

# Nove (stare) prijeteće krvlju prenosive infekcije

---

**Munjić, Dora**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:489337>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO-  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Dora Munjić**

**NOVE (STARE) PRIJETEĆE KRVLJU  
PRENOSIVE INFEKCIJE**

**Završni rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO-  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Dora Munjić**

**NOVE (STARE) PRIJETEĆE KRVLJU  
PRENOSIVE INFEKCIJE**

**Završni rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, Zagreb.

Mentor rada: doc. prim dr. sc. Irena Jukić, spec. transfuzijske medicine

Rad ima 38 listova, 4 tablice i 5 slika.

## *Zahvala*

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Ireni Jukić na prihvaćenom mentorstvu, stručnom vodstvu, svoj pruženoj pomoći i savjetima pri izradi ovog rada.*

*Također, iskreno se zahvaljujem svim svojim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšavali dosadašnje godine studiranja i uz koje sam zajedno prolazila sve uspone i padove.*

*Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji koja me je uvijek podržavala i vjerovala u mene.*

*I za kraj, najveće hvala mojim roditeljima, koji su se uvijek žrtvovali za mene i bodrili me u ostvarenju mojih ciljeva i bez kojih sve ovo što sam dosad postigla ne bi bilo moguće.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija i važnost krvlju prenosivih infekcija.....	1
1.2. Zika-infekcija.....	3
1.3. Dengue-infekcija.....	3
1.4. Chikungunya-infekcija.....	4
1.5. <i>West Nile</i> -infekcija.....	5
1.6. Krpeljni meningoencefalitis.....	6
1.7. Serološka i molekularna dijagnostika virusa.....	7
1.7.1. Serološka dijagnostika.....	7
1.7.2. Molekularna dijagnostika.....	7
1.8. Malaria.....	8
2. CILJEVI.....	9
3. MATERIJALI I METODE.....	10
3.1. Ustroj studije.....	10
3.2. Materijali.....	10
3.3. Metode.....	11
3.4. Statističke metode.....	11
4. REZULTATI.....	12
4.1. Epidemiološka slika krvlju prenosivih infekcija u svijetu.....	12
4.2. Epidemiološka slika krvlju prenosivih infekcija u RH.....	15
4.3. Odgođeni darivatelji u proteklih pet godina.....	17
5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČAK.....	28
7. SAŽETAK.....	29
8. SUMMARY.....	30
9. LITERATURA.....	31
10. ŽIVOTOPIS.....	33

# UVOD

## 1. UVOD

Transfuzijsko liječenje zbog jednostavnosti primjene krvnih pripravaka smatra se jednim od jednostavnijih postupaka liječenja, ali je u biološkom smislu, s obzirom na podrijetlo i sastav krvnih pripravaka, jedan od složenijih medicinskih zahvata, koji treba shvatiti kao transplantaciju tkiva. Sigurnost transfuzijskog liječenja temelji se na prepoznavanju rizika, a prijenos zaraze jedan je od najvećih. Uz dobro istražene uzročnike nekih bolesti, za koje su uvedena obvezna testiranja za uzorak krvi svakog darivatelja (HBV, HCV, HIV, sifilis), velika je pozornost usmjerena novim prijetecim uzročnicima koji mogu biti prenošeni krvnim pripravcima. Rad je osmišljen tako da obradi epidemiološke podatke o kretanju i učestalosti novih mogućih prijenosa krvlju prenosivih zaraznih bolesti u svijetu i RH, s naglaskom na moguće rizike za neke nove infekcije kojima je izložena populacija u RH.

### 1.1. Definicija i važnost krvlju prenosivih infekcija

Krvlju prenosive infekcije podrazumijevaju skupinu bolesti uzrokovanih različitim uzročnicima (bakterije, virusi, gljive, paraziti), a zajedničko im je obilježje prijenos krvlju. Prijenos se ostvaruje uglavnom transfuzijom, venepunkcijom, transplantacijom organa, hemodijalizom, ali može se ostvariti i vertikalno – s majke na dijete kao i ubodom insekata (1). Zarazne bolesti oduvijek su prisutne među ljudima. Iako su se neke s vremenom povukle, pojavile su se nove ili su poslije prepoznate, tzv. emergentne bolesti. Za transfuziju su vrlo važne re-emergentne bolesti (malarija, dengue), koje su se ponovno proširile u nekim područjima ili bi se lako mogle ponovno proširiti. Stoga je važno pratiti epidemiološke podatke o kretanju uzročnika tih bolesti, kao i postotak zaraženih. Glavni su razlozi nestanka zaraza medicinska i zdravstvena intervencija, kao i napredak dijagnostike, čime su potisnute neke bolesti (2). Na ponovne pojave zaraza utječu ljudske aktivnosti, promjene načina života, ekološke i klimatske promjene, globalna komunikacija, putovanja i otkriće novih zaraza. U transfuziji je dijagnostička pozornost najviše usmjerena na one uzročnike i zaraze koje mogu biti asimptomatske, kao i na kronične ili subkronične te na uzročnike koji se mogu održati u prikupljenoj krvi ili proizvedenim krvnim pripravcima i derivatima plazme. U obzir se uzima i to koliko su pojedini uzročnici odnosno bolesti u nekom području učestali (2). Osnovni je cilj transfuzijske službe prikupljanje dostatne količine dobrovoljno darovane krvi i

## UVOD

proizvodnja što sigurnijih krvnih pripravaka. Stoga je prvi korak odabir darivatelja krvi sa što manjim rizikom za mogućnost zaraze krvlju prenosivim zaraznim bolestima jer je nemoguće provesti testiranje na biljege svih uzročnika. Zakonom o krvi i krvnim pripravcima propisano je u Republici Hrvatskoj obvezno testiranje svih uzoraka krvi davatelja na biljege hepatitisa B, hepatitisa C, virusa humane imunodeficijencije (HIV) i sifilisa, a Napatkom Ministarstva zdravstva od 23. kolovoza 2018. propisano je testiranje na biljege virusa Zapadnog Nila sukladno epidemiološkim podacima i napatku Europskog ureda za zarazne bolesti (ECDC) i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (3).

Re-emergentne bolesti najčešće su virusne etiologije i prenose se različitim vektorima od kojih su mnoge zoonoze. Radi se o arbovirusima koji pripadaju u četiri porodice – *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae* i *Reoviridae*. Prenose se vektorima člankonošcima (komarci, krpelji, papatači...) na kralješnjake i najčešće se održavaju u zoonotskim ciklusima (4). Više od sto vrsta arbovirusa uzrokuju bolesti u ljudi i životinja, a infekcije u ljudi obično nastaju slučajno prilikom uboda vektora. Iznimke su dengue i chikungunya kod kojih je čovjek glavni izvor infekcije (4). Potencijalni vektori arbovirusa mogu biti oko 300 vrsta komaraca (najčešće roda *Aedes* i *Culex*) te 116 vrsta krpelja (4). Dok zaraženi vektori ne pokazuju znakove bolesti, infekcija u ljudi i životinja može se manifestirati u rasponu od subkliničke ili blage febrilne bolesti, koja spontano prolazi nakon 1–2 tjedna, do pojave visoke temperature, hemoragija, meningitisa, encefalitisa, pa čak i fatalnih ishoda (4). Najveći broj arbovirusa koji su patogeni za ljude i životinje cirkuliraju u tropskim i subtropskim područjima gdje su brojni komarci kao i drugi vektori, iako mnogi cirkuliraju i u područjima s umjerenom klimom (4). Arbovirusi predstavljaju velik teret za javno zdravstvo i lokalna gospodarstva upravo zbog sposobnosti izazivanja nepredvidivih i raširenih epidemija. Kako bi se maksimiziralo rano otkrivanje pojave arbovirusa u neendemičnim područjima, nadzor treba biti usmjeren na područja gdje je cirkulacija najvjerojatnija (5). Arbovirusi uvelike utječu na sigurnost transfuzijskog liječenja zbog njihove kratke, asimptomatske viremije u populaciji s izuzetno visokom i varijabilnom incidencijom infekcije, za razliku od hepatitisa B i C te HIV-a koji imaju relativno nisku i stabilnu incidenciju u populaciji (4). Davatelji krvi imaju relativno nižu prevalenciju viremije od opće populacije jer bolesne osobe i osobe s čak nekim blagim simptomima ne mogu darivati krv ili se privremeno odgađaju za darivanje. Nadalje, arbovirusi imaju izrazit kapacitet za prilagodbu na nove vektore i upravo im to omogućuje širenje na daljnja područja (6). Uz arboviruse, potencijalno važna infekcija za transfuziju je malarija.



### 1.2. Zika-infekcija

Zika-infekcija uzorkovana je arbovirusom (ZIKV) iz roda *Flavivirus* i porodice *Flaviviridae*. Prenosi se ubodom zaraženog komarca roda *Aedes* sa zaraženog čovjeka, uglavnom bolesnika u fazi viremije, tj. kad je virus prisutan u krvi. Može se prenijeti i zaraženom krvlju, stanicama i tkivima, kao i tijekom trudnoće, odnosno tijekom poroda. U većini slučajeva, 60–80%, infekcija je asimptomatska (7). Manji broj zaraženih ima nespecifične simptome što uključuje povišenu temperaturu, glavobolju, mialgiju i konjunktivitis (7). Upravo zbog nespecifične kliničke slike može se pogrešno dijagnosticirati kao druga zarazna bolest, posebno ona nastala drugim arbovirusima poput denge i chikungunye. Bolest traje do tjedan dana i u pravilu prolazi spontano, bez težih komplikacija i smrtnih ishoda. Međutim, znanstveno je dokazana rizičnost tijekom trudnoće zbog mogućih razvoja malformacija središnjeg živčanog sustava novorođenčadi (npr. mikrocefalija), spontanog pobačaja ili prijevremenog poroda (7). U zemljama koje su zahvaćene epidemijom zabilježena je i veća učestalost neuroloških poremećaja kao što su Guillain-Barreov sindrom, meningitis i meningoencefalitis (7). Glavne odrednice rizika izbijanja infekcija u nekoj zemlji ovise o vjerojatnosti lokalnog prijenosa virusa Zika te sposobnosti zemlje da suzbije prijenos u ranoj fazi (4). Virus koji uzrokuje zika-groznicu prvi je put je izoliran 1947. godine, a prva zabilježena epidemija među ljudima dogodila se 2007. godine u Saveznim Državama Mikronezije (5).

### 1.3. Dengue-infekcija

Dengue-groznica uzrokovana je virusom dengue (DENV), koji postoji u četiri antigenski različite vrste (DENV 1-4) koje mogu istodobno kružiti u endemskim područjima svijeta, poglavito u tropskim i suptropskim područjima Azije, Oceanije, Afrike, te Srednje i Južne Amerike (8). Prenosi se tropskim komarcima *Aedes albopictus*, tzv. tigrastim komarcima, koji su se posljednje desetljeće posve udomaćili i umnožili u Europi zbog intenzivnog međunarodnog prometa. Radi se o vrsti koja se lako adaptira na nova okruženja uključujući područja s umjerenom klimom. Uz prisutnost vektora i značajan ulaz zaraženih u Europi se dogodilo autohtono kruženje dengue-groznice (2).

Najvažniji vektor u tropskom i subtropskom dijelu svijeta jest *Aedes aegypti*. Jedini je izvor zaraze zaražen čovjek. Zbog križne antigenske sličnosti ozdravljenje od infekcije jednim tipom ne ostavlja potpunu imunost prema drugom tipu virusa (8). Klinička je slika bolesti vrućica, jaka glavobolja, bolovi u očnim jabučicama, mišićima i zglobovima, crvenilo lica i oteklina limfnih čvorova (8). U promjenama na koži prisutni su edem endotela, perivaskularni edem i infiltracija mononuklearima u malim krvnim žilama (8). Dok u nekim slučajevima infekcija prolazi klinički neprimjetno ili kao kratkotrajna blaga bolest s vrućicom, u nekim epidemijama (tropska Azija, Kuba) mogu se pojaviti teži simptomi, dengue hemoragijska vrućica (DHV) i dengue šok sindrom (DŠS) (8). U bolesnika koji boluju od DHV/DŠS povećana je propusnost krvnih žila, poremećena hemostaza te su prisutni znakovi upalne reakcije, a najčešće je to u djece mlađe od jedne godine (8). Važnost dengue jest u tome što može biti teška, smrtonosna bolest, te se stoga i dalje intenzivno prati pojavnost slučajeva u Europi. Pojava autohtone dengue u Europi potaknula je intenzivne rasprave, procjene rizika i dogovore o mjerama za sigurnost transfuzije u područjima u kojima predstavlja emergentnu ili endemsku zarazu (2). Rizik prijenosa dengue transfuzijom dobro je kontroliran postojećom transfuziološkom praksom, tj. ne uzima se krv od osoba s febrilnom bolešću i tijekom rekonvalescencije. Jedino ostaje problem tranzitornih afebrilnih viremija koje bi se moralo uzeti u obzir u epidemijskoj situaciji. Dengue-groznica najvažnija je globalno proširena emergentna arbovirusna bolest, upravo stoga što se pojavljuje u endemskim i epidemijskim ciklusima (4).

### 1.4. Chikungunya-infekcija

Chikungunya-infekcija uglavnom je samoregulirajuća tropska bolest prenošena komarcima *Aedes albopictus* i *Aedes aegypti*. Uzrokuje ju Chikungunya-virus (CHIKV) koji pripada rodu *Alfavirus* iz obitelji *Togaviridae* (4). Ime *chikungunya* dolazi od južnoafričke riječi *makonde* što znači ‘hodati savijeno’, opisujući pogrbljen izgled onih koji pate od intenzivne boli zglobova. Simptomi bolesti slični su gripi (visoka temperatura, artalgije, osip), a bolest može biti iznimno nepovoljnog tijeka ili čak smrtnog ishoda. Teži oblik infekcije poznat je po iznenadnoj visokoj temperaturi i jakoj boli u zglobovima ili ukočenosti zglobova, a kod blažeg se može javiti osip, bol u mišićima, glavobolja, mučnina i umor. Većina se ljudi oporavlja od chikungunya i postaje doživotno imuna. U transfuzijskom radu težište je na

## UVOD

odgađanju uzimanja krvi od osoba koje su boravile u područjima u kojima su zabilježeni epidemija ili autohtoni slučajevi zaraze, kao i osoba koje su imale neke od simptoma bolesti. Virus uglavnom prenose vektori u tropskim područjima, ali postoji potencijal za daljnje širenje zbog genske prilagodbe vektora *Aedes albopictus*, vrste koja živi i u područjima s umjerenom klimom (9). Upravo zbog toga ponovno pojavljivanje virusa postalo je zabrinjavajuće. Pojave svakog slučaja bilježe europski i američki uredi za kontrolu i prevenciju zaraznih bolesti (ECDC i CDC).

### 1.5. West Nile-infekcija

*West Nile*-infekcija je uzorkovana flavivirusom *West Nile*, odnosno virusom Zapadnog Nila koji je raširen u sredozemnim zemljama, na Bliskom Istoku, u Africi i jugozapadnoj Aziji. Prirodni su rezervoari virusa različite vrste divljih ptica, a prenositelji su komarci *Culex* (8).

Pojedine vrste komaraca inficiraju se ovim virusom prilikom sisanja krvi zaraženih ptica ili drugih sisavaca (npr. konja koji, poput čovjeka, predstavlja slučajnog domaćina u lancu infekcije). Važno je naglasiti kako se virus Zapadnog Nila ne prenosi s čovjeka na čovjeka, a nije moguć ni prijenos sa zaraženih ptica na čovjeka bez posrednika, odnosno ugriza komarca. Virus izborno cirkulira u ciklusu između komaraca i ptica. Virus je otkriven 1937. godine u uzorku krvi jedne Ugandanke, u regiji uz Zapadni Nil (10). Dvadeset godina poslije među starijim pacijentima u Izraelu prepoznat je isti virus kao uzročnik meningitisa (upale moždanih ovojnica) i encefalitisa (upale mozga) kod ljudi (10). Nakon toga ova se bolest proširila gotovo čitavim svijetom, uključujući Afriku, Europu, Bliski Istok, središnju Aziju te SAD. U Hrvatskoj je cirkulacija virusa Zapadnog Nila već otprije detektirana u populaciji konja, a u ljeto 2012. godine zabilježeni su slučajevi infekcije ljudi (2). Globalnoj rasprostranjenosti doprinose klimatske promjene, učestala putovanja i migracije ljudi, ali i brojni drugi neočekivani čimbenici. Bolest se aktualizirala neočekivano intenzivnom pojavom u SAD-u i Europi. Najveća je važnost za transfuzijsku medicinu u asimptomatskoj infekciji kod većine inficiranih ili u blagoj nespecifičnoj bolesti klinički neuočljivoj, a s mogućnošću da u krvi budu prisutni virusi i poslije preneseni krvnim pripravkom bolesniku (2). Virus u djece uglavnom uzrokuje laku febrilnu bolest, dok su kod odraslih simptomi nagla pojava vrućice, glavobolja, limfadenitis i osip (8). Kod imunokompromitiranih osoba virus može uzrokovati i meningoencefalitis. U SAD-u je postao najčešći uzročnik arbovirusnih

## UVOD

encefalitisa, a posebice je u starijih bolesnika smrtonosan (8). Budući da još uvijek ne postoji cjepivo za ovu infekciju, ključna je adekvatna prevencija. Jedna od najvažnijih mjera kako bi se spriječila endemizacija i eventualna epidemija ove bolesti jest sustavno suzbijanje razmnožavanja komaraca kako bi se smanjila populacija potencijalnih vektora bolesti (2). Jedan je od pokazatelja moguće prisutnosti virusa Zapadnog Nila i pojava mrtvih ptica na određenom području, što bi svakako trebalo prijaviti nadležnim službama (11).

### 1.6. Krpeljni meningoencefalitis

Krpeljni meningoencefalitis virusna je bolest središnjeg živčanog sustava, antropozoonoza uzrokovana virusom krpeljnog meningoencefalitisa (4). To je RNA-virus koji pripada porodici *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*. Rezervoari virusa mali su glodavci, ptice i velike divlje životinje, a prenose ga krpelji (*Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus*) (4). *Ixodes ricinus* vektor je virusa u zapadnoj i srednjoj Europi, a *Ixodes persulcatus* u europskom dijelu Rusije i na Dalekom istoku.

Važan mehanizam održavanja virusa jest transstadijalni i transovarijalni prijenos u krpeljima (8). Čovjek se može zaraziti ubodom krpelja ili konzumacijom mlijeka i mliječnih proizvoda zaraženih životinja. Inkubacija je bolesti od 7 do 14 dana. Prvi simptomi obično su visoka temperatura, glavobolja, anoreksija, mučnina, povraćanje, preosjetljivost na podražaje i fotofobija. Zatim slijede promjene svijesti, poremećaji vida te različiti neurološki poremećaji (pareza, paraliza, konvulzije, koma) (4,8). Kod ove bolesti smrtnost iznosi oko 20%, a kod većine preživjelih očituju se neurološke posljedice (mlohava paraliza ramenog pojasa i ruku, epilepsija) (8). U transfuzijskoj medicini važan je podatak o ugrizu krpelja pri pregledu davatelja jer potencijalni davatelj može biti u asimptomatskoj inkubacijskoj fazi. Većina krpelja nije zarazna, ali neki na čovjeka osim meningoencefalitisa mogu prenijeti i Lajmsku bolest ili boreliozu koju uzrokuje bakterija *Borrelia burgdorferi*.

## **1.7. Serološka i molekularna dijagnostika virusa**

### **1.7.1. Serološka dijagnostika**

Zbog kratkotrajne i niske viremije u ljudi (za većinu arbovirusnih infekcija predstavljaju slučajne krajnje domaćine) dijagnostika arbovirusa uglavnom se provodi serološkim postupcima (4). Rutinski se najčešće koriste imunoenzimni test (ELISA) i indirektni imunofluorescentni test (IFA) kojima je moguće odrediti pojedine klase protutijela (IgM, IgG, IgA) (4). Svaki pozitivni rezultat potrebno je potvrditi neutralizacijskim testovima (VNT – virus neutralizacijski test i PRNT – neutralizacijski test redukcije plakova) zbog mogućih križnih reakcija. Nadalje, koristi se i test inhibicije hemaglutinacije, koji se temelji na sposobnosti virusa da aglutiniraju ljudske eritrocite, tj. u prisutnosti specifičnih protutijela dolazi do inhibicije hemaglutinacije (4). Imunoblot-testovi (Western blot) koriste se za razlikovanje protutijela na različite virusne antigene, a prednost im je veća specifičnost. Kod većine arbovirusnih infekcija IgM-protutijela pojavljuju se 3–8 dana od početka bolesti i prisutna su sljedećih 30–90 dana (4). Četverostruki porast titra-protutijela pokazatelj je nedavne infekcije. Neutralizacijska protutijela specifična su za serotip i perzistiraju u serumu nakon preboljele infekcije, ponekad i doživotno. Kao dodatni test za određivanje akutne infekcije koristi se i određivanje aviditeta IgG-protutijela (4). Nakon rezultata pri tumačenju nalaza treba uzeti u obzir i druge podatke (cijepjenje, putovanje u endemska područja), uz moguće križne reakcije.

### **1.7.2. Molekularna dijagnostika**

Budući da diferencijalnu dijagnostiku u serološkim testovima dodatno otežavaju križne reakcije, točnu identifikaciju uzročnika omogućavaju molekularni testovi. Arbovirusi se mogu dokazati direktnom dijagnostikom koja se temelji na detekciji virusne RNA u kliničkim uzorcima akutno oboljelih osoba. Virus dengue može se dokazivati u krvi i urinu, virus krpeljnog meningoencefalitisa u likvoru, virus Zapadnog Nila u likvoru, krvi ili urinu, a virus Zika u krvi (serumu), urinu, sjemenu, slini, likvoru i tkivu mozga (4). Najprije se izdvaja RNA iz uzorka pa se umnaža i traži konzervirani dio genoma virusa metodom reverzne transkripcije lančanom reakcijom polimeraze (RT-PCR) (4). Iako je metoda osjetljiva i specifična, uspjeh detekcije ovisi o viremiji i koncentraciji virusa u trenutku uzorkovanja (4).

## UVOD

Suvremena molekularna dijagnostika ima uvelike povećanu osjetljivost te je njezinim korištenjem moguće detektirati vrlo malen broj kopija virusa.

### 1.8. Malarija

Malarija je zarazna bolest čiji je uzročnik parazit Plasmodium (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*), a na čovjeka se prenosi ubodom ženke zaraženog komarca iz roda *Anopheles* (12).

Parazit se razmnožava u jetri i crvenim krvnim stanicama zaražene osobe (12). *P. falciparum* uzrokuje najteži oblik malarije, s najvećom smrtnošću. Cerebralna malarija najteži je oblik bolesti u kojoj dolazi do začepljenja malih krvnih žila u bolesnikovu mozgu, no teške su komplikacije i zatajenje bubrega i pluća. *P. vivax* i *P. ovale* uzrokuju obično blaže kliničke simptome, premda *P. vivax* može uzrokovati smrt (8). *P. malariae* može uzrokovati nefrotički sindrom u djece u endemskim krajevima. *P. knowlesi* uzročnik je malarije u makaki-majmuna, ali u novije vrijeme opisan je kao važan uzročnik u ljudi (8). Malarija se ponovno pojavila u zemljama gdje je bila iskorijenjena, stoga postoji opasnost od reintrodukcije zbog uvezenih slučajeva. U transfuzijskom radu pozornost valja posvetiti potencijalnim darivateljima koji su boravili u malaričnim područjima. Ako prema anamnestičkim podacima nisu imali nikakve simptome tijekom boravka niti nakon povratka iz malaričnih područja, nužno je uzeti uzorak i testirati ga na uzročnike malarije. Zlatni je standard u testiranju analiza guste kapi jer se plazmodij nalazi u eritrocitima, ali i serološki test u dokazivanju protutijela. Odgoda darivanja krvi mora biti do dokazano negativnog serološkog testa (2).

## CILJEVI

### 2. CILJEVI

#### **Ciljevi ovog istraživanja bili su:**

- Utvrditi učestalost pojavnosti novih prijetećih krvlju prenosivih zaraznih bolesti u svijetu i u Republici Hrvatskoj.
- Sukladno epidemiološkim podacima procijeniti rizike za prijenos infekcija putem krvnih pripravaka.
- Na temelju dosadašnjih rezultata testiranja uzoraka krvi darivatelja utvrditi jesu li potrebne nove mjere selekcije darivatelja.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Provedeno istraživanje ustrojeno je po načelu opservacijske *cross-sectional* studije, odnosno kao tipična metoda istraživanja presjeka ili prevalencije (13).

#### 3.2. Materijali

Sukladno dostupnim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Europskog i američkog ureda za kontrolu i prevenciju zaraznih bolesti (ECDC, CDC) te Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) izrađen je pregled epidemiološkog kretanja novih krvlju prenosivih zaraznih bolesti u svijetu i u RH u posljednjih pet godina. Zakonski obavezna testiranja koja provodi transfuzijska služba u Hrvatskoj za svaki uzorak davatelja krvi jesu biljezi za hepatitis B (HBsAG), hepatitis C (HCV Combo), HIV (anti-HIV1/2) i sifilis (anti-TP) u serološkom testiranju, HCV RNA, HBV DNA i HIV RNA  $\frac{1}{2}$  na molekularnoj razini (Multiplex ID NAT testovi). Uz ove obvezne testove, zakonom propisane testove, nekim su darivateljima rađena testiranja za nove uzročnike, koja se ne provode tijekom cijele godine. Tako je od 2015. godine uvedeno testiranje uzoraka krvi davatelja na malariju za one osobe koje su bile u endemičnim krajevima. Od 2018. godine tijekom ljetne sezone uvedeno je ID NAT-testiranje za otkrivanje zaraze virusom Zapadnog Nila. Prema podacima iz informatičkog programa e-Delphin analizirani su podaci o odgođenim darivateljima zbog boravka u nekom rizičnom području u posljednjih pet godina. Prema postojećim epidemiološkim podacima procijenjeni su rizici za neke nove prijeteće infekcije, tj. jesu li potrebna dodatna testiranja darivatelja na uzročnike re-emergentnih bolesti.

Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Osijeku odobrilo je provođenje istraživanja. Informatička služba Hrvatskog Zavoda za Transfuzijsku Medicinu odobrila je pristup podacima koji su korišteni za grafičke prikaze rezultata.



### **3.3. Metode**

Za ovo presječno istraživanje korišteni su podaci iz nacionalnog informacijskog sustava za transfuzijsku medicinu (e-Delphin) u kojem je provedeno pretraživanje već upisanih podataka za sve darivatelje koji su proteklih pet godina odgođeni zbog boravka u nekom području s povećanim rizikom za nove (reemergentne) krvlju prenosive infekcije. Iz analize podataka epidemiološke službe procijenjeni su rizici za transfuzijsko liječenje s obzirom na nove infekcije, odnosno mogućnost smanjenja tih rizika.

### **3.4. Statističke metode**

Koristile su se metode deskriptivne statistike za opis stanja. Već postojeći epidemiološki podaci korišteni su za prikaz apsolutnih vrijednosti, incidencije, prevalencije i relativnog rizika.

## REZULTATI

### 4. REZULTATI

#### 4.1. Epidemiološka slika krvlju prenosivih infekcija u svijetu

##### **Zika-infekcija**

Svjetska zdravstvena organizacija infekciju je proglasila javnozdravstvenim događajem međunarodne važnosti upravo zbog potencijalnog rizika za zdravlje ljudi ne samo u područjima s aktivnim prijenosom virusa Zika, već i u drugim dijelovima svijeta. Virus koji uzrokuje zika-groznicu prvi je put je izoliran 1947. godine, a prva zabilježena epidemija među ljudima dogodila se 2007. godine u Saveznim Državama Mikronezije (14). Od siječnja 2016. godine bolest je prijavljena na više lokacija u SAD-u te u Africi, Aziji i Pacifiku. Zbog epidemije koja je počela u Brazilu 2015. godine, Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je Međunarodno javno zdravstveno izvanredno stanje u veljači 2016. godine. U Brazilu je 2016. godine dokazan i prijenos infekcije virusom Zika tijekom transfuzije krvi (14). Južna Amerika i neke zemlje središnje Afrike dominantno su ugrožene mogućnošću prijenosa zaraze te su dani napuci svim transfuzijskim centrima za odgađanje potencijalnih darivatelja na 28 dana nakon povratka iz ovih zemalja. Najugroženija područja za infekciju Zika virusom u svijetu su Brazil, Bolivija, Venezuela, te Nigerija, Angola i Etiopija.

Samo importirane infekcije uzrokovane virusom Zika bilježe se na području Europe (4). Tako su krajem 2016. godine zabilježena 3 slučaja zaraze virusom Zika nakon povratka danskih i norveških turista s Tajlanda. Od 274 prijavljena slučaja u 2017. godini, jedan je prijenos bio seksualnim putem, dva vertikalnim, a svi ostali zabilježeni su kod turista koji su boravili u endemičnim krajevima. U zemljama Europske unije nije bilo autohtonih zaraza, niti je ijedan slučaj prenesen transfuzijom krvi (15).

##### **Dengue-infekcija**

U posljednjih pet desetljeća incidencija dengue uvećana je trideset puta i računa se da u svijetu godišnje oboli oko 50 milijuna ljudi (4). Najveća rasprostranjenost infekcije očituje se u Južnoj Americi, Africi i jugoistočnoj Aziji.

## REZULTATI

Velika epidemija uvjetovana virusom Dengue zabilježena je 2018. godine u francuskoj regiji Réunion. Prijavljeno je više od 6 700 slučajeva zaraze, a vrhunac je bio tijekom travnja i svibnja. Od početka 2019. do lipnja prijavljeno je više od 15 000 potvrđenih autohtonih slučajeva dengue, a devet od njih završilo je smrtnim ishodom. Infekcija virusom Dengue identificirana je kao neposredni uzrok smrti kod petorice umrlih (16). Prva autohtona infekcija u Europi je dokazana 2010. godine kod jednog njemačkog turista koji je boravio na godišnjem odmoru na Korčuli, gdje su poslije dokazana još dva slučaja dengue-infekcije (17).

### **Chikungunya infekcija**

Bolest je endemska u Africi, jugoistočnoj Aziji i Indiji, dok je u Europi dosad rijetka (2). CHIKV u Africi održava se u silvatičkom ciklusu između divljih primata i šumskih komaraca, dok se prijenos u Aziji odvija u urbanom ciklusu koji uključuje ljude i komarce (4). Prema izvješću Ureda za kontrolu i praćenje zaraznih bolesti (CDC), prije petnaestak godina prijavljeni su i sporadični slučajevi zaraženih osoba u Europi (prvi slučaj u sjeveroistočnoj Italiji), Sjevernoj i Južnoj Americi, a svi zaraženi inficirani su tijekom boravka izvan svojih zemalja. Od 2014. godine u SAD-u broj zaraženih osoba uvelike je porastao, sa 65 na 2 000 u godini. Tih godina bilježe se tisuće zaraženih na Karibima, u Portoriku te na Djevičanskim Otocima, a CDC uvodi obvezu prijavljivanja od 2015. godine.

Prvi slučaj potvrđenog prijenosa virusa u transfuzijskom liječenju u Europi dokazan je u 2007. godini u pokrajini Emilia Romagna gdje je dokazana infekcija kod primateljice krvnog pripravka i naknadno kod darivatelja.

### **Virus Zapadnog Nila**

Od otkrića virusa kod bolesnice u području Zapadnog Nila 1937. godine, širenje se nakon dvadeset godina detektira u skupini starijih bolesnika u Izraelu, a uskoro po cijelom svijetu, uključujući Afriku, Europu, Bliski istok, središnju Aziju te SAD. Globalnoj rasprostranjenosti doprinose klimatske promjene, učestala putovanja i migracije ljudi, ali i brojni drugi neočekivani čimbenici. Tako se smatra da je tigrasti komarac (*Aedes albopictus*) u talijansku luku uvezen sa starim automobilskim gumama iz Azije (2). Bolest se aktualizirala neočekivano intenzivnom pojavom u SAD-u i Europi, stoga američki Centar za prijavu i

## REZULTATI

prevenciju zaraznih bolesti (CDC) još 1999. godine uvodi obvezu prijavljivanja slučajeva zaraze i u toj godini imaju prijavljena 24 slučaja. Prema godišnjem izvješću CDC-a 2018. godine prijavljeno je ukupno 2 647 slučajeva zaraze, među kojima su 372 osobe pristupile darivanju krvi te otkrivene tijekom testiranja uzoraka darovane krvi. Kod 167 osoba virus je izazvao neuroinvazivne komplikacije sa smrtnim ishodom. Prema ECDC Izvješću o prijavljenim slučajevima infekcije u Europi, od 2011. do 2017. najveća zastupljenost virusa bila je u Turskoj, dok se 2019. virus počeo širiti na Grčku, Mađarsku, Rumunjsku i Ukrajinu.

ECDC daje redovito tjedno izvješće o broju otkrivenih infekcija u svim zemljama Europe. Tako je do kraja kolovoza registrirano 56 osoba u zemljama Europske unije: u Grčkoj 30, u Italiji 11, u Rumunjskoj 6, Mađarskoj 4, Cipru 3 i Bugarskoj 2. Iz susjednih europskih zemalja prijavljen je jedan slučaj u Sjevernoj Makedoniji.

Kako se virus brzo proširio krajem kolovoza, došlo je do prijave novih slučajeva infekcija. Prema ECDC-ovom Izvješću o prijavljenim slučajevima, u zemljama Europske unije i susjednim zemljama taj je broj povećan na ukupno 241. U zemljama članicama prijavljena je infekcija kod 226 osoba (Grčka 156, Rumunjska 25, Cipar 14, Italija 14, Mađarska 11, Bugarska 4, Austrija 1 i Francuska 1). U susjednim europskim zemljama prijavljeno je 15 slučajeva: 7 u Turskoj, 7 u Srbiji i 1 u Sjevernoj Makedoniji.

### **Krpeljni meningoencefalitis**

Krpeljni meningoencefalitis relativno je velik javnozdravstveni problem u središnjoj i sjevernoj Europi. U 2017. godini prijavljeno je ECDC-u 3 079 slučajeva krpeljnog encefalitisa iz zemalja članica Europske unije s uočljivim sezonskim kretanjem. Tako je prijavljeno otprilike više od 50% slučajeva tijekom srpnja i kolovoza. Najveći broj prijava 2017. godine bio je iz Češke (687), Njemačke (485) i Litve (474) te je prosječno 0,5 slučajeva na 100 000 stanovnika. Broj zemalja koje redovito prijavljuju slučajeve zaraze porastao je s 19 na 25 u europskim zemljama.

Europski ured za kontrolu i prevenciju bolesti redovito izvješćuje i o raširenosti prijenosnika (*Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus*) na europskom kontinentu skrećući pozornost javnosti na potrebu poduzimanja mogućih preventivnih mjera. U srpnju 2019., rasprostranjenost krpelja

## REZULTATI

*Ixodes ricinus* prilično je značajna. Obuhvaća gotovo sve države Zapadne i Srednje Europe, kao i države na Balkanskom poluotoku. Krpelj *Ixodes persulcatus* rjeđe je raširen, obuhvaća države na sjeveru Europe.

### Malarija

Prema izvješću SZO-a u 2017. godini bilo je 219 milijuna oboljelih od malarije u svijetu. Umrlo je 435 000, a među njima 61% djece. U najveći rizik prijenosa zaraze spadaju afričke zemlje, no nešto blaži rizik očituje se u Južnoj Americi, Kini i Indoneziji. U Indiji je malarija umjereno rasprostranjena, ali rizik od zaraze mogao bi ubrzo postati visok.

U Europi je tijekom 2017. godine prijavljen 8 401 slučaj malarije, od kojeg je 8 393 potvrđeno. Uglavnom su to importirani slučajevi (99.8%) vezani uz putovanja. 21 slučaj prijavljen je kao stečen u EU, i to 7 u Grčkoj, 7 u Italiji, 3 u Velikoj Britaniji, 2 u Francuskoj i po jedan u Njemačkoj i Španjolskoj. Prijave su također uglavnom sezonske, i to nakon ljetnih praznika koja uključuju putovanja u zemlje u kojima je povećan rizik zaraze. Gotovo su dvostruko češće zaraženi muškarci od žena (1,9 : 1).

### 4.2. Epidemiološka slika krvlju prenosivih infekcija u RH

Republika Hrvatska svojim zemljopisnim položajem koji uvjetuje umjerenu klimu, a isto tako otvorenosću, turističkom orijentacijom i sve većim putovanjima domicilnog stanovništva izložena je svim navedenim prijetećim opasnostima od novih zaraznim bolesti. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) dobro organiziranom mrežom prati pojavnosti i upozorava na sve prijeteće opasnosti kojima smo izloženi, a sve relevantne službe dužne su prijaviti pojavu bilo koje zarazne bolesti, pa tako i novih krvlju prenosivih.

HZJZ potiče i u suradnji s ostalim institucijama provodi sve mjere s obzirom na nadzor nad zaraznim bolestima, od provedbe nacionalnog programa obveznih cijepljenja, DDD-mjera, skrbi za sigurnost vode, hrane, preventivni i protuepidemijski rad epidemiološke službe i kvalitetan sustav prijavljivanja i praćenja zaraznih bolesti. Od pristupanja Hrvatske Europskoj uniji Hrvatska je uključena i u europske sustave nadzora nad zaraznim bolestima te u globalni sustav Svjetske zdravstvene organizacije odnosno Ujedinjenih naroda. Podaci o oboljelima od zaraznih bolesti svake godine prosljeđuju se u TESSy (Europski sustav

## REZULTATI

praćenja zaraznih bolesti) i time postaju dio godišnjeg izvješća o kretanju zaraznih bolesti (Annual Epidemiological Report) koje svake godine objavljuje ECDC (European Center for Disease Control and Prevention).

### **Zika-infekcija**

U Hrvatskoj je prijavljen prvi slučaj importirane infekcije virusom Zika 2016. godine. Drugi slučaj prijavljen je 2017. godine kada se također radilo o importiranom slučaju.

### **Dengue-infekcija**

Autohtoni virus Dengue otkriven je kod jednog njemačkog turista 2010. godine koji je boravio u Dubrovniku i na Korčuli. U uzorcima krvi još dvoje hrvatskih građana potvrđen je pozitivan nalaz virusa Dengue te godine. U 2017. godini nisu zabilježeni čak ni importirani slučajevi dengue-groznice.

### **Chikungunya**

2016. godine zabilježen je prvi slučaj zaraze virusom Chikungunya. Radilo su o importiranoj zarazi kod putnice koja je boravila i zarazila se na Kostarici. Slučaj se smatra prvim importiranim slučajem u Hrvatsku. Tijekom 2017. godine nije zabilježen nijedan slučaj infekcije virusom Chikungunya u Hrvatskoj.

### **Virus Zapadnog Nila**

Prvi slučaj oboljenja od groznice uzrokovane virusom Zapadnog Nila u Hrvatskoj zabilježen je tijekom kolovoza 2012. godine. Sljedeće, 2013. godine broj zaraženih i potvrđenih slučajeva oboljenja testom neutralizacije iznosio je 20. Oboljeli su tijekom srpnja, kolovoza, rujna i listopada. Godine 2014. zabilježen je jedan slučaj groznice Zapadnog Nila, 2015. godine prijavljen je također jedan oboljeli slučaj, a 2016. godine dva slučajeva oboljenja. 2017. godine oboljelo je osam osoba.

### **Malarija**

Posljednji autohtoni slučaj malarije bio je 1954. godine, a Hrvatska je službeno eradicala malariju 1964. Otada se bilježe samo importirani slučajevi, zabilježeni kod povratnika ili putnika iz endemičnih područja. U 2017. godini zabilježeno je 10 importiranih slučajeva, 5 s

## REZULTATI

područja Grada Zagreba, 3 iz Osječko-baranjske županije i po jedan oboljeli iz Zadarske i Šibensko-kninske županije.

### **Krpeljni meningoencefalitis**

Posljednjih 10 godina broj je oboljelih oscilirao. Tako je 2008. zabilježeno 20, sljedeće godine 44, pa 36 osoba, a od 2014. taj broj opada. Tako je u 2016. zabilježeno svega šest bolesnika, a 2017. godine 10 oboljelih. Boreliozna je češća od krpeljnog meningoencefalitisa. Tako je 2017. godine prijavljeno 429 oboljelih, što je manje od gotovo 700 prijavljenih 2013., ali i zamjetno više u odnosu na 200 prijavljenih 2005. godine.

### **4.3. Odgođeni darivatelji u proteklih pet godina**

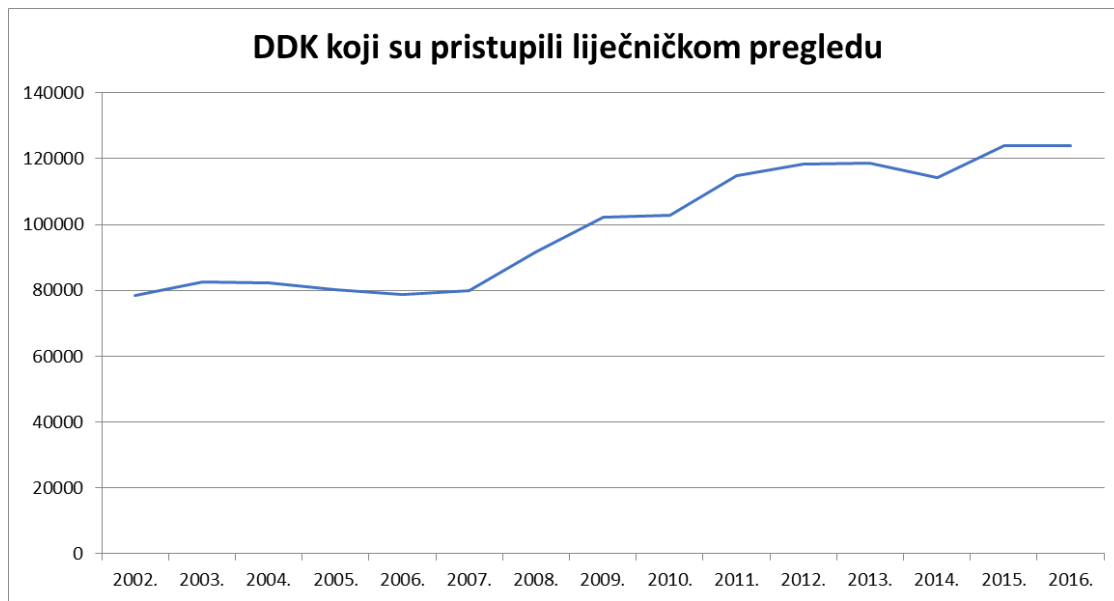
Transfuzijska služba kao dio javnozdravstvenog sustava ima imperativ proizvoditi što sigurniji krvni pripravak za bolesnika kojem treba transfuzijsko liječenje. Sama nužda ovakva liječenja u većini situacija sugerira kako je riječ o teže bolesnim ljudima čiji će se organizam teže moći boriti s bilo kojom, pa i najmanjom količinom unesenih uzročnika krvlju prenosivih zaraznih bolesti. Stoga je od presudne važnosti pokušati maksimalno izbjeći svaki potencijalni rizik za sigurnost krvnog pripravka.

Ne postoji apsolutna sigurnost ni stopostotna mogućnost eliminacije rizika. Sve započinje razgovorom s darivateljima, uzimanjem detaljne anamneze iz koje se može zaključiti podobnost osobe za darivanje krvi, koji čin ne smije naškoditi zdravlju samog darivatelja, a isto tako posredno ni primatelju krvnog pripravka. U tom postupku događaju se mogućnosti privremenog ili trajnog odbijanja od darivanja krvi osoba koje pristupe. Kako se prepoznaju novi rizici, tako su i kriteriji za odabir stroži.

U ovom radu prikazano je razdoblje od pet godina i analizirani su razlozi trajnog odbijanja ili privremenog odgađanja darivanja krvi s naglaskom na nove prijeteće krvlju prenosive zarazne bolesti.

Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu godišnje prikupi oko 100 000 doza krvi, a činu darivanja pristupi oko 120 000 potencijalnih darivatelja. Ukupan broj prikupljenih doza povećao se s ranijih oko 80 000 doza nakon provedene reorganizacije transfuzijske službe, što se može vidjeti na Slici 1.

## REZULTATI

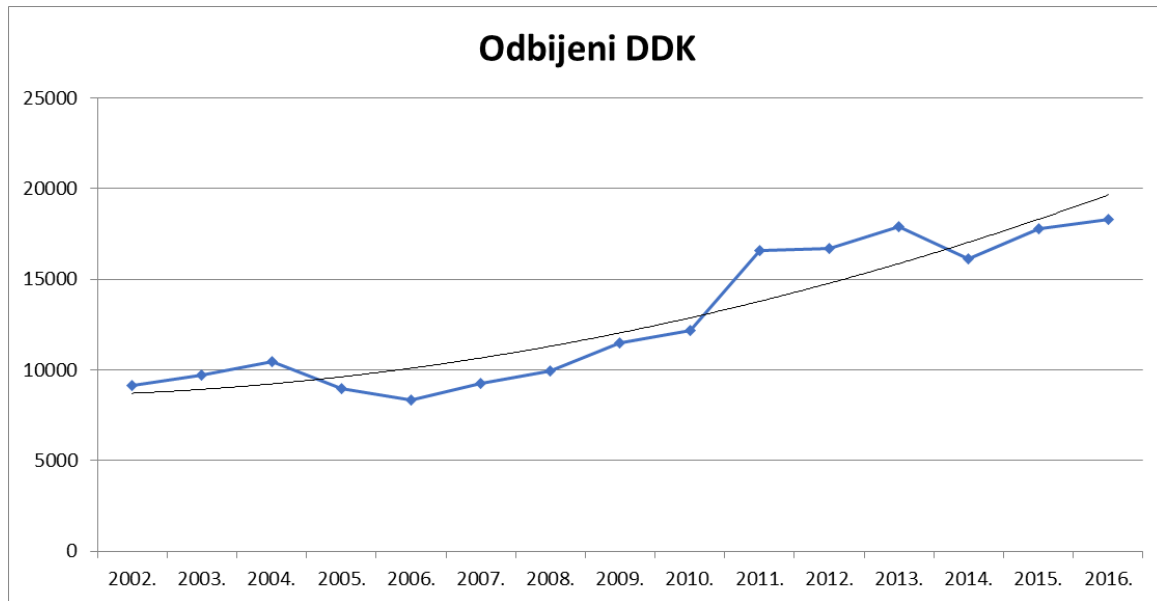


Slika 1. Ukupan broj potencijalnih darivatelja krvi

Nakon upisa darivatelji pristupaju orijentacijskom određivanju hemoglobina na kojem najveći postotak osoba bude odgođen/odbijen. Zatim slijedi liječnički pregled na kojem uz ispunjavanje upitnika i mjerenje krvnog tlaka liječnik postavlja i neka dodatna pitanja za koja smatra da su potrebna. Odluka o podobnosti za darivanje krvi slijedi nakon procjene liječnika kako taj čin ne bi mogao štetiti zdravlju darivatelja, ali jednako tako važno je i sukladno odgovorima na standardizirani upitnik i dodatno postavljena pitanja procijeniti bi li darovana krv mogla dovesti u veći rizik samog primatelja. Na ovom dijelu relativno velik broj potencijalnih darivatelja biva privremeno ili trajno odbijen, što je vidljivo na Slici 2.



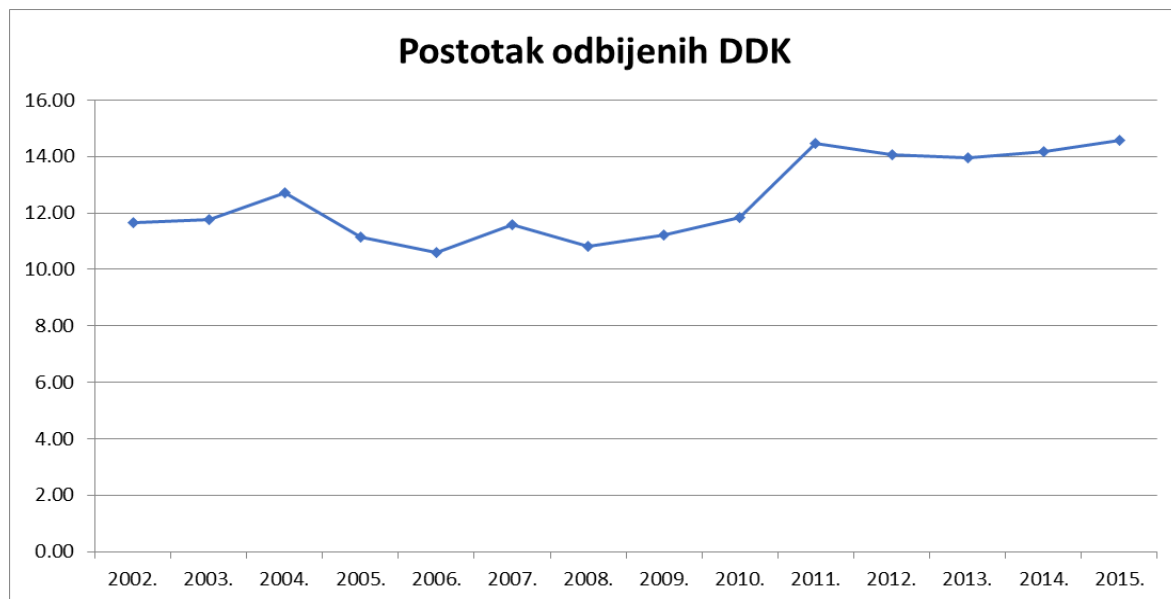
## REZULTATI



Slika 2. Broj odbijenih davatelja krvi kroz godine

Na Slici 3. prikazan je postotak odbijenih potencijalnih darivatelja krvi tijekom istog vremenskog perioda. Vidljivo je povećanje tog postotka, što je razumljivo s obzirom na sve strože zahtjeve koji se postavljaju u kriterijima odabira kako bi se smanjili rizici vezani uz bolesti i potencijalne zaraze za koje nisu uvedena laboratorijska testiranja. Rizici postoje i za prijenos zaraze čiji se biljezi redovito testiraju jer darivatelj može biti u tzv. prozor (engl. *window*) razdoblju rane infekcije kada je infekcija serološkim i molekularnim testiranjem neuhvatljiva.

## REZULTATI



Slika 3. Postotak odbijenih davatelja u odnosu na broj koji je pristupio darivanju krvi

U Tablici 1. prikazani su apsolutni brojevi privremeno odbijenih odnosno odgođenih darivatelja za razdoblje od pet godina podijeljenih prema spolu. Zastupljenost žena među darivateljima u Hrvatskoj uvelike je manja nego muškaraca (oko 18%). Od ukupnog broja muškaraca koji pristupe darivanju krvi bude odbijeno oko 10%, dok je za žene taj postotak uvelike veći (oko 30%).

Tablica 1. Apsolutni broj odbijenih darivatelja

Godina	M	Ž	Ukupno
2012.	1394	542	1936
2013.	1793	675	2468
2014.	1994	763	2757
2015.	2064	866	2930
2016.	2334	914	3248
Ukupno	9579	3760	13339

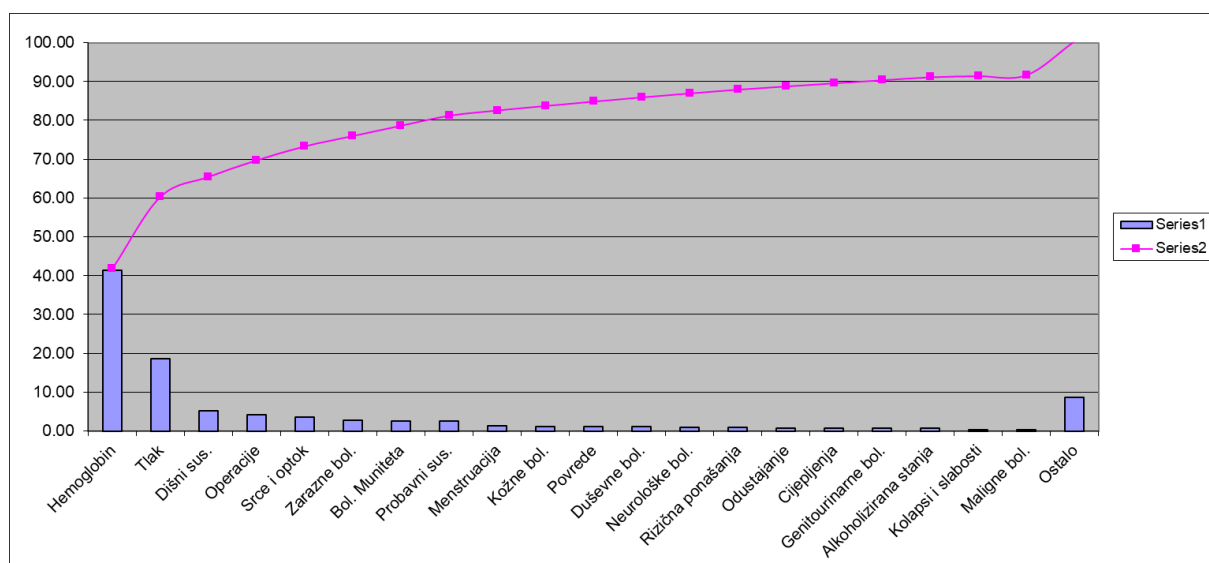
## REZULTATI

Trajno odbijeni potencijalni darivatelji krvi prikazani su apsolutnim brojevima u Tablici 2. Te osobe ne smiju darivati krv zbog svog narušenog zdravstvenog stanja koje bi se ugrozilo darivanjem ili zbog prepoznatog razloga koji bi mogao dodatno ugroziti potencijalne primatelje krvnih pripravaka priređenih iz doze krvi tog darivatelja.

Tablica 2. Apsolutni broj trajno odbijenih darivatelja

Godina	M	Ž	Ukupno
2012.	9	7	16
2013.	15	4	19
2014.	26	6	32
2015.	21	9	30
2016.	20	3	23
Ukupno	91	29	120

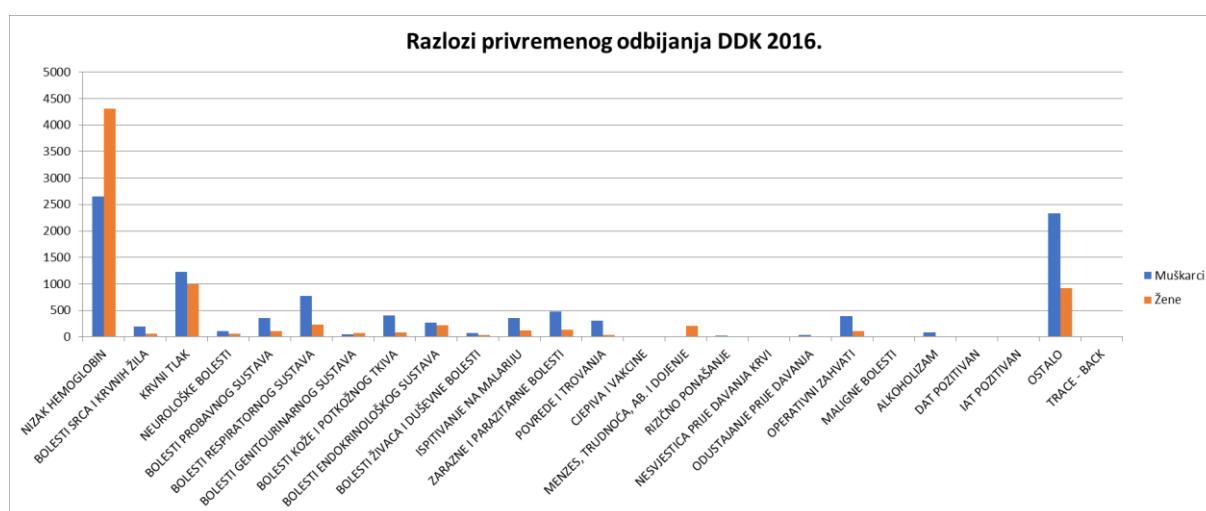
Analiza razloga odgađanja ili odbijanja potencijalnih darivatelja krvi tijekom promatranih pet godina ukazuje na to kako je najčešći razlog privremenog odbijanja nizak hemoglobin (preko 40%), slijedi prenizak ili previsok krvni tlak (18%), a zatim ostali razlozi, pa tek iza toga bolesti pojedinih sustava (Slika 4).



Slika 4. Zastupljenost pojedinih razloga za privremeno odbijanje darivatelja

## REZULTATI

Na Slici 5. vidljiva je i razdioba po spolu unutar pojedinih razloga odbijanja na razini 2016. godine. Također je vidljivo kako su „ostali razlozi“ u značajnom porastu. Taj razlog uključuje u najvećoj mjeri putovanja i boravke u područjima koja su od strane epidemioloških službi označena za određeni period kao boravak koji osobu dodatno izlaže riziku za neku od krvlju prenosivih zaraznih bolesti. Liječnik na pregledu svakako mora pitati darivatelja podatak o putovanjima, lokacijama te simptomima za nove prijeteće zarazne bolesti vodeći se napucima epidemiološke službe i kartama koje ECDC svaki tjedan obnavlja sukladno prijavama iz pojedinih zemalja.



Slika 5. Prikaz razloga privremenog odbijanja uz raspodjelu prema spolu

Tijekom ljetnih mjeseci više je odbijenih darivatelja zbog turističkih putovanja i izlaganja mogućim zarazama. Potencijalni darivatelji uglavnom su bez simptoma kada pristupaju darivanju, ali se unatoč tomu odgađaju na minimalno 28 dana kako bi bili sigurniji da se izbjeglo uzimanje krvi tijekom moguće inkubacije infekcije.

Zbog prepoznatih razloga i sve većeg broja ljudi koji putuju u endemična područja u kojima postoje autohtone zaraze malarije, 15. rujna 2015. godine transfuzijska služba uvela je i testiranje uzoraka krvi na dokazivanje antitijela na malariju. Testiranje se za cijelu Hrvatsku provodi u HZTM-u. Iz Tablice 3. vidi se porast broja uzoraka iz godine u godinu, od 181 uzorka 2015. godine broj je porastao na 1 391 do rujna 2019. Jedan je od razloga ovog povećanja i obvezno testiranje uzoraka krvi maturanata darivatelja koji su boravili na naturalnom putovanju u Grčkoj, zemlji u kojoj su zabilježeni autohtoni slučajevi malarije.

## REZULTATI

Ukupno su od uvođenja testiranja (od 15. rujna 2015. godine) do 28. kolovoza testirana 4 454 uzorka, od kojih je 50 bilo inicijalno reaktivno, a 18 uzoraka ponovljeno reaktivno u testiranju. Rezultati do sada provedenih testiranja prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Rezultati testiranja uzoraka krvi darivatelja na malariju

Malarija RH	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.
<b>Broj uzoraka krvi DDK</b>	<b>181</b> (od 15. 9.)	<b>641</b>	<b>944</b>	<b>1297</b>	<b>1391</b> (do 28. 8.)
<b>Broj inicijalno reaktivnih (%)</b>	<b>12 (6,6)</b>	<b>24 (3,7)</b>	<b>4 (0,4)</b>	<b>2 (0,15)</b>	<b>8 (0,57)</b>
<b>Broj opetovano reaktivnih (%) – šifra MAL</b>	<b>5 (2,8)</b>	<b>6 (0,9)</b>	<b>1 (0,1) – kontrola iz 2016.</b>	<b>1 (0,08)</b>	<b>5 (0,36)</b>

Od 23. kolovoza 2018. godine odlukom Ministarstva zdravstva uvedeno je molekularno (ID WNV NAT) testiranje na WNV RNA uzoraka krvi darivatelja, i to parcijalno prema županijama u kojima su otkrivene infekcije virusom Zapadnog Nila.

Testiranje je započelo 29. kolovoza i provodilo se do 30. studenog 2018., a rezultati su prikazani u Tablici 4. Ukupno su testirana 32 742 uzorka krvi darivatelja i otkriveno je troje s pozitivnim rezultatom. Dvoje u dobi od 50 i 53 godine starosti razvili su blage simptome nakon darivanja krvi, što ukazuje na period inkubacije infekcije kod njih, a treći (20 godina starosti) prošao je potpuno bez ikakvih simptoma infekcije. U istom razdoblju testirani su i uzorci krvi donora organa, tkiva i matičnih stanica te su svi bili negativni.

## REZULTATI

Tablica 4. Rezultati testiranja uzoraka krvi darivatelja na WNV RNA

Transfuzijski centar	Broj uzoraka krvi	NAT WNV pozitivan
HZTM	22 826	2
OSIJEK	7 569	1
RIJEKA	251	-
SPLIT	175	-
VARAŽDIN	1 729	-
ZADAR	192	-
DUBROVNIK	-	-
Ukupno	32 742	3 (0,9/10 000)

Za 2019. godinu Odlukom Ministarstva zdravstva, a sukladno preporuci Hrvatskoj zavoda za javno zdravstvo testiranje uzoraka krvi davatelja na virus Zapadnog Nila (WNV RNA) uvedeno je od 15. svibnja i trajat će do kraja studenog. Testiraju se uzorci krvi svih darivatelja iz cijele Hrvatske u HZTM-u, a uzorci se transportiraju zajedno s uzorcima za testiranje ID NAT za hepatitis B, hepatitis C i HIV1/2. Rezultati testiranja svim se proizvođačima krvnih pripravaka dostavljaju putem zajedničkog nacionalnog informacijskog programa – e-Delphyna.

### 5. RASPRAVA

Zarazne su bolesti tijekom povijesti u središtu zanimanja svih civilizacija jer su često bile vrlo pogubne za mnogo stanovništva. Napretkom medicine mnoge su od njih u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju gotovo potpuno iskorijenjene. Nažalost, u nekim dijelovima svijeta neke od njih još uvijek egzistiraju i uzrokuju veliku smrtnost stanovništva. Postojanje takvih područja i pojavnost bolesti vezana je uz socijalno-ekonomsko stanje u tim državama te nisku ili gotovo nepostojeću razinu medicinske skrbi.

U današnje vrijeme svjedoci smo velikih migracija, turističkih i službenih putovanja, ali i velikog broja razmjene robe. Svi ti čimbenici utječu na povećanje rizika za prijenos zaraznih bolesti, kao i vektora koji ih prenose.

Transfuzijska medicina kao relativno mlada medicinska grana znanstveno je utemeljena tek na prijelazu iz 19. u 20. stoljeće, a svoj veliki zamah doživljava krajem dvadesetog stoljeća i od tada je intenzivno u središtu pozornosti javnosti jer uključuje cjelokupno stanovništvo, bilo kao darivatelje bilo kao potencijalne primatelje krvi. Velika pozornost usmjerava se na sigurnost transfuzijskog liječenja otkrićem mogućnosti prijenosa zaraznih bolesti krvnim pripravcima. Stoga se uvode obvezna testiranja uzoraka krvi darivatelja na biljege sifilisa, hepatitisa B, HIV-a i hepatitisa C. Hrvatska transfuzijska služba pratila je dostignuća zapadnoeuropskih zemalja i uvođila serološka testiranja gotovo istodobno, ali molekularno uvodi tek 2013. godine. To „kašnjenje“ djelomično je kompenzirano uvođenjem pojedinačnog (ID) NAT-testiranja za HBV DNA, HCV RNA i HIV RNA. Prema rezultatima testiranja krvi na biljege ovih bolesti Hrvatska je na razini srednjoeuropskih zemalja (1,2), što rezultira relativno sigurnim transfuzijskim liječenjem ovih bolesti.

Posljednje desetljeće obilježava pojava novih zaraznih bolesti koje prije nisu bile registrirane na području Republike Hrvatske, a uglavnom ni na europskom kontinentu (4). Tranzicija ljudi i roba dovodi do povećanja rizika obolijevanja izloženih osoba u pojedinim područjima. Brzo je uočen i rizik prijenosa tih bolesti putem krvi jer je u najvećem broju slučajeva zaraza asimptomatska, što uvjetuje mogućnost pristupa nositelja virusa darivanju krvi. Potencijalni darivatelji mogu se nalaziti u razdoblju inkubacije i ne razviti nikakav simptom, a da su pri tom zarazni za primatelja, poglavito ako se radi o imunosuprimiranom bolesniku. Sukladno prepoznatim rizicima Europski ured za praćenje i prevenciju bolesti, kao

## RASPRAVA

i američki CDC (Center for Disease and Prevention), a i Hrvatski zavod za javno zdravstvo prate kretanja pojedinih zaraznih bolesti (4).

Sve transfuzijske službe provode probire u odabiru darivatelja sukladno epidemiološkim napucima, te se za nove prijeteće krvlju prenosive bolesti obvezno uvodi odgoda za darivatelje koji su u povećanom riziku za određene infekcije. Ta odgoda minimalno je 28 dana od boravka u području u kojem je registrirana autohtona zaraza (2). Identičan pristup uveden je u svim transfuzijskim službama Europske unije kada se radi o zaraznim bolestima koje se ne testiraju u obveznom ispitivanju uzoraka krvi davatelja. Istovremeno farmaceutska industrija generira i testove za nove prijeteće zarazne bolesti te neke zemlje s visokom pojavnosti zaraza počinju testirati uzorke krvi davatelja. Tako je testiranje na virus Zapadnog Nila uvedeno još 1999. godine u dvije američke savezne države u kojima je otkriven veći broj zaraženih osoba (1). U Europi se testiranje uvodi najprije u sredozemnim zemljama (Grčka, Italija, Španjolska), a zatim u srednjoeuropskim zemljama i to sporadično, zavisno o praćenju epidemiološkog kretanja, te putnicima povratnicima iz endemičnih krajeva (4). Austrija 2014. godine uvodi testiranje uzoraka krvi na WNV darivatelje koji su boravili u endemičnim krajevima, a 2015. svih tijekom srpnja, kolovoza i rujna. U 2018. godini otkrili su dva pozitivna uzorka. Hrvatska transfuzijska služba prije sedam godina započela je u odabiru darivatelja postupati prateći epidemiološke karte ECDC-a – odgađanje potencijalnih darivatelja na 28 dana od povratka iz endemičnih krajeva. Kako se povećavao broj otkrivenih slučajeva, 2018. godine transfuzijska služba uvodi testiranje uzoraka krvi davatelja iz županija s otkrivenim slučajevima zaraze. Otkrivena su tri pozitivna uzorka. Slovenska transfuzijska služba započela je testirati darivatelje prošle godine početkom rujna i nije otkriven nijedan pozitivan uzorak krvi darivatelja (4).

Epidemiološke službe svih zemalja stalno upozoravaju na nužnost provođenja mjera sprečavanja širenja infekcija koje se zbog vektora ponajprije odnose na poznate načine prekidanja lanca razmnožavanja komaraca, kao i na provođenje osobne zaštite pojedinaca. Za sigurnost krvnih pripravaka uz anamnestičke podatke, testiranje uzoraka krvi najvažnija je mjera.

Od malarije u svijetu boluje preko 219 milijuna ljudi i dominira proširenost u Africi, Južnoj Americi i Južnoj Aziji, dok se u Europi bilježe uglavnom importirani slučajevi do unatrag nekoliko godina. Godine 2017. prijavljen je 21 autohtoni slučaj (Grčka, Italija, Velika Britanija...), dok je u Hrvatskoj svih 10 prijavljenih slučajeva importirano iz malaričnih područja. Među testiranim uzorcima potencijalnih darivatelja krvi u proteklih pet godina svih



## RASPRAVA

osam potvrđeno pozitivnih u serološkim testovima na malariju imaju u anamnezi podatak o boravku u malaričnim područjima.

Zbog zemljopisnog položaja i umjereno blage klime Hrvatska je pogodna vektorima koji prenose zarazne bolesti. Kada uspoređujemo pojavnost novih i ranije poznatih krvlju prenosivih zaraznih bolesti u RH i drugim europskim zemljama ovog pojasa, zastupljenost je slična. One koje su vrlo rijetko zabilježene u našem zemljopisnom pojasu, kao zika-groznica i Chikungunya, importirane su u Hrvatsku, a virus Dengue prije devet godina otkriven je u Njemačkoj kod turista koji se vratio nakon ljetovanja u Dubrovniku i na Korčuli je dokazan kao autohton (17).

### 6. ZAKLJUČAK

**Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:**

- Standardne krvlju prenosive bolesti (hepatitisi, HIV, sifilis), čiji su putevi prijenosa dobro poznati i definirani (spolni put, vertikalni put, krv...), stavljeni su pod nadzor suvremenim metodama i testovima u transfuzijskoj medicini te je rizik za njihov prijenos od darivatelja na primatelja krvnog pripravka sveden na minimum.
- Zemljopisni položaj Hrvatske, klima, kao i način života, putovanja, kontakti i uvoz robe pogoduju širenju novih infekcija kojima su ljudi izloženi kao i u drugim državama. Zbog toga je pojavnost nekih infekcija sporadična i uglavnom importirana (Zika, Chikungunya), dok se neke pojavljuju s tendencijom povećanja (virus Zapadnog Nila). Kako bi spriječili prijenos zaraze virusom Zapadnog Nila, uvedeno je 2018. godine obvezno sezonsko testiranje sukladno napucima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Također je uvedeno obvezno testiranje uzoraka krvi na malariju potencijalnih darivatelja koji su boravili u zemljama u kojima europske i svjetske epidemiološke službe bilježe autohtone slučajeve malarije.
- Jedna od mogućih metoda koja se uvodi u transfuzijsku službu u Hrvatskoj jest inaktivacija, odnosno redukcija patogena. Ta metoda kojom se u krvnom pripravku (koncentrat trombocita i plazma) smanjuje broj potencijalnih patogena i povećava sigurnost transfuzijskog liječenja, ali ga nikada ne dovodi do apsolutne sigurnosti. Kvalitetan, učinkovit i siguran krvni pripravak započinje od samog darivatelja i njegove iskrenosti s obzirom na sva selekcijska pitanja. Smanjenje rizika kojem se teži nije uvijek moguće postići samo novim testovima i metodama u proizvodnji, treba imati ključne informacije o izloženosti pojedinom riziku jer svatko može biti i u *window*-razdoblju, dakle ranoj infekciji koju nije moguće detektirati. Iskrenost i povjerenje darivatelja i liječnika o svim važnim činjenicama temelj su na kojem se započinje graditi sigurnost, kako za stare, dobro poznate, tako i za nove prijeteće krvlju prenosive bolesti.

## 7. SAŽETAK

### **Nove (stare) prijeteće krvlju prenosive infekcije**

**Uvod:** Sigurnost transfuzijskog liječenja temelji se na prepoznavanju rizika, a prijenos zaraze jedan je od najvećih. Uz dobro istražene uzročnike nekih bolesti za koje su uvedena obvezna testiranja za uzorak krvi svakog darivatelja (HBV, HCV, HIV, sifilis), velika je pozornost usmjerena novim prijetećim infekcijama koje mogu biti prenesene krvnim pripravcima (Zika, Dengue, Chikungunya i *West Nile*-infekcija te krpeljni meningoencefalitis i malarija).

**Ciljevi istraživanja:** Utvrditi učestalost pojavnosti novih prijetećih krvlju prenosivih zaraznih bolesti u svijetu i u RH, procijeniti rizike za prijenos infekcija putem krvnih pripravaka te utvrditi jesu li potrebne nove mjere selekcije darivatelja.

**Materijal i metode:** Provedena je presječna studija epidemiološkog kretanja novih krvlju prenosivih zaraznih bolesti u svijetu i RH u posljednjih pet godina, sukladno dostupnim podacima WHO-a, ECDC-a, CDC-a i HZJZ-a. Iz e-Delphyna analizirani su podaci o odgođenim darivateljima zbog boravka u nekom rizičnom području u posljednjih pet godina. Za opis stanja korištene su metode deskriptivne statistike.

**Rezultati:** Osim u endemskim područjima, pojavnost Chikungunya, Zika i Dengue infekcije sporadična je i uglavnom importirana, dok se neke pojavljuju s tendencijom povećanja (virus Zapadnog Nila) te potencijalno opterećuju sigurnost transfuzijskog liječenja.

**Zaključak:** Važno je maksimalno smanjiti rizik, što je moguće učiniti praćenjem epidemioloških kretanja pojedinih zaraznih bolesti i sukladno njima odgađati potencijalne darivatelje koji su u riziku dok ne prođu razdoblje moguće inkubacije. Uvođenje novih testiranja i inaktivacija patogena postupci su kojima smanjujemo potencijalne rizike, ali je jako važno dobiti iskrene i relevantne podatke od osoba koje pristupaju darivanju krvi, jer često te osobe nemaju simptome, a mogu prenijeti infekciju na bolesnika.

**Ključne riječi:** arbovirus, darivatelj krvi, infekcije prenosive transfuzijom, malarija, rizik

## SUMMARY

### 8. SUMMARY

#### **Title: New (old) threatening blood-transmitted infections**

**Introduction:** The safety of blood transfusion is based on risk recognition, and one of the biggest risk is transmission of infectious diseases. Although there are mandatory tests performed on a blood samples for well-researched pathogens (HBV, HCV, HIV, syphilis), attention is directed to new threatening infections that can be transmitted by blood products (Zika, Dengue, Chikungunya and West Nile infection , tick-borne meningoencephalitis and malaria).

**Research Objectives:** To determine the incidence of new threatening blood-transmitted infectious diseases in the world and Croatia, to evaluate the risks of transmission of infections through blood products, and to determine if a new selection of blood donors is necessary.

**Material and methods:** A cross-sectional study of epidemiologic transition of new blood-transmitted diseases in the world and Croatia over the last 5 years is conducted with data available from WHO, ECDC, CDC and CIPH. Data from e-Delphin about delayed donors for staying in a risk area for the past 5 years was analyzed. Descriptive statistics methods were used to describe the case.

**Results:** Except in endemic areas, the incidence of Chikungunya, Zika and Dengue infections are sporadic and mostly imported, while some occur with a tendency to increase (West Nile virus) and potentially have an effect on the safety of transfusion treatment.

**Conclusion:** It is important to minimize the risk of transmission by tracking the epidemiological transition of certain infectious diseases. It is necessary to delay potential donors at risk in the possible incubation period. New tests and the inactivation of pathogens are procedures that reduce the potential risk. In addition, it is very important to obtain honest and relevant information from blood donors, because they often don't have any symptoms, but can transmit an infection on the patient.

**Keywords:** arbovirus, blood donor, transfusion-transmitted infection, malaria, risk

## LITERATURA

### 9. LITERATURA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Blood safety: Diseases and Organisms.

Dostupno na: <http://www.cdc.gov/bloodsafety/bbp/diseases-organisms.html>. Datum pristupa: 5.8.2019.

2. Strauss Patko M., Jukić I. i sur. (2013.) Sigurni krvni pripravci. Zagreb: Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu

3. Narodne novine 79/2006. Zakon o krvi i krvnim pripravcima.

4. Vilibić- Čavlek T., Kaić B., Barbić Lj. (2017.) „Jedno zdravlje“ : Dijagnostika i praćenje Zika i drugih emergentnih arbovirusnih infekcija u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

5. Esser HJ., Mögling R. et al. Risk factors associated with sustained circulation of six zoonotic arboviruses: a systematic review for selection of surveillance sites in non-endemic areas. Parasit Vectors. 2019 May 27;12(1):265.

6. Didier M., Gubler D.J. Zika virus. Clin Microbiol Rev. 2016 Jul; 29(3): 487–524.

7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zika virusna infekcija. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/infekcija-virusom-zika-2/>. Datum pristupa: 15.8. 2019.

8. Kalenić S. i sur. (2013.) Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada.

9. Burt FJ., Chen W. et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. Lancet Infect Dis. 2017 Apr;17(4):e107-e117.

10. World Health Organization. West Nile virus.

Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>. Datum pristupa: 20.8. 2019.

11. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus.

Dostupno na: <https://www.cdc.gov/westnile/index.html>. Datum pristupa: 20.8.2019.

## LITERATURA

12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Spremni pobijediti malariju. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/spremni-pobijediti-malariju/>. Datum pristupa: 21.8.2019.
13. Puntarić D, Ropac D. Metodologija epidemiološkog istraživanja. U: Puntarić D, Ropac D, urednici. Opća epidemiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
14. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion* 2016; 56: 1684- 8.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus transmission worldwide. Dostupno na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-virus-transmission-worldwide>. Datum pristupa: 27.8.2019.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assesment: Dengue outbreak in Reunion, France, and associated risk of autochthonous outbreak in the EU/EEA. Dostupno na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-dengue-outbreak-reunion-france-and-associated-risk>. Datum pristupa: 27.8.2019.
17. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobucar A, Pem-Novosel I, et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill.* 2011 Mar 3;16(9).

## ŽIVOTOPIS

### 10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Datum rođenja: 21. listopada 1997., Zagreb.
- Adresa stanovanja: Gundulićeve Dubravke 22, 10020 Zagreb.
- Broj mobilnog telefona: 091 933 4034
- E-mail: munjicdora@gmail.com

Školovanje:

- Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet – Sveučilišni preddiplomski studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike, 2016.–2019.
- Ženska opća gimnazija Družbe sestara milosrdnica s pravom javnosti, Zagreb, 2012.–2016.
- Osnovna škola braće Radić, Botinec, Zagreb, 2004.–2012.