, uzrokovane raznim podvrstama virusa ptičje gripe, označenima kao A/H7N7/, A/H7N1/, A/H5N2/ A/H5N1/ i drugim. Do zaražavanja domaće peradi dolazi u kontaktu sa zaraženim divljim, obično vodenim pticama, patkama labudovima i dr, koje pri tome ne moraju biti i vidno bolesne. Ti, "ptičji" virusi gripe prema iskustvu u pravilu ne prelaze na ljude, odnosno ne izazivaju oboljenje ljudi, a ako se to dogodi nemaju svojstva daljnjeg širenja među ljudima na način kao što se to vrlo lako događa kod gripe svojstvene ljudima uzrokovane ljudskim virusima gripe na primjer A/H1N1/ ili A/H3N2/ i dr, koji svake godine uzrokuju goleme brojeve oboljelih ljudi na cijelom svijetu.

Obzirom da je utvrđeno da su gotovo svi virusi uzročnici gripe biološki vrlo promjenjivi (mutacije i druge promjene), stručnjaci na temelju ranijih iskustava pretpostavljaju da bi se mogla dogoditi i takva promjena pri kojoj bi virusi koji pogađaju ptice, poprimili svojstva lakog širenja i izazivanja bolesti među ljudima.

Posljednjih godina pa i sada, najviše je pozornosti s time u vezi privukao virus ptičje gripe antigenske formule A/H5N1/ jer je u nekoliko zemalja doduše kod razmjerno malog broja ljudi, izazvao tešku pa i smrtnu bolest, no srećom do sada, bez daljnjeg širenja bolesti među drugim ljudima.

Razumljivo je stoga gotovo svakodnevno praćenje razvoja stanja, u nastojanju da se eventualna promjena što prije uoči i tako dobije što više vremena za što uspješniji zdravstveni odgovor, osobito oko pripreme odgovarajućeg cjepiva.

### 3.1 Virusi ptičje gripe

Ptičja gripa je zarazna bolest ptica uzrokovana virusom gripe tipa A. Bolest je prvi puta identificirana u Italiji prije više od sto godina. Smatra se da su sve ptice podložne virusu ptičje gripe, a neke su otpornije na infekciju od drugih. Domaća perad kao što su pilići i pure su najpodložniji zarazi. Virusi ptičje gripe se normalno nalaze među pticama i smatra se da su vodene ptice (divlje patke, guske, labudovi...) rezervoar virusa. Divlje ptice nose viruse u crijevima, ali se obično ne razbole. Međutim, ptičja gripa je vrlo zarazna među pernatim domaćim životinjama.

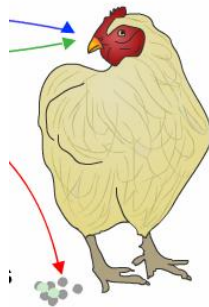
Po prirodi se virusi influence ptica zbivaju među pticama. Divlje ptice (slika 12) širom svijeta mogu nositi viruse u crijevima, ali uglavnom ne oboljevaju od njih.



*Slika 12: Divlje ptice*

(Medicine, 2005-2011)

Influenca ptica je jako zarazna među pticama i može učiniti neke domaće ptice kao što su kokoši, patke, pure jako bolesnima i ubiti ih. Zaražene ptice ispuštaju viruse influence u slini, iscjetku iz kljuna i izmetu (slika 13).

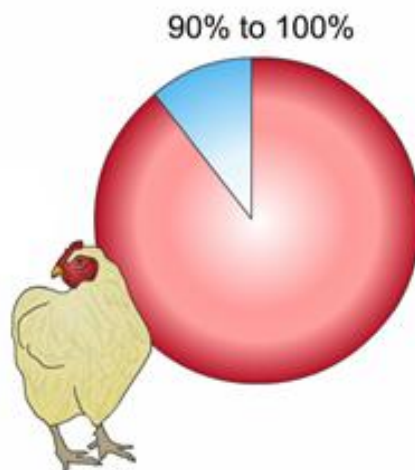


*Slika 13: Izvori zaraze zaražene ptice*

(Medicine, 2005-2011)

Podložne ptice se zaraze kontaktom sa zaraženim sekretima ili izlučevinama ili s površinama koje su zaražene sekretima ili izlučevinama zaraženih ptica (Medicine, 2005-2011).

Domaće ptice mogu se zaraziti virusom influence ptica direktnim kontaktom sa zaraženim plovkama i patkama ili drugom zaraženom peradi ili kontaktom s predmetima ili hranom koja je zaražena virusom. Infekcija virusom ptičje gripe među domaćom peradi može uzrokovati blagu bolest ili tešku koja može ubiti 90 do 100% jata u dva dana (slika 14).

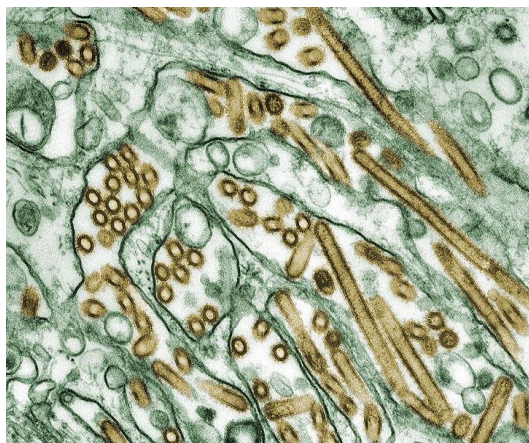


*Slika 14: Potencijalni mortalitet peradi oboljele od ptičje gripe*

(Medicine, 2005-2011)

### **3.2 H5N1**

H5N1 virus influence širi se Europom što među stanovnicima starog kontinenta izaziva bojazan pod pojave nezaustavljive pandemije. Podtip je virusa ptičje gripe i uzročnik virusnog obolijanja pandemijskih razmjera, koje se prenosi na mnoge vrste uključujući i čovjeka. Stručnjaci vjeruju da virus zadržava mogućnost mutacije u oblik koji se lako prenosi među ljudima. Sam naziv H5N1 se odnosi na podtipove antigena koji su prisutni na površini virusa: hemaglutinin 5 i neuraminidaza 1 (slika 15).



*Slika 15: Virus H5N1*

(Wikipedija, 2011)

Virus je ispočetka zamijećen kao uzročnik endemske zaraze milijunskih populacija peradi jugoistoka Azije, da bi do danas, zahvaljujući svojstvu brzog prijenosa, postao široko rasprostranjen među brojnim drugim populacijama ptica. U povijesti su slučajevi zaraze češće zabilježeni u jako napučenim sredinama u kojima zajedno žive ljudi i životinje-prijenosnici. Vodene ptice selice (labudovi, divlje patke i guske) su očigledni prirodni, a domaća perad neposredni prijenosnik zaraze, bilo putem izdvajanja hrandibenih proizvoda, bilo putem izmeta koji se koristi kao gnojivo.

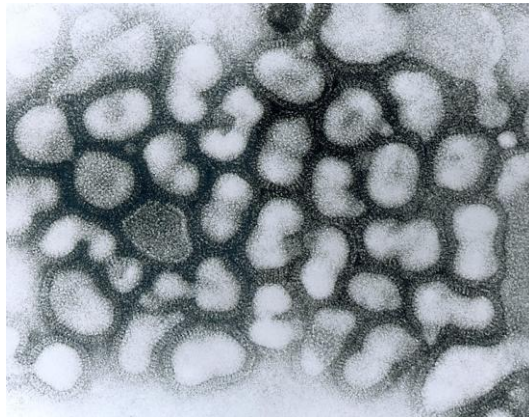
H5N1 je antigenskim tokom mutirao u desetke viskopatogenih varijacija koje sve pripadaju dominantnom genotipu Z. Taj se endemski genotip pojavio 2002. iz ranije poznatog visoko patogenog genotipa. Kod ptica je epizoogeno po prvi puta pronađen u Kini 1996., a kod čovjeka u Hong Kongu 1997., pa razlikujemo dva genska kladona od kojih se jedan lakše prenosi na čovjeka i predstavlja opasnost.

Mutirane varijacije od kojih oboljevaju ostale vrste životinja, nisu nužno opasne za ljude (većina je oboljelih pojedinaca bila u izravnom kontaktu sa zaraženim pticama). Panzoogeno (bolest koja zahvaća životinje različitih vrsta na širem području) širenje je zaustavljeno pomorom čitavih populacija domaće peradi koje su obitavale na istome teritoriju.

Budući da nisu poznati svi slučajevi infekcije virusom H5N1, smrtnost se iz prijašnjih pandemija gripe može samo predviđati na 2.5-5% ukupne populacije. Najgori scenarij nepoznate vjerojatnosti ukazuje na izravnu smrt 150 milijuna ljudi.

Ostali podtipovi virusa ptičje gripe, potvrđeni kod čovjeka i poredani prema broju smrtnih slučajeva, su: H1N1 uzročnik "španjolske gripe", H2N2 uzročnik "azijske gripe", H3N2 iznimno otporni uzročnik "hongkonške gripe", H7N7, H1N2 "svinjska gripa" – endemski patogen kod ljudi i svinja, H9N2, H7N2, H7N3, H10N7. Od sezonske gripe u SAD-u svake godine oboli i umre 36 000 ljudi.

Influenza A (H5N1) virus (slika 16) – nazivan također «H5N1 Virus» - je influenza virus podtipa A koji se uglavnom pojavljuje u ptica. Po prvi put je izoliran iz uzorka uginule ptice (čigra) 1961. godine u Južnoj Africi. Kao i svi virusi ptičje gripe i H5N1 virus cirkulira među pticama širom svijeta, vrlo je zarazan za ptice, a može biti i smrtonosan. H5N1 je visoko patogena vrsta ptičje gripe. Virus ptičje gripe uobičajeno nisu zarazni za ljude, ali ozbiljni slučajevi infekcije ljudi ovim virusom bilježe se od 1997. godine (Gruson, n.d.).



*Slika 16: Influenza A, virus uzročnik ptičje gripe. Prikaz negativno obojenih virusnih čestica u kasnom stadiju zaraze.*

(Wikipedija, 2011)

Prvo poznato pojavljivanje ovog tipa gripe kod ljudi je zabilježeno u Hong Kongu 1997. godine. Infekcija ljudi je koincidirala (isti rod virusa) s epidemijom ptičje gripe u populaciji peradi u Hong Kongu. Ime H5N1 se odnosi na podtip površinskih antigena virusa: hemaglutinin tip 5 i neuraminidaza tip 1. Od 21. srpnja 2005. potvrđeno je 109 slučajeva zaraze ljudi, što je rezultiralo s 55 smrtnih slučajeva izvan Kine, a zahvaćeno je 13 zemalja širom Azije i Europe.

Dodatno, više od 120 milijuna ptica je uginulo od infekcije. Uobičajeno se ovaj virus influence širom svijeta prenosi probavnim sustavom divljih ptica i nije smrtonosan. Međutim, varijanta H5N1 je procesom mutacije uzročnikom izrazito letalne vrste ptičje gripe koja je ikad zabilježena. I prije su spontane mutacije bile zabilježene, upravo kao što je bilo u slučaju pandemije španjolske gripe. (Gruson, n.d.)

H5N1 obično ne inficira ljude. 1997. godine zabilježen je prvi slučaj prijenosa s ptice na čovjeka za vrijeme epidemije ptičje gripe kod peradi u Hong Kongu. Virus je prouzročio ozbiljnu respiratornu bolest kod 18-ero ljudi od kojih je 6 umrlo. Od tog vremena zabilježeni su i drugi slučajevi bolesti među ljudima. Zadnji slučajevi H5N1 infekcije kod ljudi su se dogodili na Tajlandu, Vijetnamu i Kambodži za vrijeme velikih epidemija kod peradi. Stopa smrtnosti je iznosila 50% za prijavljene slučajeve. Svi slučajevi zaraze su se dogodili zbog uskog kontakta sa zaraženom peradi ili kontaminiranim površinama. Međutim kako je poznato da virusi gripe (pa i virusi životinjskih vrsta) imaju sklonost mijenjanju, stručnjaci pretpostavljaju da bi se u budućnosti mogla dogoditi promjena pri kojoj bi virusi koji pogađaju ptice poprimili svojstva lakog širenja i izazivanja bolesti među ljudima.

### 3.2.1 Laboratorijska dijagnostika

Visoko patogeni virus ptičje gripe tip A (H5N1) je karakteriziran kao visoko patogeni agent i laboratorijski uvjeti moraju zadovoljavati treću razinu biosigurnosti. Kako većina kliničkih laboratorija nema mogućnost kultivacije respiratornih virusa, tako nije ni moguće rutinski zatražiti ovu analizu kod sumnje na zarazu H5N1 vrstom virusa (Gruson, n.d.).

Laboratorijski testovi za influencu trebaju biti obavljeni prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Dijagnostika influenza A virusnih infekcija:

*Brza detekcija antigena: (rezultati se mogu dobiti unutar 15-30 minuta)*

- «Near-patient» test za influencu: testovi su dostupni na tržištu (Nicholson, Wood & Zambon, 2003).



- Imunofluorescentni test (IFA): u širokoj uporabi, osjetljiva metoda za dijagnozu influenza A i B virusnih infekcija te pet drugih klinički važnih respiratornih virusa.
- Enzimski imuno test (EIA): za dokazivanje influenza A nukleoproteina (NP).

*Kultivacija virusa:* Rezultati su dostupni kroz 2-10 dana. Za otkrivanje klinički važnih respiratornih virusa se mogu koristiti metode standardnog uzgoja u kulturi stanica te «shell-vial» metoda. Pozitivna kultura na virus influence može ili ne mora pokazivati citopatski efekt, ali se u svakom slučaju traži identifikacija virusa imunofluorescencijom kulture stanica ili testom inhibicije hemaglutinacije (HI).

*PCR (polimeraza lančana reakcija) ili RT PCR (real-time PCR):* trenutno je u širokoj uporabi osnovni set specifičan za hemaglutinin (HA) gen virusa influence A/H1, A/H3 i B koji su trenutno u opticaju. Rezultati su dostupni za par sati. Dodatno, nekoliko SZO suradnih centara razvija PCR i RT-PCR reagense za netipične ptičje/ljudske vrste influenza virusa.

### 3.2.2 Identifikacija A podtipova virus ptičje gripe

*Imunofluorescentni test (IFA)* se može koristiti za otkrivanje virusa u kulturi stanica i u kliničkim uzorcima. Najpogodniji su klinički uzorci uzeti odmah po pojavi simptoma, jer se razvojem infekcije smanjuje prisutnost zaraženih stanica. Preporučeno je IFA test izvoditi na inokuliranim staničnim kulturama je dolazi do umnožavanja stanica prisutnih u uzorku.

*Kultivacija virusa:* Izolacija virusa je vrlo osjetljiva s prednošću da je virus dostupan ne samo za identifikaciju već i za daljnje antigeno i genetsko ispitivanje, testiranje na lijekove i pripremu cjepiva. MDCK stanice su stanice izbora za uzgoj influenza virusa. Identifikacija nepoznatog influenza virusa može se raditi pomoću IFA koristeći specifična monoklonalna antitijela ili, alternativno, hemaglutinacijom. Za razliku od influenza A tipa virusa, influenza A/H5 će se također razviti i u drugim staničnim lozama kao Hep-2 i RD stanicama (*Gruson, n.d.*).

### 3.2.3 Cirkulacija drugih virusa ptičje influence sa zoonotskim potencijalom

Zoonotski potencijal? Zoonotski: koji se nazivaju zoonotske bolesti se odnosi na bolesti koje se mogu prenijeti sa životinja, bilo divlje ili domaće, na ljude. Potencijalni: postoje mogućnosti, očekuje se da će postati ili biti.

Tablica 1: Slučajevi ljudske infekcije s AI virusima izuzev H5N1 (1999-2007)

Godina	Država	Uzrok	Patogeni oblik	Klinički znakovi
<b>1999</b>	Kina, Hong Kong	H9N2	LPAI	Respiratorske infekcije
<b>2002</b>	Virdžinija, SAD	H7N2	LPAI	Serokonverzije
<b>2003</b>	Nizozemska	H7N7	HPAI	Kobni slučajevi
<b>2003</b>	New York, SAD	H7N2	LPAI	Respiratorske infekcije
<b>2004</b>	Kanada	H7N3	HPAI	Konjuktivitis
<b>2006</b>	UK	H7N3	LPAI	Konjuktivitis
<b>2007</b>	UK	H7N2	LPAI	Respiratorske infekcije








































Zajedničke osobine (Capua, Iaria / Aleyander, Denis)

- Sve pripadaju H5N1, H9N2 ili H7 podtipovima
- Sve su rasprostranjene kod peradi u vrijeme pojavljivanja ljudskih slučajeva
- Sve su (po svojoj prilici) imale divlju pticu kao pretka

### 3.3 Koje su razlike između virusa ljudske i ptičje gripe?

Postoji više različitih podtipova virusa gripe A. Ovi podtipovi se razlikuju u mnogim karakteristikama, a ponajviše u površinskim antigenima (hemaglutinin [HA] i neuraminidaza [NA]). Postoji 16 različitih HA i 9 različitih NA podtipova virusa gripe A. Moguće su različite kombinacije HA i NA proteina. Svaka kombinacija predstavlja različit podtip virusa. Svi podtipovi virusa gripe A mogu se naći kod ptica. Međutim, kada govorimo o ptičjim virusima, govorimo o onim podtipovima virusa gripe A koji se uglavnom nalaze među pticama. Ti virusi obično ne inficiraju ljude, iako znamo da mogu.

Kada govorimo o ljudskim virusima gripe, mislimo na one podtipove koji su se prilagodili na ljude. Postoje samo tri poznata podtipa ljudskog virusa gripe (H1N1, H1N2 i H3N2).

H1				
H2				
H3				
H4				
H5				
H6				
H7				
H8				
H9				
H10				
H11				
H12				
H13				
H14				
H15				
N1				
N2				
N3				
N4				
N5				
N6				
N7				
N8				
N9				

Slika 17: Prikaz podtipova gripe i njihovih izvora

(National institute of health, 2004)

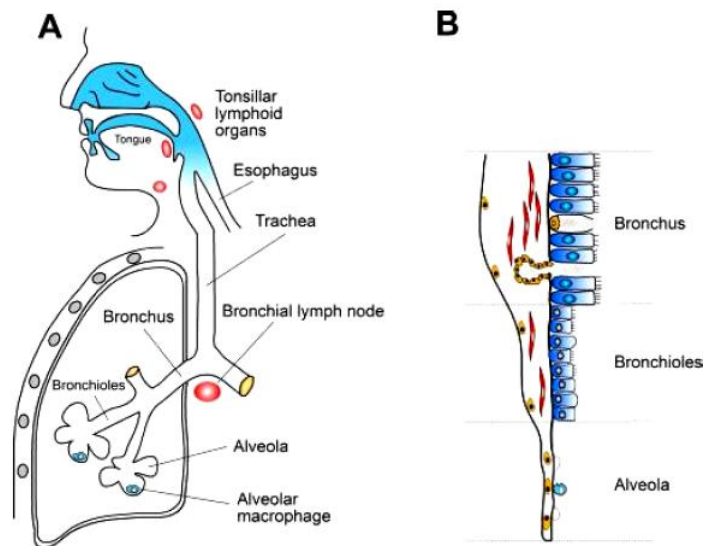
Vjerojatno je da neki genetski dijelovi ljudskog virusa gripe potječu od ptica (slika 17). Virus gripe se stalno mijenjaju i mogu se promjeniti s vremenom i uzrokovati infekciju kod ljudi.

### 3.4 Ljudska infekcija

Virus ptičje gripe uglavnom se odnosi na viruse influence ustanovljene prvenstveno kod ptica, ali zaraze ovim virusima mogu se pojaviti i kod ljudi. Rizik influence ptica je uglavnom nizak kod većine ljudi jer virus obično ne zarazi ljude.

Ljudi se vrlo rijetko inficiraju, a svi oboljeli su se isključivo zarazili kroz direktni (bliski) kontakt sa zaraženom perad. Možete se zaraziti virusom ptičje gripe, ako udahnete čestice ptičjeg izmeta ili lebdeće uzročnike nastale kihanjem ili kašljanjem zaraženih ptica.

Na slici 18 prikazana su mjesta ulaska virusa influence u respiratorni trakt. (A) Anatomske i funkcionalne strukture respiratornog trakta čovjeka. Virus influence prvo inficira gornje dišne putove i trepetljikaste stanice u bronhima i bronhiolama. Klinički sindromi uključuju: traheitis, bronhitis, bronhiolitis i bronhopneumoniju. Imunološki odgovor iniciran je u limfnim čvorovima respiratornog trakta. (B) Respiratorni epitel je karakteristične strukture: sloj sluzi (bronh), trepetljikasti epitel (bronh i bronhioli) i alveolarni makrofagi (alveole).



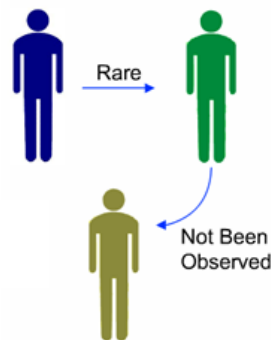
*Slika 18: Mjesta ulaska virusa influence u respiratorni trakt.*

(Behrens, Georg; Stoll, Matthias, 2006-2009)

Do danas, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) kaže da nema dokaza da se ptičja gripa prenosi od čovjeka na čovjeka (Medicine, 2005-2011).

U većini slučajeva zaraza ljudi ptičjom gripom je posljedica kontakta sa zaraženom perad kao što su domaće kokoši, patke i pure ili površinama kontaminiranim sekretom zaraženih ptica. 50 % zaraženih ljudi je umrlo od infekcije. Od 1997. potvrđeni su slučajevi ljudske zaraze od strane nekoliko podtipova zaraze ptičjom gripom. Postoji više od stotinu podtipova virusa ptičje gripe, samo za tri je poznato da su zarazili ljude (Medicine, 2005-2011).

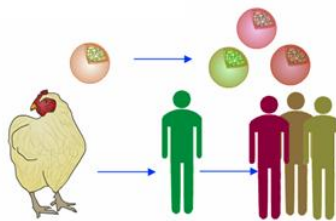
Širenje virusa ptičje gripe s jedne bolesne osobe na drugu je zabilježeno vrlo rijetko i transmisija da ju nastavi jedna osoba nije primjećena (slika 19).



*Slika 19: Širenje virusa s osobe na osobu*

(Medicine, 2005-2011)

Influenca virusa A se konstantno mijenja i moguće je da će se s vremenom prilagoditi za zarazu i širenje među ljudima (slika 20).



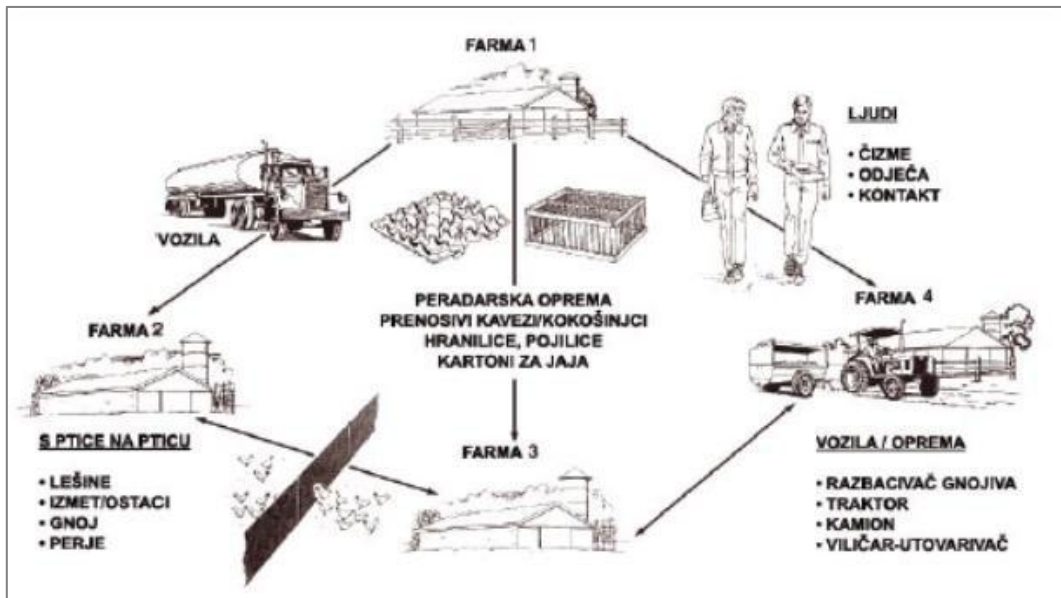
*Slika 20: Promjenjivost influenza virusa A*

(Medicine, 2005-2011)

### 3.5 Kako se ptičja gripa širi

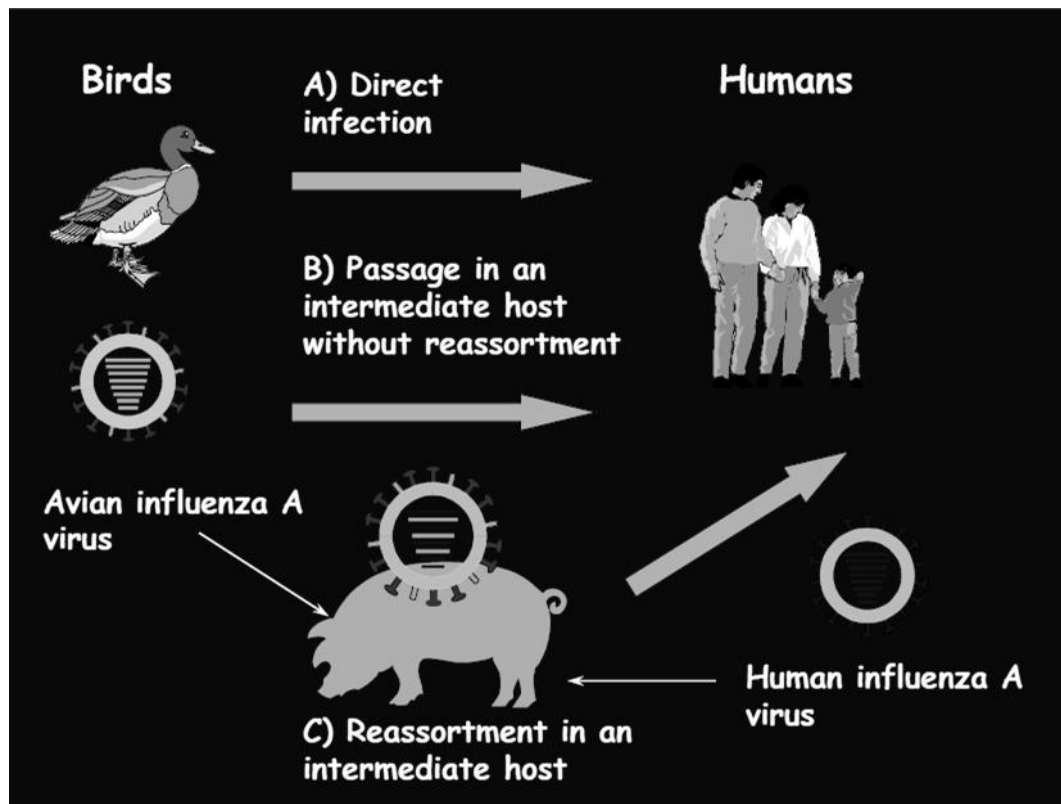
Virus ptičje gripe može se prenijeti na ljude na dva glavna načina (slike 21 i 22):

- izravno s ptica ili okoline kontaminirane virusom
- putem intermedijarnog domaćina, npr. svinja (Peiris JS, YuWC, Leung CW, 2004).



Slika 21: Širenje ptičje gripe

(USDA, 2011)



Slika 22: Širenje ptičje gripe

(National institute of health, 2004)

Virus se prenosi kapljičnim putem preko epitela sluznice konjunktive, nazofarinksa i drugih sluznica dišnog sustava. Hemaglutinin ljudskog influenza A virusa aterirat će na receptor alfa-2,6-vezane sijalične kiseline, koji je predominantni tip receptora na površini epitela dišnog sustava čovjeka. Slijedi endocitoza i spajanje virusne i stanične membrane koji dovode do ulaska virusa u citoplazmu.

Jednom kad virus uđe u stanicu, prekida se sinteza proteina domaćina putem nekoliko mehanizama, kao što je npr. razgradnja m RNA domaćina virusnom endonukleazom. Gubitak ključnih staničnih proteina domaćina dovodi do smrti stanice nekrozom, ali i apoptoza može također uzrokovati smrt stanice.

Zaražene ptice izlučuju virus slinom, nosnim sekretom i fecesom. Podložne ptice se zaraze kad dođu u kontakt s kontaminiranim izlučevinama ili površinama koje su kontaminirane s izlučevinama. Vjeruje se da je u svim slučajevima oboljevanja ljudi od ptičje gripe došlo kontaktom s bolesnim životinjama ili kontaminiranim površinama.

Vrane i golubovi nisu nosioci virusa ptičje gripe. Ptice selice su nosioci virusa, no pokusi i testiranja su u tijeku kako bi se to potpuno potvrdilo.

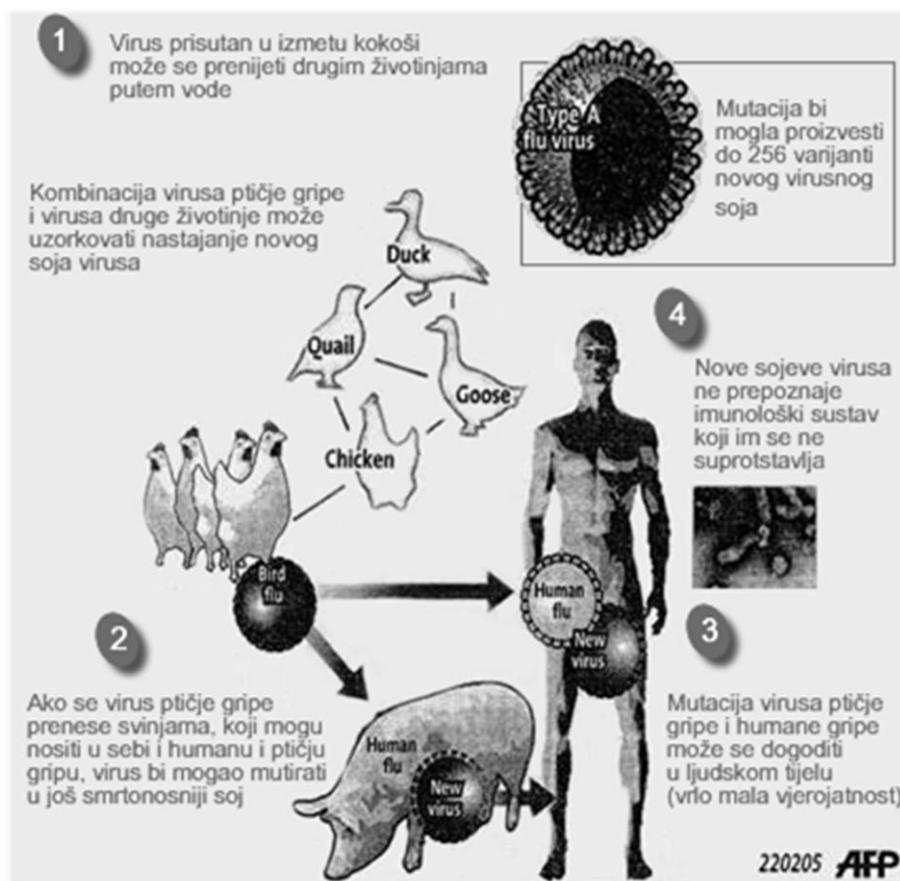
Pojava smrtonosnog oblika ptičje gripe u Maleziji te u jugoistočnoj Aziji ukazuje kako postoje ozbiljna upozorenja međunarodnih stručnjaka da bi virus mogao mutirati, prijeći na ljude i proširiti se.

Razlozi za zabrinutost proizlaze iz Kine gdje su znanstvenici objavili da je ptičja gripa ondje već bila prešla na svinje, no Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) time nije previše iznenađena. Kina je prve slučajeve svinja zaraženih ptičjom gripom zabilježila još 2002. i 2003., rekao je Chen Hualan, član Kineske akademije za poljoprivredu, na konferenciji o ptičjoj gripi i SARS-u. "To je prilično opasan znak za javno zdravlje", rekao je.

Predstavnik WHO-a Henk Bekedam rekao je, međutim, da je znanstvenicima poznato da se svinje mogu zaraziti i ljudskom i ptičjom gripom. Zasada ipak ne posjeduju dovoljno podataka da bi to mogli komentirati, rekao je. Istaknuo je također da je virus dosad bio vrlo neučinkovit u prijelazu na ljude, a kamoli u širenju među ljudima.

Strahuje se, naime, da bi se virusi ljudske i ptičje gripe u svinjama mogli pomiješati i stvoriti novi soj koji bi lakše prelazio na ljude. Svinje u svojoj konstituciji imaju krajnje pogodne receptore za prihvaćanje i rekombinaciju virusa iz rezervoara ptica. Uslijed takvih okolnosti postoji ozbiljna opasnost da iz te rekombinacije može proizaći novi, snažniji, virulentniji virus opasan i prenosiv na ljude.

Upravo ovakve konstatacije su određeni vid teorije o posredništvu svinja u procesu prijenosa ptičje gripe na ljude.



Slika 23: Posrednička uloga svinje

Javlja se posrednička uloga svinje (slika 23) kao vrste u kojoj dolazi do rekombinacije virusa. Svinja je važna za međuvrni prijenos virusa jer na epitelnim stanicama dušnika ima  $\alpha$ -2,3 i  $\alpha$ -2,6 galaktoza sijalinsku kiselinu kao receptore. Čovjek pretežito ima  $\alpha$ -2,6 galaktoza sialil, a ptice na epitelnim stanicama sluznice crijeva imaju  $\alpha$ -2,3 galaktoza sialil. Prema tome, svinja ima presudnu posredničku ulogu (posrednički domaćin) za međuvrni prijenos virusa influence.



Podtipovi virusa influence patogeni za perad najčešće ne izazivaju značajnije zdravstvene poremećaje u ljudi i obratno. Međutim, virusi influence ptica i čovjeka mogu se umnožavati u svinji. Pri istodobnoj infekciji virusom influence podrijetlom od ptica i virusom influence podrijetlom od čovjeka u svinji dolazi do rekombinacija virusa, odnosno do preslagivanja virusnih gena i do nastanka novih podtipova virusa kojima se ponovo može zaraziti čovjek.

Filogenetske analize su pokazale da su linije virusa influence svinja i čovjeka usko srodne i da potječu od zajedničkog pretka virusa ptica. Smatra se da se većina pandemija influence A u ljudi proširila iz ruralnih sredina Dalekog istoka (Kina), gdje ljudi drže svinje i patke u neposrednoj blizini.

Svinje diljem svijeta su endemski inficirane podtipovima H1N1, H3N2 i H1N2. Serološka istraživanja u V. Britaniji pokazala su da je više od polovice odraslih svinja u tijeku života bilo zaraženo jednim ili s više virusa influence. Čak 14% ih je bilo inficirano virusima podrijetlom od čovjeka. U tijeku epidemije u čovjeka dokazan je prirodan prijenos podtipa H3N2 i H1N1 s čovjeka na svinje.

### 3.5.1 Put prijenosa infekcije u ljudi

Prijenos respiratornim putem ovisi o količini sitnih čestica aerosolakoje sadrže virus, a on se stvara, što mnogi zaboravljaju, i prilikom govora i normalnog disanja. Rasap virusa iz nosne šupljine nastupa kihanje i puno je efikasniji ako u nosu postoji sekrecija. Kihanjem se proizvodi oko 20 000 čestica, a kašljanjem nekoliko stotina čestica, dok najveće kapljice dosegnu razdaljinu i od nekoliko metara. Daljina rasapa kapljica ovisi o njihovoj veličini, koja se kreće od 1-4  $\mu\text{m}$ . U dobrovoljaca je eksperimentalnom transmisijom kapljica dokazano da je za bronhalnu diseminaciju važnije udisanje malih kapljica (slika 24), dok je za inokulaciju virusa u gornji respiratorni traktu ili u konjunktivu infekcija velikim kapljicama učinkovitija (Alford 1966, Little 1979, Bridges 2003).



*Slika 24: Neometano kihanje šalje 2000 – 5000 kapljica, s mikroorganizmima, u okolinu.*

(Pappas, 2010)

Visoka stopa prijenosa virusa, odnosno visoka infektivnost, neophodna je da bi došlo do epidemijske pojave bolesti. Zimske epidemije u Europi i Sjevernoj Americi mogu se objasniti bliskim kontaktom i boravkom u zatvorenim i slabo prozračenim prostorijama.

Virus influence dobro je adaptiran da preživi u okolini s nižom temperaturom i manjom relativnom vlagom (Hemmes 1960), dok je virus ptičje gripe za sada slabije adaptiran za transmisiju kapljičnim putem te je stoga inkubacija duža (Chotpitayasunondh 2005), što zasada rezultira manjim brojem oboljelih. Razmnožavanje u intestinalnom traktu i prodromalni simptomi često prethode respiratornim manifestacijama i pojavljuju se čak tjedan dana prije pojave bolesti, što omogućuje imunološkom sustavu stvaranje određene zaštite (Apisarnthanarak 2004). Kao posljedica, replikacija virusa ptičje gripe u nazofarinksu puno je slabija nego u oboljelih od sezonske gripe (Peiris 2004), ali je zbog toga produžena (Beigel 2005). Dosada je prijenos H5N1 virusa među ljudima bio izuzetno rijedak (Buxton Bridges 2000, Ungchusak 2005) i neučinkovit te nije razvio virulenciju koja bi mogla izazvati epidemiju.

### **3.6 Liječenje**

Lijekovi odobreni za ljudsku gripu bi trebali pomoći u liječenju ptičje gripe među ljudima. Međutim, nisu poznati lijekovi koji naročito liječe ptičju gripu. Virusi gripe također mogu postati imuni na te lijekove pa oni neće uvijek pomoći. Dodatna proučavanje su potrebna kako bi pokazala učinkovitost tih lijekova na viruse ptičje gripe.

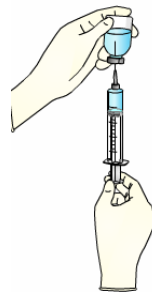
Ono što bi trebalo pomagati uključuje odmor, lijekovi za snižavanje temperature i uzimanje puno tekućine (slika 25).



*Slika 25: Postupci pri liječenju priče gripe*

(Medicine, 2005-2011)

Ukoliko dođe do komplikacija i pacijent postane jako bolestan tada je hospitalizacija nužna uz upotrebu kisika ili respiratora. Trenutno nema komercijalno dostupne vakcine (slika 26) koja štiti ljude od H5N1 virusa; ptičje gripe koja se pojavila u Aziji i Europi (Medicine, 2005-2011).



*Slika 26: Vakcina*

(Medicine, 2005-2011)

Trenutno ne postoji cjepivo koje bi zaštitilo ljude od H5N1 virusa, međutim, upravo se radi na razvoju odgovarajuće vakcine. Istraživačke studije za provjeru cjepiva koji bi zaštitio ljude od H5N1 virusa su startale u travnju 2005. godine.

Preliminarni rezultati dobiveni od 115 ispitanika na kojima je cjepivo testirano pokazuju dovoljno snažan imuni odgovor za zaštitu od virusa. Najdjelotvornija doza sadržava 90 mcg antigena H5N1 u svakoj od dviju doza (injekcija), u usporedbi s 15 mcg antigena koji se aplicira jednom injekcijom tipičnog cjepiva protiv obične gripe (Gruson, n.d.).

Uobičajeno je veći rizik za pojavu komplikacija gripe kod starijih osoba, djece te kod pacijenata s kroničnim bolestima. Moguće je da rod virusa H5N1 ne slijedi ovu shemu, jer je i tijekom pandemije gripe 1918.godine najveća smrtnost zabilježena upravo među zdravim mlađim odraslim osobama. Visoke doze potrebne za zaštitu od H5N1 predstavljaju izazov obzirom na kapacitet proizvodnje u svijetu. Doze cjepiva naručene za 2 milijuna USD mogu pokriti tek potrebe 450.000 osoba. Ovom prilikom je potrebno istaknuti problem koji se pojavljuje i s cjepivom za «običnu» gripu kojeg, obzirom na porasle potrebe stanovništva na globalnoj razini, svake godine sve više nedostaje.

Virus H5N1 koji je uzrok zaraze ptica, ali je odgovora i za obolijevanje i smrt ljudi, otporan je na amantadin i rimantadin, antivirusne lijekove koji se obično koriste za liječenje gripe.

Dva druga antivirusna lijeka, oseltamavir i zanamavir vjerojatno djeluju u liječenju gripe uzrokovane H5N1 virusom, ali su potrebne dodatne kliničke studije kojima bi se precizno potvrdila njihova učinkovitost. Oseltamivir (Tamiflu) pripada skupini lijekova koje nazivamo inhibitorima neuraminidaze, a korišten je za liječenje pacijenata koji imaju simptome gripe najviše dva dana. Ovi lijekovi djeluju zaustavljajući rast i širenje virusa gripe. Tamiflu skraćuje simptome gripe kao što su grlobolja, začepljen nos, kašalj, bol u mišićima, umor, slabost, glavobolja, vrućica i drhtavica. Oseltamivir dolazi u kapsulama za oralnu uporabu, uobičajena doza je dvije kapsule dnevno kroz pet dana. Može se uzeti s hranom ili bez nje.

Infekcija uzrokovana virusom H5N1 liječi se antivirusnim lijekovima. Posljednjih godina dominira izrazito patogeni genotip Z virusa H5N1 za koji je dokazano da je mutacijom postao rezistentan na inhibitore M2 ionskih kanala, amantadin i rimantadin (Li KS, Guan Y, Wang J, i sur, 2004). Inhibitori neuraminidaze, oseltamivir i zanamivir, učinkoviti su protiv H5N1 virusa, ali ako se primijene u početku bolesti. Kao i kod liječenja gripe uzrokovane humanim podtipovima virusa influence A, najbolji učinak se postiže ako se lijek primijeni u prvih 48 sati od početka bolesti. Oseltamivir se daje u dozi od 75mg dva puta na dan tijekom pet dana. Neki autori preporučuju veće doze oseltamivira (Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, 2004) i dvotjedno liječenje bolesnika s teškim oblikom bolesti, poglavito onih koji imaju proljev (koji može smanjiti apsorpciju lijeka), a i imunokompromitiranih (uključujući malu djecu i starije bolesnike). Zanamivir se daje u obliku inhalacija dva puta na dan u dozi od 10mg tijekom 5 dana. Zanamivir nije učinkovit u liječenju izvanplućne diseminacije bolesti jer ima malu sistemsku apsorpciju.

Uz antivirusno liječenje potrebne su i uobičajene simptomatske mjere. Acetilsalicilna kiselina je kontraindicirana kako bi se spriječio nastanak Reyovog sindroma, uglavnom kod djece do 16 godina iako je ova komplikacija opisana rijetko i kod odraslih. Kod bolesnika s respiratornim distresnim sindromom i višestrukim zatajenjem organa nužno je liječenje u jedinici intenzivne medicine i često respiratorna potpora. Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji opisani su slučajevi pneumotoraksa (CDC, 2004).

### 3.6.1 Simptomi

Zaražene ptice zadržavaju virus gripe u slini i nosnom sekretu, te do širenja infekcije dolazi u doticaju druge ptice sa kontaminiranim sekretom ili površinom. Vjeruje se u isti put zaraze i kod ljudi jer najveći broj slučajeva bolesti nastao upravo nakon kontakta sa zaraženom perad ili kontaminiranom površinom.

Simptomi ptičje gripe kod ljudi se kreću od onih nalik na običnu gripu (povišena temperatura, kašalj, prehlada, grlobolja, bol u mišićima), do infekcije oka, upale pluća, ozbiljnih respiratornih bolesti (kao što je akutni respiratorni distres) i ostale ozbiljne i po život opasne komplikacije. Simptomi ptičje gripe ovise o virusu koji je uzrokovao infekciju, ali i o samom organizmu domaćinu.

Vrijeme od zaraze ljudi virusom gripe sve do pojave simptoma i perioda inkubacije, može biti u rasponu od 1 do 5 dana (slika 27).

Calendar Month						
		1	2	3	4	5
		X				X
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Slika 27: Vrijeme od zaraze do pojave simptoma i perioda inkubacije

(Medicine, 2005-2011)

Simptomi ptičje gripe (slika 28) se razlikuju po težini ovisno o virusu koji je uzorkovao zarazu. Slični su simptomima tipične ljudske gripe (Medicine, 2005-2011):

- Groznica, temperatura
- Kašalj
- Grlobolja
- Bolovi u mišićima
- Infekcija oka



*Slika 28: Simptomi ptičje gripe*

(Medicine, 2005-2011)

Može doći do upale pluća ili teške infekcije pluća ili drugih teških bolesti dišnog sustava. To može dovesti do komplikacija opasnih po život i do nužnosti hospitalizacije i korištenja respiratora. Ukoliko se ne liječe dovoljno rano, moguća je smrt (Medicine, 2005-2011).

### 3.6.2 Klinička slika

Bolest po svojoj kliničkoj slici u početku odgovara influenci (visoka temperatura, umor, glavobolja, bolovi u mišićima, te blagi respiratorni simptomi), a ono što zabrinjava kod čovjeka je da se kasnije razvijaju brojne komplikacije što rezultira izuzetno visokom smrtnošću od oko 80%. Komplikacije koje se javljaju su: sindrom akutnog respiratornog distresa, intersticijalna preumonija, pneumotorax, gastrointestinalno krvarenje, zatajenje bubrega i zatajenje rada srca.

Virus influenzae A povezan je s težim oblicima bolesti kod ljudi, dok virusi B i C uzrokuju blažu kliničku sliku. Bolest pogađa zdrave odrasle i djecu, kao i neke kronične bolesnike. Simptomi ptičje gripe kod čovjeka najčešće su febrilitet do čak 40°C, grlobolja, kašalj, a u teškim slučajevima razvija se respiratorni distres sindrom kao posljedica virusne pneumonije. Moguća je asimptomatska ili blaga infekcija. Infekcija uzrokovana virusom H5N1 u čovjeka se može prezentirati kao pneumonija, “*influenza-like*” bolest, infekcija gornjih dišnih putova, akutni gastroenteritis i akutni encefalitis.

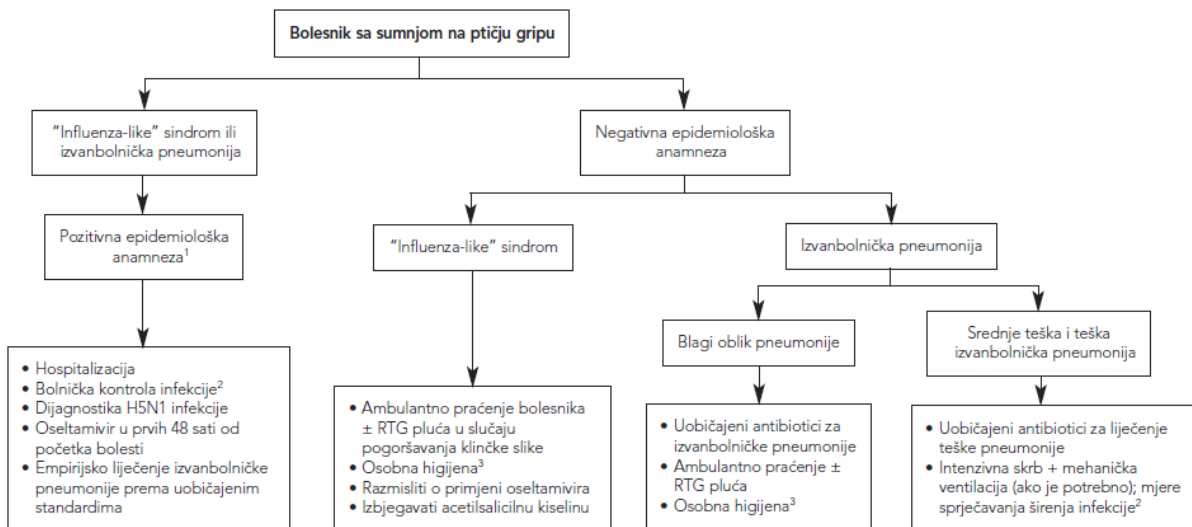
Mnogi slučajevi upale pluća kompliciraju se sindromom akutnog respiratornog distresa i višestrukog zatajenja organa, u pravilu zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne medicine i imaju visoku smrtnost. (Tran TH, Nguyen TL, Ngyen TD, 2004) Smrtnost kompliciranih slučajeva je oko 80%. Letalni ishod na temelju za sada dostupnih podataka događa se 13. dan od početka bolesti, dok je medijan dobi smješten u mlađu dobnu grupu (13 godina). Jedno trogodišnje dijete koje je uzimalo acetil-salicilnu kiselinu razvilo je Reyeov sindrom. Bolest u djece mlađe od šest godina blaža je nego u odraslih, iako je bilo smrtnih slučajeva i u toj dobnoj skupini. U njih se bolest prezentira kao akutna respiratorna bolest s vrućicom, grloboljom, a u nekih i gastrointestinalnim simptomima.

Rendgenska slika pluća pokazuje difuznu infiltraciju oba plućna krila, kolaps plućnog režnja ili ograničenu konsolidaciju. U manjeg broja bolesnika opisuju se intersticijski plućni infiltrati. Više od 50% bolesnika s pneumonijomima povišene transaminaze, te gastrointestinalne simptome kao što su povraćanje, proljev i bolovi u trbuhu. Oko trećine bolesnika ima bubrežno oštećenje. Neki bolesnici također imaju trombocitopeniju i produljeno protrombinsko vrijeme. U jednog bolesnika potvrđen je encefalitis uzrokovan virusom H5N1.

Ptičji virus H7N7 u pravilu uzrokuje konjunktivitis u čovjeka. U manjeg broja bolesnika opisuju se respiratorna infekcija koja sličí gripi (*influenza-like*), a jedan bolesnik je razvio upalu pluća sa smrtnim ishodom. Ostali virusi ptičje gripe kod čovjeka uzrokuju blažu respiratornu infekciju.

### 3.6.3 Dijagnoza

Postupak s bolesnikom za kojeg postoji sumnja da je obolio od ptičje gripe prikazan je na slici 29. Dijagnoza se postavlja na osnovi anamneze (prije svega epidemioloških podataka o kontaktu s mrtvim ili bolesnim pticama) i kliničke slike, a potvrđuje se izolacijom virusa u staničnoj kulturi ili amnionskoj vrećici pilećeg embrija. Primjenjuje se i metoda lančane reakcije polimerazom (PCR) koja u dijagnostici ptičje gripe ima visoku osjetljivost i specifičnost.



Slika 29: Postupak s bolesnikom kod kojeg postoji sumnja da je obolio od ptičje gripe

(MD, n.d.)

Brzim testovima izravne imunofluorescencije ili imunoenzimskimtestom (ELISA) može se dokazati antigen virusa influence u bolesničkim uzorcima, ali osjetljivost i specifičnost ovih testova niža je u usporedbi s PCR-om. Uzorci koji se koriste zamikrobiološku potvrdu infekcije su ispirak nazofarinksa, bronhoalveolarni lavat te brisevi ždrijela i nazofarinksa.

Virus ptičje gripe H7N7 može se dokazati i u obrisku konjunktive. Stolica i bris rektuma uzimaju se u bolesnika koji se prezentiraju gastrointestinalnim simptomima. U bolesnika s encefalitisom potrebno je uzeti uzorke seruma i cerebrospinalnog likvora. Za izvođenje mikroneutralizacijskog testa potreban je specijalno opremljen laboratorij zbog zaštite laboratorijskog osoblja od infekcije. Rezultat mikroneutralizacijskog testa potrebno je potvrditi *Western blot* testom.



Zaražene ptice H5N1 prenose slinom, sekretom iz nosa i fecesom. Ostale se ptice mogu zaraziti u izravnom kontaktu s iscjetkom, ili površinom koja je kontaminirana zaraženom tvari. Budući da pripadaju istoj porodici virusa, simptomi obolijevanja od H5N1 kod zaraženih osoba ispočetka nalikuju onima kod obične gripe, uključujući: vrućicu, kašalj, grlobolju, mišićnu iscrpljenost. S vremenom se kod ozbiljnijih slučajeva kao mogući uzrok smrti pojavljuje i upala pluća i zatajenje dišnog sustava (višestruke infekcije pluća, voda u poplućnom prostoru, ožiljci i rupe u plućnom tkivu, povećani limfni čvorovi...).

Trenutna metoda sprječavanja zaraze u životinjskim populacijama, korištena na milijunskim jedinkama peradi u Aziji, uključuje uništavanje zaraženih i potencijalno sumnjivih životinja. Oseltamivir je, uz rimantadin, naznačajniji lijek koji inhibira širenje virusa gripe u tijelu pacijenta (farmaceutska ga industrija izdaje pod nazivom Tamiflu). Isti se našao u žarištu brojnih vlada i organizacija koje su vršile pripreme za moguću pandemiju ptičje gripe, uključujući i Hrvatsku.

#### 3.6.4 Diferencijalna dijagnoza

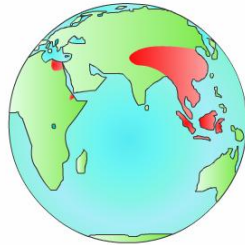
Na početku bolesti diferencijalna dijagnoza H5N1 influence je teška i vrlo široka, a uključuje druge uzročnike upale pluća, akutnih respiratornih infekcija, akutnog gastroenteritisa i encefalitisa. Epidemiološki markeri poznati pod skraćenicom TOCC (*Travelling* - podatak o putovanju u endemsko područje, *Occupation* - zanimanje: peradar, laboratorijsko i medicinsko osoblje, *Contact* - kontakt s peradi, mrtvim ili bolesnim pticama ili bolesnikom od H5N1, *Clustering* - veći broj oboljelih) koriste se za trijažu i izolaciju bolesnika. Infekcija uzrokovana virusom H7N7 teško se može razlikovati od konjunktivitisa uzrokovanog drugim uzročnikom, a druge infekcije virusima ptičje gripe slične su svakoj drugoj respiratornoj infekciji.

## 4. PANDEMIJSKA PROFILAKSA

---

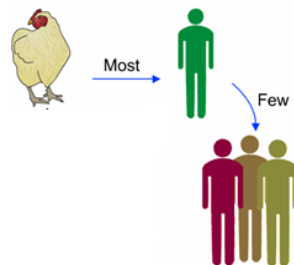
### 4.1 Rasprostranjenost

Do danas, nekoliko ljudskih slučajeva su zabilježeni u Aziji i Africi (slika 30).



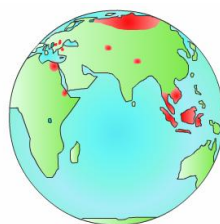
*Slika 30: Rasprostranjenost ptičje gripe*  
(Medicine, 2005-2011)

Većina slučajeva se dogodila kao posljedica ljudskog kontakta za zaraženom peradi ili zaraženim površinama; nekoliko slučajeva širenja H5N1 sa čovjeka na čovjeka je zabilježeno (slika 31).



*Slika 31: Način zaraze*  
(Medicine, 2005-2011)

Do danas, epidemije influence H5N1 među peradi su zabilježene u Aziji, Africi i Europi. Divlje ptice selice također su zahvaćene u Europi i Aziji (slika 32).



*Slika 32: Zabilježene epidemije influence H5N1*  
(Medicine, 2005-2011)

Istraživanja koja se provode od 1997. samo prate evolutivnu moć ovih virusa koji mijenjaju svoju antigeničnost i mutiraju skupine gena, šireći opseg ugroženih ptica-domaćina, patogenost sustavnih infekcija sisavaca i vlastitu stabilnost u okolišu.



Slika 33: Potvrđeni slučajevi ptičje gripe tipa A (H5N1) kod čovjeka

(Wikipedija, 2011)

Epidemija visoko patogenog virusa avijarne influence počela je u Jugoistočnoj Aziji sredinom 2003. godine i trenutno se širi na nekoliko dijelova Europe (slika 33). Do sada, devet Azijskih zemalja je prijavilo epidemiju (po redu prijavljivanja): Republika Koreja, Vijetnam, Japan, Tajland, Kambodža, Demokratska Republika Lao, Indonezija, Kina i Malezija. Japan, Republika Koreja i Malezija su uspostavili kontrolu nad epidemijom i smatraju se „bez bolesti“. U Aziji, virus je postao endemičan u nekoliko inicijalno zaraženih država.

Tablica 2: Potvrđeni slučajevi ptičje gripe tipa A (H5N1) kod čovjeka, podaci od 9. rujna 2006.

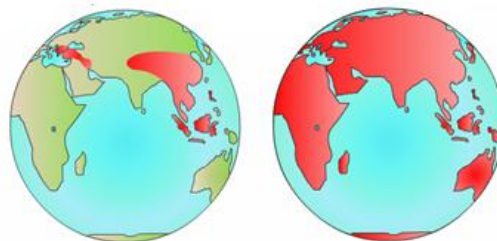
Država	Godine obavještavanja								Uredi tablicu						
	2003.		2004.		2005.		2006.		Ukupno						
	zaraza	smrti	zaraza	smrti	zaraza	smrti	zaraza	smrti	zaraza	smrti					
Azerbajdžan							8	5	63%	8	5	63%			
Džibuti							1	0	0%	1	0	0%			
Egipat							14	6	43%	14	6	43%			
Indonezija					19	12	63%	44	36	82%	63	48	76%		
Irak							2	2	100%	2	2	100%			
Kambodža					4	4	100%	2	2	100%	6	6	100%		
Kina	1	1	100%				8	5	63%	12	8	67%	21	14	67%
Tajland				17	12	71%	5	2	40%	2	2	100%	24	16	67%
Turska										12	4	33%	12	4	33%
Vijetnam	3	3	100%	29	20	69%	61	19	31%				93	42	45%
<b>Ukupno</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>100%</b>	<b>46</b>	<b>32</b>	<b>70%</b>	<b>97</b>	<b>42</b>	<b>43%</b>	<b>97</b>	<b>65</b>	<b>67%</b>	<b>244</b>	<b>143</b>	<b>59%</b>

U srpnju 2005. godine, virus se geografski proširio preko početnog žarišta u Aziji u Rusiju i dijelove Kazahstana. Skoro istovremeno Mongolija je prijavila registriranje visoko patogenog virusa kod divljih ptica. U listopadu 2005. godine virus je otkriven u Turskoj, Rumunjskoj i Hrvatskoj. U prosincu 2005. godine, Ukrajina je prijavila prvi slučaj obolijevanja kod domaćih ptica. Većina od ovih novih slučajeva obolijevanja otkrivena je i prijavljena brzo. Buduće širenje virusa preko migratornih puteva divljih vodenih ptica, je realno za očekivati. Štoviše, migracija ptica se stalno događa (jesensko-proljetni migracijski ciklusi), pa zemlje koje se nalaze na migracijskom putu divljih ptica iz centralne Azije imaju stalni rizik od unošenja infekcije (i ponovnog unošenja infekcije) među domaća jata peradi.

Prije razvoja sadašnje situacije, obolijevanje peradi od visoko patogene ptičje influence registrirano je veoma rijetko. Isključujući sadašnje slučajeve izazvane visoko patogenim H5N1 virusom, samo 24 slučaja obolijevanja od visoko patogene ptičje influence je bilo prijavljeno širom svijeta od 1959. godine. Od njih, 14 se dogodilo u prethodnom desetljeću. Većina tih epidemija se geografski ograničeno proširila, jedan manji broj je ostao ograničen samo na pojedinim farmama ili jatima peradi, a samo se jedna epidemija proširila na veći broj država. Sve veća masovna obolijevanja peradi (epizootije) imale su velike ekonomske posljedice za poljoprivredni sektor u tim državama i vrlo ih je bilo teško kontrolirati.

## 4.2 Budući rizik

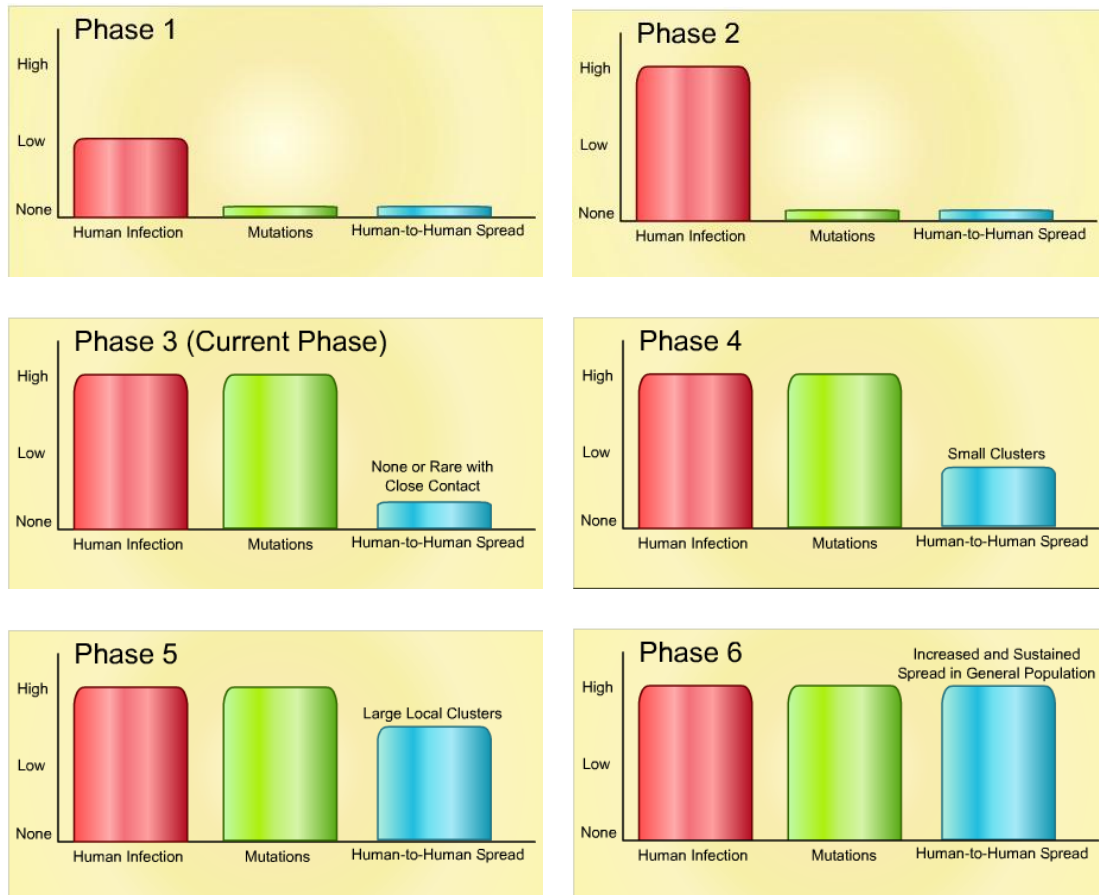
Do sada, širenje H5N1 virusa sa osobe na osobe je bilo rijetko i nije se nastavljalo dalje. Ipak, budući su virusi gripe podložni promjenama znanstvenici su zabrinuti da bi H5N1 jednoga dana mogao zaraziti ljude i lako se širiti među ljudima. Budući da ovi virusi obično ne zaraze ljude, malo je ili gotovo ništa imuniteta u ljudskoj populaciji u vezi njih. Ukoliko H5N1 dosegne kapacitet lakog širenja među ljudima, započet će pandemija gripe (slika 34).



*Slika 34: Mogućnost širenja gripe*

(Medicine, 2005-2011)

Svjetska zdravstvena organizacija je ustanovila 6 faza širenja ptičje gripe i zaključila da se sada nalazimo u trećoj fazi; u razdoblju upozorenja od pandemije. Posljednja faza je faza pandemije (slika 35).



*Slika 35: Faze širenja gripe*

(Medicine, 2005-2011)

Nitko ne može predvidjeti kada će doći do pandemije. Stručnjaci diljem svijeta prate situaciju H5N1 u Aziji i Europi jako pažljivo i pripremaju se za mogućnost lakšeg širenja virusa među ljudima (Medicine, 2005-2011).

Pandemija bi mogla rezultirati smrću stotinama tisuća, ako ne i milijunima ljudi. Moglo bi zasuti svjetski zdravstveni sustav ugrožavajući dijagnosticiranje i liječenje drugih bolesti. Također mi moglo voditi ka ozbiljnom smanjenju produktivnosti i gubitku bezbroj sati rada, uništavajući svjetsku ekonomiju. Samo ozbiljno razmišljanje i shvaćanje države o ovoj potencijalnoj pošasti može donijeti pozitivne preventivne i obrambene učinke unatoč nekim mišljenjima vodećih autoriteta širom svijeta (Avlicino, 2006):

- To je bomba koja će utjecati na cijeli svijet. Tommy Thompson, bivši američki ministar zdravstva
- Pandemija zaraze virusom H5N1 potpuno je izvjesna. Mike Leavitt, ministar zdravstva
- Broj zaraženih izražavat će se u milijardama jer će se razboljeti između 25 i 30 posto ljudi. Klaus Stohr, direktor Globalnog centra za influencu Svjetske zdravstvene organizacije
- Cijeli je svijet u veoma zloslutnoj situaciji. To je najvažnije prijetnja s kojom smo trenutno suočeni. Julie Gerberding, američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti
- Ne znamo kolika će biti smrtnost, ali možemo očekivati da će biti veoma visoka. Dogodit će se vrlo veliki gospodarski poremećaj. Burze dionica će se zatvoriti, a međunarodni promet i trgovina bit će ograničeni. Peter Cordingley, regionalni glasnogovornik Svjetske zdravstvene organizacije
- Najvažnije što možemo jest pokušati preživjeti. Hitno nam je potreban plan borbe. Paul Gully, zamjenik glavnog službenika za javno zdravstvo, Kanada

Ozbiljne pandemije virusom influence rijetki su i sasvim nepredvidivi događaji. Za uspješnu profilaksu najvažnije je prvo procijeniti veličinu problema koji je pred nama. Posljedice za ljude mogu biti izuzetno različite a izražavaju se u brojevima:

- broju inficiranih ljudi;
- broju oboljelih s kliničkim simptomima;
- broju zaprimljenih u stacionarne zdravstvene ustanove; te
- broju umrlih.

Na temelju dosadašnjih procjena smatra se da bi se u tijeku prve godine moguće pandemije inficiralo 2 milijarde ljudi, od kojih polovica ne bi pokazivala nikakve simptome. Manje točne prognoze moguće su u slučaju broja zaprimljenih u stacionarne ustanove i broja umrlih. Za vrijeme pandemija 1957. i 1968. godine smatra se da je u svakoj od njih broj umrlih bio oko 1 milijun, dok je najmanje 50 milijuna ljudi umrlo u pandemiji 1918. godine. Stopa smrtnosti u tim pandemijama varira od 26 do 2777 / 100 000 stanovnika (tablica 3). Te stope primijenjene na današnji broj stanovnika iznosile bi od 1,7 do 180 milijuna umrlih.

Tablica 3: Ljudski gubici u pandemijama 20. stoljeća i procjene za sljedeću pandemiju

Godina	Populacija	Stopa smrtnosti	Na 100 000 stanovnika
1918.	1,8 milijardi	50 milijuna	2,777
1957.	3,8 milijardi	1 milijun	26
1968.	4,5 milijardi	1 milijun	27
Sljedeća	6,5 milijardi	1,7 milijuna	26
Sljedeća	6,5 milijardi	180 milijuna	2,777

#### 4.2.1 Ptičja gripa danas

Europski znanstvenici stvorili su u laboratoriju smrtonosni soj virusa ptičje gripe H5N1, koji ima potencijal zaraziti i ubiti milijune ljudi. Istraživači su uspjeli mutirati soj virusa ptičje gripe koji se lako može prenositi zrakom kašljanjem i kihanjem. Istraživanje su proveli nizozemski znanstvenici na čelu s Ronom Fouchierom iz sveučilišnog medicinskog centra Erasmus u Rotterdamu, gdje je virus i pohranjen. Kontroverzno istraživanje, koje bi u slučaju zloupotrebe moglo imati nesagledive posljedice, proveli su da bi otkrili koliko je složeno genetski mutirati H5N1 u visoko zarazni soj virusa koji se prenose zrakom. Vjeruju da bi njihove spoznaje mogle biti ključne za razvoj cjepiva i lijekova (Martinović, 2011).

Nizozemci mutiranim virusom izložili svijet nepotrebnom riziku? Ovo pitanje zadnjih dana suprostavlja mišljenja poznatih znanstvenika. Voditeljica Epidemiološke službe HZJZ-a Ira Gjenero Margan smatra da se znanost mora baviti suzbijanjem i liječenjem bolesti koje danas pogađaju čovječanstvo, umjesto da troši novac i vrijeme stvarajući nove opake viruse. Kritičari smatraju da su Nizozemci čovječanstvo nepotrebno doveli u rizik (Martinović, 2011).

Fouchier ističe da im je bilo potrebno relativno malo truda da dobiju visokozarazni soj virusa, koji se izrazito lako prenosi zrakom, te da se to moglo dogoditi u prirodi te da sada znaju na koji virus moramo paziti u slučaju nove epidemije i možemo zaustaviti veće posljedice.

Prema sudu Magdalene Grce, voditeljice Laboratorija za molekularnu virologiju i bakteriologiju Instituta Ruđer Bošković, strahovi nisu realno utemeljeni, a korist laboratorijskog virusa daleko nadmašuje potencijalnu opasnost. Splitski epidemiolog Mladen Smoljanović pak ne vidi razloga za takve pokuse, jer je i virus ptičje gripe, kao i svinjska gripa, po njemu - precijenjen (Martinović, 2011).

Virus H5 se sve dosad prenosio sa životinja na čovjeka, ali se znanstvenici boje da će mutacija virusa omogućiti prenošenje s čovjeka na čovjeka, što može uzrokovati kobnu pandemiju. Vozač autobusa u Shenzenu, velikom gradu na jugu Kine, blizu Hong Konga, umro je u subotu (28.12.2011.) od smrtonosnog virusa ptičje gripe, što je prvi takav slučaj u Kini u zadnjih 18 mjeseci, priopćile su vlasti. Nije bio u doticaju s pticama i nije napuštao grad, dobio je vrućicu 21. prosinca, što se pokazalo kao prvi slučaj ptičje gripe u ljudi u zadnjih godinu i pol dana. Muškarac je 25. prosinca primljen u bolnicu gdje mu je dijagnosticirana teška upala pluća. Poslije se pokazalo da je pozitivan na virus ptičje gripe H5N1 (Hina, 2011).

### **4.3 Prevenirija**

U cilju lakšeg određivanja vremenskih faza u razvoju pandemije i u skladu s njima podzimanja predloženih mjera na sprječavanju i suzbijanju pandemije, SZO je razvila klasifikaciju koja je prikazana u tablici 4 (Laušević, Rakočević, Mugoša, Vratnica, Ljubić, 2008).

Razlika između faze 1 i faze 2 se zasniva na riziku infekcije čovjeka koja može rezultirati usljed cirkulacije virusa među životinjama. Razlika se zasniva na različitim faktorima i njihovoj relativnoj važnosti temeljenoj na trenutnim znanstvenim saznanjima. Navedeni faktori mogu uključivati stupanj patogenosti (virulenciju) virusa za životinje i ljude; zavisnost od toga da li se virus pojavljuje samo među domaćim životinjama/pticama ili samo među divljim; činjenici je li virus enzootičan ili epizootičan, geografski raširen ili lokaliziran i drugim znanstvenim parametrima.

Razlika između faza 3, 4 i 5 se zasniva na procjeni veličine rizika za nastanak pandemije. Za potrebe procjene koriste se različiti faktori i njihova relativna važnost u skladu trenutnim



znanstvenim saznanjima. Faktori mogu uključiti stopu prijenosa (napada) geografsku ograničenost ili raširenost, težinu bolesti, prisustvo gena iz humanih podtipova virusa i druge znanstvene parametre.

Tablica 4: Faze širenja gripe

Faze	OBJAŠNENJE	JAVNO ZDRAVSTVENI CILJEVI KOJE TREBA POSTIĆI
<b>Interepidemijski period (period prije pandemije)</b>		
Faza 1	Novi podtip animalnog virusa gripa nije registriran kod ljudi, ali cirkulirajući podtip među životinjama/pticama posjeduje potencijal da izazove infekciju kod ljudi. Rizik* za infekciju i obolijevanje ljudi se smatra niskim.	Pojačati napore na izradi planova za pojavu pandemija na globalnom, regionalnom, nacionalnom i subnacionalnim nivoima
Faza 2	Novi podtip animalnog virusa gripa nije registriran kod ljudi, ali cirkulirajući podtip među životinjama/pticama posjeduje potencijal da izazove infekciju kod ljudi. Rizik** za infekciju i obolijevanje ljudi raste.	Snižavati rizik za prijenos infekcije na ljude; provoditi brzu detekciju infekcije, brzo provoditi obavještanje i poduzimati hitne mjere suzbijanja i sprječavanja
<b>Period pripravnosti za pandemiju</b>		
Faza 3	Utvrđena je infekcija kod ljudi novim podtipom virusa, bez prijenosa s čovjeka na čovjeka, ili je prisutan vrlo rijedak prijenos u bliskim kontaktima**	Osigurati brzu dijagnostiku i diferencijaciju karakteristika novog virusnog podtipa, kao i brzo otkrivanje i poduzimanje mjera u slučaju pojave novih slučajeva
Faza 4	Male grupe oboljelih lica s ograničenim prijenosom virusa s čovjeka na čovjeka, koje sugeriraju da se virus još nije u dovoljnoj mjeri adaptirao na ljudski organizam**	Zadržati širenje novog virusa unutar ograničenih žarišta ili usporiti njegovo širenje da bi se dobilo na vremenu za implementaciju planiranih mjera, uključujući i razvoj vakcine
Faza 5	Veće grupe oboljelih lica s još uvijek lokaliziranim prijenosom virusa s čovjeka na čovjeka; virus postaje sve prijemljiviji za čovjeka, ali je širenje još uvijek ograničeno, jer nije postignuto potpuno prilagođavanje virusa neophodno za lako i brzo širenje s čovjeka na čovjeka (rizik za pandemiju je potpuno realan)	Uložiti maksimalne napore da se širenje novog virusa zadrži ili uspori, kako bi se dobilo na vremenu da se primjene u punoj mjeri sve planirane protupandemijske mjere
<b>Period pandemije</b>		
Faza 6	Intenzivno i održivo širenje novog podtipa virusa gripa u općoj populaciji sa posljedičnim masovnim obolijevanjem	Smanjivanje pogubnog uticaja pandemije na zdravlje cjelokupnog stanovništva, kao i smanjenje nastanka ozbiljnih socio-ekonomskih poremećaja u funkcioniranju društvene zajednice
<b>Period završene epidemije (povratak na period prije pandemije)</b>		

#### 4.3.1 Kako se zaštititi od ptičje gripe

*Priprave za zaštitu ljudi* Već sada u svim zemljama svijeta pa i u našoj, prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije obavljaju se one pripreme koje se mogu učiniti unaprijed te primjenjuju mjere koje već sada treba provoditi. Svi važni dijelovi stručno-organizacijskog plana tih priprema i postupaka skupljeni su u dokumentu koji je usvojila i na nacionalnoj razini donijela Vlada Republike Hrvatske, tzv. Nacionalnom planu pripravljenosti za pandemijsku gripu.

Plan sadrži nekoliko glavnih dijelova: dobar sustav praćenja i uočavanja obolijevanja od gripe uz sposobnost laboratorija da odrede o kakvom se virusu radi, zatim organizacijske pripreme za brzu nabavu cjepiva kada bude proizvedeno, trenutno ga nema jer se ne zna kakav će se virus kao nov u stvari pojaviti, k tome pripreme za što organiziranije liječenje moguće velikog broja bolesnika uključujući smještajne kapacitete i odgovarajuće lijekove, među njima i antivirusne lijekove, i dr. Dijelovi plana već se sada primjenjuju: to je sustav nadzora nad pojavom zaraznih bolesti u ljudi uključivši i gripu, te kvalitetna virusološka dijagnostika uzročnika. Naš Nacionalni centar za influenzu u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo jedan je od laboratorija u svjetskoj mreži nadzora nad gripom i sposoban je detektirati i determinirati uzročnike gripe uključujući i "ptičju" i o tome izvijestiti, a također putem iste mreže i primiti odmah takvu obavijest iz nekog drugog dijela svijeta. Treba upozoriti da Plan sadrži još jedan vrlo važan dio a to je onaj koji se odnosi na nadzor nad gripom u životinja, ovoga časa osobito pernatih životinja, tj. ptica jer se time uz životinje štiti i zdravlje ljudi (Aleraj, 2006).

*Nadzor nad gripom u ptica i peradi* U okviru provedbe tog dijela plana već u jesen prošle godine je kod nas otkrivena zaraza virusom ptičje gripe oznake A/H5N1/ u divljih vodenih ptica (labud) koje su pred zimu stigle u naše krajeve. Odmah su tada poduzete potrebne mjere kako ne bi došlo do prijenosa zaraze na domaću perad, i na taj način sve do sada, u našoj zemlji nema obolijevanja domaće peradi tj. zemlja ima status zemlje slobodne od gripe peradi, što je gospodarski vrlo značajno i povoljno. Jasno je da kretanje te zaraze među divljim pticama nije moguće prekinuti ili nadzirati. Tako se do sada zaraza uglavnom vodenih divljih ptica (labudovi i sl.) osim kod nas, ustanovila i u velikom broju drugih europskih zemalja. Sve se one trude spriječiti zarazu svoje domaće peradi. Do sada je to većini i uspjelo, no u nekima je došlo do širenja na uzgoje što svakako predstavlja i veliku materijalnu štetu (Aleraj, 2006).

Iako do sada nigdje u svijetu, uključivši i neke nama razmjerno blize europske zemlje, nije primijećeno širenje te bolesti među ljudima, već samo na do sada poznat način, u izravnom vrlo bliskom kontaktu s oboljelom domaćom perad, trenutna velika proširenost zaraze među divljim pticama razumljivo opravdava pozornost i ocjenu da se radi o nepovoljnoj okolnosti. Naime u takvoj bi se situaciji s velikom mogućnošću prijelaza zaraze na domaću perad, možda mogla dogoditi i pretpostavljena, iako neželjena, za ljude nepovoljna promjena tog temeljno ptičjeg virusa, uz koju može doći do prijenosa virusa od čovjeka na čovjeka. To bi kao što je objašnjeno moglo prouzročiti novu veliku epidemiju gripe među ljudima, zvanu zbog svoje masovnosti i proširenosti pandemijom.

*Kakav je rizik* Za opću procjenu mogućnosti nastanka takve bolesti u ljudi kod nas treba svakako uzeti u obzir dosadašnje vrlo pouzdano znanje, da do obolijevanja ljudi dolazi samo nakon vrlo velike izloženosti većem broju bolesnih domaćih pernatih životinja tj. peradi, kakva se ostvaruje kod uzgajivača, ili pri skrbi za bolesne životinje, a osobito zajedničkim bliskim smještajem, na primjer život ljudi i životinja u istoj kući. Takav se način držanja domaćih gospodarskih životinja kod nas više ne viđa, iako će se mnogi stariji sjetiti takvih domaćinstava iz svoje mladosti. To govori da je rizik za ljude kod nas posve nizak, ako uopće postoji. Stoga, uopće nema rizika za osobe koje samo prolaze terenom, ili se zadržavaju na primjer uz jezera ili drugdje gdje ima, ili možda ima, zaraženih divljih ptica.

*Sigurno postupanje* Ukoliko se naiđe na uginulu vodenu pticu, na primjer labuda, daleko od ljudskih naselja ne treba ga dodirivati rukama bez potrebe, već ga treba ostaviti tamo gdje jest. Ako se međutim radi o sabiranju ptica na primjer radi pretraga ili dr., preporučljivo je pri tome nositi rukavice koje se nakon posla odbace, na primjer u plastične vreće za smeće, a ruke svakako operu na uobičajen način, toplom vodom i sapunom. Ukoliko je takav posao veći (veći broj ptica) preporučljivo je i radno zaštitno odijelo. Odijelo, ako nije za jednokratnu uporabu može se nakon rada spremiti u običnu crnu plastičnu vreću za smeće i poslije oprati u stroju za rublje na programu s visokom temperaturom, pa bez opasnosti opet nositi. Obuća, npr. čizme, treba se oprati vodom, a nakon toga opet oprati ruke.

*Važnost primjene mjera za zaštitu peradi* Obolijevanje domaće peradi nastoji se spriječiti uklanjanjem žive makar i posve zdrave peradi iz blizine mjesta na kojima je utvrđena zaraza kod divljih ptica te držanjem domaće peradi u zatvorenome.

Mjera držanja peradi u zatvorenome sigurno je nepraktična u našim uobičajenim seoskim uvjetima, no vrlo je važna i treba je primjenjivati u interesu zdravlja domaće peradi a i u interesu zdravlja ljudi.

*Hrana* Što se tiče eventualne mogućnosti zaraze ljudi preko hrane, tj. konzumacijom mesa možda zaražene peradi, svo dosadašnje iskustvo pokazuje da takvog načina obolijevanje nigdje na svijetu nije bilo, što nije čudno, ako se uzme u obzir da je gripa u ljudi dišna zaraza, odnosno dobiva se preko dišnih organa. Ipak radi što veće sigurnosti, preporuka je da se meso ne uživa sirovo, što kod nas niti nije običaj, već kuhano ili pečeno na uobičajen način (Aleraj, 2006). Jasno je međutim, i to treba naglasiti, da ukoliko se radi o vidno bolesnoj životinji i to ne samo od ptičje gripe već od bilo koje bolesti, meso takvih životinja nije za ljudsku uporabu.

*Zaštita u slučaju da se u domaćinstvu javi obolijevanje i ugibanje peradi* Ukoliko bi se bolest ptičje gripe pojavila kod nas u domaće peradi, vlasnici ne trebaju biti uplašeni za svoje zdravlje, jer u našim uvjetima držanja domaće peradi mogućnost zaraze praktično ne postoji. No, životinje će biti nužno energično i do kraja ukloniti i provesti sve potrebne od veterinara propisane mjere (dezinfekcija, i dr). Ukoliko bi vlasnici sudjelovali u tom poslu, slično kao što je opisano kod rukovanja divljim uginulim pticama, trebaju nositi zaštitnu odjeću i obuću, rukavice, ali i masku (jednostavnu kiruršku masku, ili masku kakva se koristi pri obavljanju prašnih poslova ili prskanja). Svu opremu nakon rada valja odložiti, najlakše u crne plastične vreće za smeće, i ako je moguće spaliti, a ruke oprati na uobičajen način.

*Zaštita lijekovima* U pojedinim slučajevima rada s bolesnom peradi stručnjaci će možda procijeniti da je potrebno za zaštitu uzimati i lijekove, pa će se tada oni rabiti u količini i trajanju propisanom od liječnika.

*Ako se netko razboli* Pojava bolesti s vrućicom (temperaturom) kod neke osobe ove zime kod nas ne treba prema svemu iznesenome posebno uplašiti i odmah izazvati prvu pomisao da se radi o ptičjoj gripi, jer tijekom zime kao što se zna, kod nas vladaju razne virusne dišne bolesti, među njima i vrlo brojna "obična" ljudska gripa. Ipak, takvu pojavu u domaćinstvima u kojima je bilo obolijevanja i ugibanja peradi, treba javiti liječniku radi savjetovanja i eventualnog pravovremenog liječenja (Aleraj, 2006).

*Što će biti dalje* Ukoliko bi došlo do promjena u dosadašnjim svojstvima virusa ptičje gripe u smjeru njihove veće sposobnosti zaražavanja ljudi, što se za sada još nije dogodilo, a što bi moglo prerasti u novu svjetsku pandemiju gripe, tada će se svim građanima uputiti pravovremene jasne upute o postupanju, o primjeni lijekova, cijepljenju i dr. onako kako je to predviđeno Nacionalnim planom pripravljenosti za pandemjsku gripu. Uz sve informacije i najnovija saznanja o svojstvima virusa koji su podloga za sadašnje pretpostavke i prognoze o mogućnostima nastanka obolijevanje ljudi, ipak je činjenica da se posve sigurno za sada to ne može prognozirati, a kao potvrda za to mogu poslužiti i prijašnja iskustva u kojoj se ta prognoza nije ostvarila. No, svi znaju da je uputno misliti na tu mogućnost i pripremiti se što bolje (Aleraj, 2006).

Stavljanje farmi sa zaraženom perad u karantenu i uništavanje zaražene i potencijalno izložene peradi standardne su kontrolne mjere s ciljem prevencije širenja bolesti na druge farme. Osim što su izrazito zarazni, virusi ptičje gripe lako se prenose s farme na farmu kontaminiranom opremom, vozilima, hranom, kavezima ili odjevnim predmetima. Stroge sanitarne mjere na farmama mogu pridonijeti određenom stupnju zaštite od infekcije. Još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo protiv virusa ptičje gripe. Kemoprofilaksa se preporučuje za medicinsko i drugo osoblje koje je u uskom kontaktu s patogenim virusima ptičje gripe.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje uzimanje oseltamivira 75mg dnevno tijekom tjedan dana osobama koje su bile izložene virusu. (WHO I. C.) Isto tako preporučuje se cijepljenje humanim sojevima virusa gripe za osobe koje mogu doći u kontakt s virusom ptičje gripe. (WHO, 2005) Na taj način smanjuje se mogućnost miješanja humanog i ptičjeg virusa gripe u istog domaćina. Isto tako, SZO uz uobičajene kontaktne i kapljične mjere izolacije u njezi bolesnika s ptičjom gripom preporučuje mjere opreza kao kod drugih infekcija koje se prenose aerosolom. SZO i nacionalni centri za praćenje influence rade planove za slučaj pojave pandemije ptičjimvirusom, poglavito virusom H5N1.

U slučaju pojave pandemije najvažnije će biti premostiti razdoblje do proizvodnje zaštitnog cjepiva. U tom slučaju inhibitori neuraminidaze, prije svega oseltamivir, jedini su učinkoviti u profilaksi i liječenju ptičje gripe. Stoga već sada razvijene zemlje stvaraju velike zalihe oseltamivira za slučaj pojave pandemije.

## 5. ZAKLJUČAK

---

Ptičja gripa je akutna zarazna bolest ptica koja u izuzetnim okolnostima, vrlo rijetko preskoči "barijeru vrste" i tada izazove oboljenje kod čovjeka. Bolest izazivaju virusi influence tipa A i to različitih antigenskih karakteristika. Trenutačno u središtu interesa javnosti nalazi se tip A/H5N1/, poznat u stranoj literaturi kao Highly pathogenic avian influenza (HPAI).

Influenca A (H5N1) virus – nazivan također «H5N1 Virus» - je influenza virus podtipa A koji se uglavnom pojavljuje u ptica. Po prvi put je izoliran iz uzorka uginule ptice (čigra) 1961. godine u Južnoj Africi. Kao i svi virusi ptičje gripe i H5N1 virus cirkulira među pticama širom svijeta, vrlo je zarazan za ptice, a može biti i smrtonosan. H5N1 je visoko patogena vrsta ptičje gripe. Virus ptičje gripe uobičajeno nisu zarazni za ljude, ali ozbiljni slučajevi infekcije ljudi ovim virusom bilježe se od 1997. godine.

Dodatno, više od 120 milijuna ptica je uginulo od infekcije. Uobičajeno se ovaj virus influence širom svijeta prenosi probavnim sustavom divljih ptica i nije smrtonosan. Međutim, varijanta H5N1 je procesom mutacije uzročnikom izrazito letalne vrste ptičje gripe koja je ikad zabilježena. I prije su spontane mutacije bile zabilježene, upravo kao što je bilo u slučaju pandemije španjolske gripe.

Visoka smrtnost u trenutačnoj epidemiji ptičje gripe u jugoistočnoj Aziji izrazito je zabrinjavajuća. Osim toga, karakteristika virusa influence da brzo mutira čini virus ptičje gripe kandidatom za uzročnika nove pandemije humane influence. Budući da još ne postoji cjepivo protiv ptičje gripe, a da cjepivo protiv humanog virusa influence nije dostatno za zaštitu od infekcije s H5N1, inhibitori neuraminidaze jedino su sredstvo za borbu protiv ove bolesti.

Influenca ptica ili ptičja gripa je infekcija urokovana virusima ptičje gripe. Virus prenose divlje ptice i može uništiti domaće ptice ukoliko budu izložene virusu.

Do sada širenje ptičje gripe s ptica na ljude i s čovjeka na čovjeka je bilo rijetko. Ipak, budući da su virusi influence podložni promjenama, znanstvenici su zabrinuti da bi virus ptičje gripe mogao jednog dana zaraziti ljude i lako se širiti s jedne osobe na drugu.

Nitko ne može predvidjeti kada bi se mogla pojaviti ptičja gripa. Stručnjaci diljem svijeta pažljivo prate viruse ptičje gripe u Aziji u Europi. Pripremaju se za mogućnost lakšeg širenja virusa među ljudima.

Uz dobru organizaciju našeg zdravstva i postojeću razinu zdravstvene zaštite u našoj zemlji te primjenu svih mjera iz našeg Nacionalnog plana, vjerujemo da se u mogućem slučaju nove pandemije gripe, ne bi ponovila onako nepovoljna iskustva kakva su zapamćena iz vremena davne Španjolske gripe.

## 6. POPIS LITERATURE (prema APA standardu)

---

- Aleraj, B. d. (4 2006). *Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti*. Preuzeto 6. 12 2011 iz [http://www.hzjz.hr/epidemiologija/Pticja\\_gripa.htm](http://www.hzjz.hr/epidemiologija/Pticja_gripa.htm)
- Avlicino, A. (2006). *Kako pobijediti priču gripu*. Naklada Enigma.
- Barry, J. (2004.). *The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready?* Preuzeto 11. 6 2011 iz Lessons and suggestions for further inquiry: <http://darwin.nap.edu/books/0309095042/html/58.html>
- Baum, L. (16. 11 2004). *Human News*. Preuzeto 1. 12 2011 iz <http://ideaexplore.net/news/041116.html>
- Behrens, Georg; Stoll, Matthias. (2006-2009). *Influenza report*. Preuzeto 18. 12 2011 iz <http://www.influenzareport.com/ir/pathogen.htm>
- Bridges CB, LimW, Hu-Primmer J,. (1997). *Risk of influenza A (H5N1) infection*. Preuzeto 3. 6 2011 iz [http://www.medscape.com/viewarticle/556008\\_6](http://www.medscape.com/viewarticle/556008_6)
- Capua, Iliaria / Aleyander, Denis. (n.d.). *FAO*. Preuzeto 1. 12 2011 iz <http://www.fao.org/docs/eims/upload//250655/aj141e00.pdf>
- CDC, C. f. (2004). *Cases of influenza A (H5N1)*. Preuzeto 3. 12 2011 iz <http://wwwnc.cdc.gov/eid/content/11/8/pdfs/v11-n8.pdf>
- Dowdle. (1999). Preuzeto 12. 6 2011 iz <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10593030>
- Draženović, V. d. (1. 9 2005). *Zdravlje*. Preuzeto 6. 12 2011 iz <http://www.zdravlje.hr/clanak.php?id=12969>
- Farndon, J. (2004). *Sve što trebate znati o ptičjoj gripi*. Profil International.
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A. (2005). *Characterization of a novel influenza A virus*. Preuzeto 2. 6 2011 iz <http://jvi.asm.org/content/79/5/2814.short>
- Gaydos. (2006). Preuzeto 4. 12 2011 iz <http://wwwnc.cdc.gov/eid/content/12/1/contents.htm>
- Gillis, A. (22. 5 2009). *News Hammer*. Preuzeto 1. 12 2011 iz <http://newshammer.blogspot.com/2009/05/h1n1-mexican-swine-flu-two-stage-attack.html>
- Gruson, D. d. (n.d.). *Analiza*. Preuzeto 6. 12 2011 iz [http://www.poliklinika-analiza.hr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=145:pticja-gripa-sto-je-dijagnostika-prevenција-lijecenje&catid=12: strucni-tekstovi&Itemid=2](http://www.poliklinika-analiza.hr/index.php?option=com_content&view=article&id=145:pticja-gripa-sto-je-dijagnostika-prevenција-lijecenje&catid=12: strucni-tekstovi&Itemid=2)
- Hina. (31. 12 2011). Preuzeto 31. 12 2011 iz <http://www.poslovni.hr/vijesti/u-kini-prva-smrt-od-pticje-gripe-u-zadnjih-18-mjeseci-193691.aspx>
- Johson, N. (2002). Preuzeto 12. 6 2011 iz <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875246>
- Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T. (2004). *Avian influenza H5N1 in tigers*. Preuzeto 2. 12 2011 iz [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/12/04-0759\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/12/04-0759_article.htm)
- Kilbourne. (2006). Preuzeto 6. 6 2011 iz <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/7/pdfs/06-0861.pdf>



- Laušević, Rakočević, Mugoša, Vratnica, Ljubić. (12. 2 2008). *Avijarna influenza i pandemijska influenza*. Preuzeto 20. 11 2011 iz Institut za javno zdravstvo:  
[http://www.ijzcg.me/index.php?action=novosti\\_ops&id=31](http://www.ijzcg.me/index.php?action=novosti_ops&id=31)
- Li KS, Guan Y, Wang J, i sur. (2004). *Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic*. Preuzeto 3. 12 2011 iz <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241415>
- Martinović, L. B. (2011). Nizozemci mutiranim virusom izložili svijet nepotrebnom riziku? *Glas Slavonije*.
- MD. (n.d.). Preuzeto 2. 12 2011 iz <http://www.mojdoktor.hr/slike/Razno/tablicagripa.jpg>
- Medicine, A. s. (2005-2011). *Medicine Plus*. Preuzeto 1. 12 2011 iz X-plain:  
[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials/avianflu/htm/\\_no\\_100\\_no\\_0.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials/avianflu/htm/_no_100_no_0.htm)
- Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS. (1997). *Case-control study of risk factors for avian*. Preuzeto 4. 6 2011 iz [http://www.medscape.com/viewarticle/554201\\_appendix1](http://www.medscape.com/viewarticle/554201_appendix1)
- National institute of health. (2004). Safety-RAC-influenza.
- Pappas, S. (2010). Preuzeto 1. 12 2011 iz  
<http://www.lifslittlemysteries.com/images/i/62/i02/sneezing-woman-100321-02.jpg?1324320749>
- Peiris JS, YuWC, Leung CW. (2004). *Re-emergence of fatal human influenza A H5N1*. Preuzeto 3. 12 2011 iz <http://cmbi.bjmu.edu.cn/news/report/2005/flu/77.pdf>
- Simonson, L. (2004). Preuzeto 6. 6 2011 iz  
<http://darwin.nap.edu/books/0309095042/html/89.html>
- Taubenberger, J. (1 2006). *Influenza: the mother of all pandemics*. Preuzeto 6. 6 2011 iz Center for Disease control and prevention: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/content/12/1/contents.htm>
- Tran TH, Nguyen TL, Ngyen TD. (2004). *World Health Organisation International Avian*. Preuzeto 3. 12 2011 iz <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040419>
- USDA. (2011). Preuzeto 1. 12 2011
- WHO. (2005). *Avian influenza: assessing the pandemic threat*. Preuzeto 6. 6 2011 iz  
[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/WHO\\_CDS\\_2005\\_29/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/WHO_CDS_2005_29/en/)
- WHO, I. C. (n.d.). *Influenza A (H5N1)*. Preuzeto 6. 6 2011
- Wikipedija. (9 2011). Preuzeto 1. 12 2011

## 7. POPIS SLIKA

---

Slika 1: Vanjska ljuska virusa .....	7
Slika 2: Prisanjanje virusa na površinu žive stanice .....	7
Slika 3: Miješanje genetskog materijala virusa s genetskim materijalom zaražene stanice .....	7
Slika 4: Ciklus repliciranih virusa.....	8
Slika 5: Replikacijski ciklus virusa influence A. ....	8
Slika 6: Mutacija virusa .....	9
Slika 7: Vrsna specifičnost različitih tipova influenza virusa.....	9
Slika 8: Influenca virusa tipa A među ljudima tijekom prošlog stoljeća .....	10
Slika 9: Bolnica za vrijeme pandemije, Camp Funston, Kansas. Slike pandemije influence 1918.....	10
Slika 10: Model virusa influence .....	14
Slika 11: Struktura hemaglutinina influenza virusa A.....	14
Slika 12: Divlje ptice .....	19
Slika 13: Izvori zaraze zaražene ptice .....	19
Slika 14: Potencijalni mortalitet peradi oboljele od ptičje gripe .....	20
Slika 15: Virus H5N1.....	21
Slika 16: Influenca A, virus uzročnik ptičje gripe. Prikaz negativno obojenih virusnih čestica u kasnom stadiju zaraze.....	22
Slika 17: Prikaz podtipova gripe i njihovih izvora.....	26
Slika 18: Mjesta ulaska virusa influence u respiratorni trakt.....	27
Slika 19: Širenje virusa s osobe na osobu.....	28
Slika 20: Promjenjivost influence virusa A .....	28
Slika 21: Širenje ptičje gripe.....	29
Slika 22: Širenje ptičje gripe.....	29
Slika 23: Posrednička uloga svinje .....	31
Slika 24: Neometano kihanje šalje 2000 – 5000 kapljica, s mikroorganizmima, u okolinu. ....	33
Slika 25: Postupci pri liječenju ptičje gripe .....	34
Slika 26: Vakcina .....	34
Slika 27: Vrijeme od zaraze do pojave simptoma i perioda inkubacije .....	36
Slika 28: Simptomi ptičje gripe .....	37
Slika 29: Postupak s bolesnikom kod kojeg postoji sumnja da je obolio od ptičje gripe .....	39
Slika 30: Rasprostranjenost ptičje gripe .....	41
Slika 31: Način zaraze.....	41
Slika 32: Zabilježene epidemije influence H5N1 .....	41
Slika 33: Potvrđeni slučajevi ptičje gripe tipa A (H5N1) kod čovjeka.....	42
Slika 34: Mogućnost širenja gripe .....	43
Slika 35: Faze širenja gripe .....	44

## 8. POPIS TABLICA

---

Tablica 1: Slučajevi ljudske infekcije s AI virusima izuzev H5N1 (1999-2007) .....	25
Tablica 2: Potvrđeni slučajevi ptičje gripe tipa A (H5N1) kod čovjeka, podaci od 9. rujna 2006.....	42
Tablica 3: Ljudski gubici u pandemijama 20. stoljeća i procjene za sljedeću pandemiju.....	46
Tablica 4: Faze širenja gripe.....	48

## 9. SAŽETAK

---

Ptičja gripa akutna je zarazna bolest ptica koju uzrokuje virus influence tip A. U središtu interesa javnosti nalazi se visokopatogeni virus influence A podtip H5N1. Sve ptice mogu oboljeti od ptičje gripe, ali i brojni sisavci, uključujući ljude, osjetljivi su na virus. Virus influence tip A je RNA virus koji na svojoj površini ima dva različita glikoproteina, hemaglutinin i neuraminidazu, koji su nestabilni te uslijed njihovih promjena dolazi do stvaranja novih, često izrazito patogenih virusa. Prvi slučajevi ptičje gripe u čovjeka zabilježeni su 1997. U Hong Kongu, a visoka smrtnost u trenutačnoj epidemiji u jugoistočnoj Aziji je zabrinjavajuća. Virus ptičje gripe može se prenijeti na ljude kapljičnim putem s ptica ili putem intermedijarnog domaćina. U čovjeka se može prezentirati kao pneumonija, "influenza-like" bolest, infekcija gornjih dišnih putova, akutni gastroenteritis i encefalitis. Pneumonija se često komplicira sindromom respiratornog distresa. Smrtnost kompliciranih slučajeva je oko 80%. Infekcija uzrokovana virusom H5N1 liječi se oseltamivrom, a još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo.

## 10. SUMMARY

---

Avian influenza is an acute infectious disease of birds caused by influenza virus type A. In the center of public interest is a highly pathogenic influenza A virus subtype H5N1. All birds can get sick from bird flu, and many mammals, including humans, are susceptible to the virus. Influenza virus type A RNA virus that is on its surface has two distinct glycoproteins, hemagglutinin and neuraminidase, which are unstable and due to their changes in the formation of new, often highly pathogenic viruses. The first cases of bird flu in humans recorded in 1997. In Hong Kong, a high mortality rate in the current outbreak in Southeast Asia is worrisome. Avian flu can be transmitted to humans through droplets from birds or through an intermediate host. The man may be present as pneumonia, "influenza-like" illness, upper respiratory infection, acute gastroenteritis and encephalitis. Pneumonia is often complicated by respiratory distress syndrome. Mortality rate of complicated cases is about 80%. Infections caused by H5N1 virus is treated with oseltamivir, and there is still no effective vaccine.

## 11. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

### TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište J. J. Strossmayera

Poljoprivredni fakultet u Osijeku

Diplomski rad

### POTENCIJAL PTIČJE GRIPE KAO ZOONOZE

Dragoslav Živković

#### Sažetak

Ptičja gripa akutna je zarazna bolest ptica koju uzrokuje virus influence tip A. U središtu interesa javnosti nalazi se visokopatogeni virus influence A podtip H5N1. Sve ptice mogu oboljeti od ptičje gripe, ali i brojni sisavci, uključujući ljude, osjetljivi su na virus. Virus influence tip A je RNA virus koji na svojoj površini ima dva različita glikoproteina, hemaglutinin i neuraminidazu, koji su nestabilni te uslijed njihovih promjena dolazi do stvaranja novih, često izrazito patogenih virusa. Prvi slučajevi ptičje gripe u čovjeka zabilježeni su 1997. U Hong Kongu, a visoka smrtnost u trenutačnoj epidemiji u jugoistočnoj Aziji je zabrinjavajuća. Virus ptičje gripe može se prenijeti na ljude kapljičnim putem s ptica ili putem intermedijarnog domaćina. U čovjeka se može prezentirati kao pneumonija, "influenza-like" bolest, infekcija gornjih dišnih putova, akutni gastroenteritis i encefalitis. Pneumonija se često komplicira sindromom respiratornog distresa. Smrtnost kompliciranih slučajeva je oko 80%. Infekcija uzrokovana virusom H5N1 liječi se oseltamivrom, a još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo

#### Summary:

Avian influenza is an acute infectious disease of birds caused by influenza virus type A. In the center of public interest is a highly pathogenic influenza A virus subtype H5N1. All birds can get sick from bird flu, and many mammals, including humans, are susceptible to the virus. Influenza virus type A RNA virus that is on its surface has two distinct glycoproteins, hemagglutinin and neuraminidase, which are unstable and due to their changes in the formation of new, often highly pathogenic viruses. The first cases of bird flu in humans recorded in 1997. In Hong Kong, a high mortality rate in the current outbreak in Southeast Asia is worrisome. Avian flu can be transmitted to humans through droplets from birds or through an intermediate host. The man may be present as pneumonia, "influenza-like" illness, upper respiratory infection, acute gastroenteritis and encephalitis. Pneumonia is often complicated by respiratory distress syndrome. Mortality rate of complicated cases is about 80%. Infections caused by H5N1 virus is treated with oseltamivir, and there is still no effective vaccine.