

Bioterorizam i bioteroristički agensi

Pendić, Lovro

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:810290>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lovro Pendić

Bioterorizam i bioteroristički agensi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada i sporta pod vodstvom prof. dr. sc. Iskre Alexandre Nole i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

KRATICE

AVA – adsorbirano cjepivo protiv antraksa (engl. *anthrax vaccine adsorbed*)

BAT – botulinum-antitoksin

BIG-IV – humani botulinum-imunoglobulin

BTWC - Konvencija o biološkom i toksinskom oružju (*Biologic and Toxin Weapons Convention*)

CDC – Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (*Centers for Disease Control and Prevention*)

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

ECDC – Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (*European Centre for Disease Prevention and Control*)

EU – Europska Unija

FDA - Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (*Food and Drug Administration*)

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

IHR – Međunarodni zdravstveni propisi (*International Health Regulations*)

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ID₅₀ – infektivna doza

MODS – sindrom višestruke organske disfunkcije (engl. *multiple organ dysfunction syndrome*)

SAD – Sjedinjene Američke Države

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora

SŽS – središnji živčani sustav

Sadržaj

| | |
|--|----|
| SAŽETAK..... | 1 |
| SUMMARY | 1 |
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Povijest biološkog oružja i bioterorizma..... | 1 |
| 2. BIOTERORISTIČKI AGENSI I BIOLOŠKO ORUŽJE..... | 5 |
| 2.1. Kategorizacija bioterorističkih agenasa | 5 |
| 3. PRIKAZ ODABRANIH BIOTERORISTIČKIH AGENASA | 10 |
| 3.1. <i>Bacillus anthracis</i> | 10 |
| 3.1.1. Epidemiologija | 11 |
| 3.1.2. Patogeneza..... | 11 |
| 3.1.3. Klinička slika..... | 11 |
| 3.1.4. Liječenje | 13 |
| 3.1.5. Prevencija | 14 |
| 3.2. Botulinum-toksin..... | 15 |
| 3.2.1. Epidemiologija | 15 |
| 3.2.2. Patogeneza..... | 17 |
| 3.2.3. Klinička slika..... | 17 |
| 3.2.4. Liječenje | 18 |
| 3.2.5. Prevencija | 18 |
| 3.3. <i>Yersinia pestis</i> | 19 |
| 3.3.1. Epidemiologija | 19 |
| 3.3.2. Patogeneza..... | 20 |
| 3.3.3. Klinička slika..... | 21 |
| 3.3.4. Liječenje | 21 |
| 3.3.5. Prevencija | 22 |
| 3.4. <i>Francisella tularensis</i> | 22 |
| 3.4.1. Epidemiologija | 23 |
| 3.4.2. Patogeneza..... | 24 |
| 3.4.3. Klinička slika..... | 24 |
| 3.4.4. Liječenje | 25 |
| 3.4.5. Prevencija | 26 |
| 3.5. <i>Variola virus</i> | 26 |
| 3.5.1. Epidemiologija | 26 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.5.2. | Patogeneza..... | 27 |
| 3.5.3. | Klinička slika..... | 27 |
| 3.5.4. | Liječenje..... | 29 |
| 3.5.5. | Prevenција..... | 29 |
| 3.6. | Uzročnici virusnih hemoragijskih groznica (<i>Ebola virus</i> i <i>Marburg virus</i>)..... | 29 |
| 3.6.1. | <i>Ebola virus</i> | 29 |
| 3.6.2. | <i>Marburg virus</i> | 32 |
| 4. | JAVNOZDRAVSTVENI PRISTUP BIOTERORIZMU..... | 33 |
| 4.1. | Nadzor i detekcija..... | 33 |
| 4.2. | Obrada žrtava bioterorističkih napada..... | 35 |
| 4.2.1. | Higijenski aspekti obrade žrtava | 35 |
| 4.2.2. | Smještaj i transport žrtava bioterorističkih napada | 36 |
| 4.2.3. | Dezinfekcija i sterilizacija opreme i okoliša | 37 |
| 4.2.4. | Otpuštanje pacijenata iz zdravstvene ustanove te <i>post mortem</i> njega..... | 37 |
| 4.3. | Postekspozicijska obrada pacijenata | 38 |
| 4.3.1. | Dekontaminacija pacijenata i okoliša..... | 38 |
| 4.3.2. | Postekspozicijska profilaksa i imunizacija..... | 39 |
| 4.3.3. | Trijaža i obrada izloženosti velikih razmjera | 40 |
| 4.4. | Psihološki aspekti bioterorizma | 40 |
| 4.4.1. | Informacije za pacijente i javnost..... | 41 |
| 5. | ZAKLJUČAK | 43 |
| 6. | LITERATURA..... | 44 |
| 7. | ZAHVALE..... | 57 |
| 8. | ŽIVOTOPIS | 58 |

SAŽETAK

Bioterrorizam i bioteroristički agensi

Lovro Pendić

Bioterrorizam je tip terorizma koji uključuje korištenje bioloških sredstava u svrhu provođenja terorističkih činova. Najčešće ih provode organizirane skupine i pojedinci različitih motivacija, uključujući političke i religijske razloge. Biološka su sredstva korištena u svrhu napada još od vremena antike, no tek su se u 20. stoljeću uz razvoj mikrobiologije olakšale prepreke u proizvodnji i korištenju različitih agenasa. Pogodni bioteroristički agensi su oni koji izazivaju bolesti visokog morbiditeta i mortaliteta, visoko su infektivni, jednostavni su za masovnu proizvodnju i korištenje u oblicima pogodnim za počinjenje terorističkih napada (npr. aerosol). Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (*Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*) svrstava bioterorističke agense u tri skupine (A, B i C), ovisno o njihovim karakteristikama. Najznačajniji bioteroristički agensi su *Bacillus anthracis*, botulinum-toksin bakterije *Clostridium botulinum*, *Yersinia pestis* i *variola virus*. *B. anthracis* uzročnik je antraksa te se prijenosi aerosolom u obliku spora. Botulinum-toksin uzrokuje botulizam te se prijenosi alimentarno. *Y. pestis* uzročnik je bubonske kuge te se može prenositi aerosolom. *Variola virus* uzročnik je velikih boginja, iskorijenjene bolesti visokog mortaliteta. Uz svaki su bioteroristički agens povezane zasebne kliničke slike koje vrlo često imaju fulminantan razvoj s visokim mortalitetom te zahtijevaju različite terapijski pristupe koji u velikom broju slučajeva nisu dovoljno efektivni ili dovoljno specifični. U odgovoru, obradi i prevenciji bioterorizma veliku ulogu ima javno zdravstvo. Jasnim definiranjem protokola u slučajevima bioterorističkih napada, omogućuje se adekvatan odgovor s povoljnim kliničkim ishodom oboljelih, informiranje i educiranje javnosti te prevencija budućih terorističkih napada.

Ključne riječi: agensi biološkog naoružanja, bakterije, bioterorizam, javno zdravstvo, virusi

SUMMARY

Bioterrorism and bioterrorism agents

Lovro Pendić

Bioterrorism is a type of terrorism which uses biological agents for acts of terror. Bioterrorist acts are most often committed by organized groups and individuals with various motivations, including political and religious reasons. Biological agents have been used for attacks since ancient times, but it was not until the 20th century, when the obstacles in production and use, due to the development of microbiology, were reduced.

Suitable bioterrorism agents are those that cause diseases with high morbidity and mortality, are highly infectious, are easy to produce in large quantities, and could be used in forms suitable for committing terrorist attacks (e.g., aerosol). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classifies bioterrorism agents into three categories (A, B, and C) based on their characteristics. The most significant bioterrorism agents are *Bacillus anthracis*, the botulinum toxin of *Clostridium botulinum*, *Yersinia pestis*, and the variola virus. *B. anthracis* is the causative agent of anthrax, which can be transmitted via aerosol in the form of spores. The botulinum toxin causes botulism and is transmitted through food. *Y. pestis* is the causative agent of bubonic plague and can be transmitted via aerosol. The variola virus is the causative agent of smallpox, a disease with high mortality that has been eradicated. Each bioterrorism agent is associated with distinct clinical presentations that often have a fulminant course with high mortality, requiring different therapeutic approaches, which in many cases are not sufficiently effective or specific. Public health plays a significant role in the response, management, and prevention of bioterrorism. By clearly defining protocols in the event of bioterrorism attacks, an adequate response with favorable clinical outcomes for victims can be ensured, along with informing and educating the public and preventing future terrorist attacks.

Key words: bioterrorism agents, bacteria, bioterrorism, public health, viruses

1. UVOD

Bioterorizam je tip terorizma koji uključuje korištenje bioloških sredstava u svrhu provođenja terorističkih činova. Bioteroristički su napadi najčešće provedeni od strane kriminalnih i terorističkih organizacija, no u određenim slučajevima i od strane pojedinih osoba (Klietmann, Ruoff 2001). Razlozi bioterorističkih činova čine široki spektar motivacija, uključujući političke, ideološke, religijske te kriminalne razloge, no naposljetku najvažnija motivacija i potvrda uspjeha terorističkog napada jest širenje straha i panike među populacijom. Terorističke organizacije najčešće djeluju unutar granica države u kojoj su progonjene te djelovanje lokalnih sigurnosnih i pravnih služba smanjuje mogućnost razvoja i primjene bioterorističkih agenasa te smanjuje razmjere posljedica mogućih bioterorističkih napada.

1.1. Povijest biološkog oružja i bioterorizma

Koncept biološkog oružja ili sličnih načina ratovanja opisivan je od razdoblja antike. Smatra se kako su Grci, Rimljani i Perzijci koristili trupla životinja i njima zagađivali izvore vode te na taj način kontaminirali iste izvore mikroorganizmima (Stockholm International Peace Research Institute 1971). Opisano je kako je 1155. godine u bitci kod Tortone, Barbarossa koristio trupla stradalih vojnika i njima zagađivao izvore vode. Ista je metoda opisivana tijekom cijelog razdoblja Srednjeg i Novog vijeka te je navedeno kako je general Vicksburg koristio trupla ovaca i svinja tijekom Građanskog rata u SAD-u. Razvojem katapulte tijekom Srednjega vijeka, opisano je kako su vojnici koristili trupla preminulih civila i vojnika i katapultirali ih prema utvrđenim gradovima (Poupard & Miller 1992). Usprkos zabilješkama navedenih povijesnih događaja, uspjeh je istih metoda ratovanja nepoznat (Christopher et al. 1997).

U 19. stoljeću zabilježen je način širenja velikih boginja korištenjem kontaminiranih predmeta te je navedena metoda bila korištena u svrhu ratovanja. Godine 1763., Jeffrey Amherst, zapovjednik britanskih vojnih jedinica, iskoristio je navedenu metodu protiv lokalnog stanovništva na području današnjeg SAD-a, darujući im kućanske predmete koje su koristili britanski vojnici zaraženi velikim boginjama (Poupard & Miller 1992).

Značajan napredak u korištenju mikroorganizama kao sredstva biološkog ratovanja opisan je u 19. i 20. stoljeću. Razvojem mikrobiologije kao znanosti te otkrivanjem koncepta zaraze putem

klica, omogućen je razvoj i uzgoj mikroorganizama u različite svrhe, uključujući i vojne. Smatra se kako je njemačka vojska koristila uzročnike kolere, kuge, antraksa i sakagije tijekom Prvog svjetskog rata protiv civila i stoke neprijateljskih nacija. S obzirom na široku uporabu kemijskog i biološkog oružja tijekom Prvog svjetskog rata, Ženevskim protokolom 1925. godine uporaba istih oružja proglašena je zabranjenom. U razdoblju između Prvog i Drugog svjetskog rata, različite nacije svijeta razvijale su biološko oružje (Christopher et al. 1997). Razvoj biološkog oružja opisan je u Japanu u sklopu vojne jedinice 731 u Mandžuriji gdje su provedeni različiti eksperimenti na ljudima u sklopu istraživanja efikasnosti biološkog oružja. Procijenjeno je kako broj žrtava razvoja biološkog oružja u međuratnom Japanu doseže brojku od 10000. Opisano je kako su japanske vojne jedinice koristile različite metode diseminacije biološkog oružja, uključujući kontaminaciju izvora vode i hrane, ispuštanjem aerosola te detonacijom bombu u kojima su se nalazile buhe zaražene uzročnikom kuge (Harris 1992). Početak razvoja biološkog oružja u SAD-u zabilježen je 1942. godine (Christopher et al. 1997).

Tijekom Hladnog rata zabilježen je razvoj biološkog oružja velikog kapaciteta u SAD-u i Sovjetskom Savezu. U San Franciscu 1950. godine, američka je vojska provela eksperiment tijekom kojeg je u otvorenom prostoru ispuštala bakterije *Bacillus globigii* i *Serratia marcescens* (Poupard & Miller 1992). U Sovjetskom Savezu opisani su različiti slučajevi testiranja i uporabe biološkog oružja. Razvoju biološkog oružja doprinijelo je osnivanje organizacije *Biopreparat*. Smatra se kako je arsenal biološkog oružja Sovjetskog Saveza obuhvaćao preko 50 vrsta mikroorganizama i njihove genetske modifikacije, uključujući i uzročnike tularemije, antraksa, bruceloze, bubonske kuge, sakagije, *Marburg* virus, *variola* virus i virus venecuelanskog konjskog encefalitisa. Značajan je incident 1979. godine u Sverdlovsku (današnji Jekaterinburg) kada je došlo do epidemije antraksa tijekom koje je preminulo 69 osoba. Godine 1992. predsjednik Ruske Federacije, Boris Jeljcin, obznanio je kako je do epidemije antraksa došlo zbog ispuštanja aerosola iz obližnje vojne jedinice (Roffey et al. 2002). Godine 1975. Konvencijom o biološkom i toksinskom oružju zabranjen je razvoj i korištenje biološkog oružja. Konvenciju su ratificirali i SAD i Sovjetski Savez. Konvenciju nisu potpisale niti ratificirale sljedeće države: Čad, Komori, Džibuti, Eritreja, Kiribati i Izrael (United Nations 2019).

Razvojem mikrobiologije i biotehnologije zabilježen je porast individualnog razvoja i korištenja mikroorganizama i toksina, omogućujući korištenje istih u svrhu bioterorističkih napada. U razdoblju od 1990. do 2011. godine zabilježeno je 74 bioterorističkih napada i pokušaja bioterorističkih napada diljem svijeta (Pinson et al. 2013). Unatoč pojedinim

uspješnim napadima koji su rezultirali ljudskim žrtvama, većina bioterorističkih napada nije bila uspješna te nije imala smrtonosne rezultate.

Godine 1984., u gradu The Dalles, u saveznoj američkoj državi Oregon, zabilježen je 751 slučaj oboljenja zbog zaraze bakterijom *Salmonella typhimurium*. Istragom je otkriveno kako su oboljeli pacijenti netom prije oboljenja konzumirali hranu u restoranima te je otkriveno kako je kult Bhagwana Shree Rajneesha kontaminirao navedene restorane uzorcima bakterije. Navedeni bioteroristički napad nije imao smrtonosne ishode. Motivacija tog napada bila je utjecati na lokalne izbore kako bi dobili dozvolu za izgradnju religijske komune (Török et al. 2007).

U razdoblju između 1990. i 1995. godine, religijski kult Aum Shinrikyo, krivac iza napada sarinom na tokijski sustav podzemne željeznice 1995. godine (Henderson 1999), planirao je različite napade u metropolitanskoj regiji Tokija sporama antraksa, botulinum-toksinom, uzročnikom kolere te uzročnikom Q-groznice (Olson 1999). Svi su planirani napadi navedenim bioterorističkim agensima bili bezuspješni zbog tehničkih problema uzgoja patogena, njihove aerosolizacije te korištenja nepatogenih sojeva bakterija (Bleek 2011).

Najznačajniji bioteroristički napad 21. stoljeća zabilježen je u periodu između 18. rujna 2001. godine i 12. listopada 2001. godine. Metoda bioterorističkog napada bila je slanje poštanskih omotnica koje su sadržavale spore antraksa različitim medijskim kućama u SAD-u te senatorima SAD-a. Napadom su bilo ozbiljno ozlijeđene 22 osobe, od kojih je pet naposljetku i preminulo. Unatoč istrazi i zaključcima da je glavni počinitelj bioterorističkog napada bio Bruce Edwards Ivins, američki znanstvenik s iskustvom rada u znanstvenoj ustanovi za biosigurnost američke vojske, počinitelj nikada nije optužen i kažnjeno gonjen zbog smrti nedugo nakon napada (National Research Council 2011). Unatoč malom broju klinički jasnih slučajeva te prividno niske epidemiološke važnosti, napad antraksom imao je jaki utjecaj na percepciju javne sigurnosti u SAD-u zbog velike medijske pažnje te posljedično i na javno zdravlje (Hall et al. 2003).

U velikom se broju bioterorističkih napada koristi ricin-toksin. Primjeri uključuju incident 2003. godine kada su pronađena pisma obilježena tragovima ricin-toksina, od kojih je jedno pismo bilo adresirano na Bijelu Kuću (Pinson et al. 2013), te 2013. godine kada su također pronađena pisma kontaminirana ricin-toksinom usmjerena američkom predsjedniku Baracku Obami te jednom od američkih senatora (Brooks & Bash 2013). Različite terorističke organizacije, kao

što su Al-Qaida i Ansar al-Islam, također su planirale koristiti ricin-toksin u svojim napadima (Pinson et al. 2013).

2. BIOTERORISTIČKI AGENSI I BIOLOŠKO ORUŽJE

Bioteroristički agensi skupina su bakterija, virusa, gljiva te toksina koji posjeduju određena svojstva prikladna za korištenje u svrhu bioterorističkih napada. Svojstva agenasa pogodnih za provođenje bioterorističkih napada mogu se opisati u sljedećim kategorijama (Jansen et al. 2014):

- a) pogodni su za izazivanje bolesti visokog morbiditeta
- b) potencijalno su visokoletalni
- c) posjeduju visoku infektivnost (niska infektivna doza (ID₅₀))
- d) pogodni su za masovnu proizvodnju i pohranjivanje bez gubitka patogenih svojstava
- e) pogodni su za otpuštanje na prostorima velikih razmjera
- f) posjeduju stabilnost nakon otpuštanja koja im omogućuje infekciju žrtava
- g) pogodni su za daljnju manipulaciji metodama genetičkog inženjerstva.

Proces uporabe potencijalnog bioterorističkog agensa u svrhu provedbe bioterorističkog napada opisan je u nekoliko koraka. Prvi korak u provedbi terorističkog napada jest proizvodnja agensa u dovoljnim količinama, njegovo skladištenje te održavanje stabilnosti i patogenih svojstava te pohranjivanje u formi pogodnoj za brzo i lako širenje agensa. Metode su širenja agenasa različite te obuhvaćaju širenje aerosolom, alimentarnim putem te ostalim parenteralnim metodama poput perkutane infekcije. Unatoč različitim metodama, metoda širenja aerosolom smatra se najprikladnijom. Lako dostupnom opremom (poput opreme korištene u agronomiji) mogu se stvoriti aerosolne čestice veličine od 1 do 10 µm te na taj način lako dospjeti u distalne bronhiole te alveole. Nadalje, aerosoli se mogu distribuirati iz različitih točaka širenja koji mogu biti stacionarni te mobilni (poput brodova, zrakoplova, itd.) (Franz et al. 1997). Također, bitno je napomenuti značenje okolišnih uvjeta u procesu širenja bioterorističkih agenasa, poput vremenskih uvjeta ili dostupnosti određenih alimentarnih puteva.

2.1. Kategorizacija bioterorističkih agenasa

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definira biološko oružje kao oružje koje postiže svoj cilj djelovanja infektivnošću mikroorganizama i sličnih agenasa, poput nukleinskih kiselina i priona, te njihovim posljedičnim izazivanjem bolesti (World Health Organization 2005). Biološko se oružje koristi u svrhu ratovanja, vrlo često od strana pojedinih država, no i od ostalih aktera u određenom konfliktu. Cilj korištenja biološkog oružja u svrhu ratovanja jest

oslabiti ili oduzeti život neprijateljskim vojnim jedinicama, općoj populaciji te životinjama i biljkama, ponajviše bićima koja se koriste u svrhu poljoprivrede. Razvoj, proizvodnja, pohrana i korištenje biološkog oružja zabranjeno je Konvencijom o biološkom i toksinskom oružju (*Biologic and Toxin Weapons Convention*, BTWC) iz 1972. godine, no Konvencijom nisu definirani mikroorganizmi i toksini koji se smatraju biološkim oružjem.

Glavna javnozdravstvena agencija Sjedinjenih Američkih Država (SAD) Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) kategorizira bioterorističke agense u tri skupine, A, B i C (Tablica 1.), ovisno o karakteristikama samih mikroorganizama i toksina (CDC 2018).

Tablica 1. Kategorije bioterorističkih agenasa prema CDC-u

| Kategorija A | Kategorija B | Kategorija C |
|---|--|---|
| a) <i>Bacillus anthracis</i> b) botulinum-toksin c) <i>Yersinia pestis</i> d) <i>Francisella tularensis</i> e) <i>variola</i> virus f) uzročnici virusnih hemoragijskih groznica (<i>Ebola</i> virus, <i>Marburg</i> virus, <i>Lassa</i> virus, <i>Machupo</i> virus) | a) <i>Brucella</i> sp. b) epsilon-toksin bakterije <i>Clostridium perfringes</i> c) <i>Salmonella</i> sp. d) <i>Escherichia coli</i> O157 e) <i>Shigella</i> sp. f) <i>Burkholderia mallei</i> g) <i>Burkholderia pseudomallei</i> h) <i>Chlamydia psittaci</i> i) <i>Coxiella burnetii</i> j) ricin-toksin iz biljke <i>Ricinus communis</i> k) enterotoksin B bakterije <i>Staphylococcus aureus</i> l) <i>Rickettsia prowazekii</i> m) alfavirusi (virus istočnog konjskog encefalitisa, virus zapadnog konjskog encefalitisa, virus venecuelanskog konjskog encefalitisa) n) <i>Vibrio cholerae</i> o) <i>Cryptosporidium parvum</i> | a) <i>Nipah</i> virus b) hantavirusi |

Kategoriju A opisuju karakteristike kao što su jednostavna diseminacija i laka međuljudska transmisija, razvoj kliničke slike koja dovodi do visokog mortaliteta te potencijalno veliki utjecaj na javno zdravstvo (Tablica 2.). Također, bioterorističke agense kategorije A karakterizira potencijal za stvaranjem javne i medijske panike. Nadalje, kategoriju A karakteriziraju posebni protokoli u sklopu javnozdravstvenih akcija čiji je cilj prekid daljnjeg širenja infekcije i obrada i liječenje zaraženih.

U bioterorističke agense kategorije A ubrajaju se sljedeći mikroorganizmi i toksini (CDC 2018):

- a) *Bacillus anthracis* (uzročnik antraksa)
- b) botulinum-toksin bakterije *Clostridium botulinum* (uzročnik botulizma)
- c) *Yersinia pestis* (uzročnik bubonske kuge)
- d) *variola virus* (uzročnik velikih boginja)
- e) *Francisella tularensis* (uzročnik tularemije)
- f) uzročnici virusni hemoragijskih groznica:
 - 1) filovirusi (*Ebola virus*, *Marburg virus*)
 - 2) arenavirusi (*Lassa virus*, *Machupo virus*)

Tablica 2. Karakteristike i mikrobiološki predstavnici kategorije A bioterorističkih agenasa

| Karakteristike agenasa kategorije A | Mikroorganizmi i toksini kategorije A |
|-------------------------------------|---|
| jednostavna diseminacija | <i>Bacillus anthracis</i> |
| visoka međuljudska transmisija | botulinum-toksin |
| visoki mortalitet | <i>Yersinia pestis</i> |
| veliki utjecaj na javno zdravstvo | <i>Francisella tularensis</i> |
| uzročnik javne panike | <i>variola virus</i> |
| posebni javnozdravstveni protokoli | uzročnici virusnih hemoragijskih groznica (<i>Ebola virus</i> , <i>Marburg virus</i> , <i>Lassa virus</i> , <i>Machupo virus</i>) |

Kategoriju B bioterorističkih agenasa prema CDC-u čine mikroorganizmi i toksini (Tablica 3.) koji imaju relativno jednostavnu transmisiju, rezultiraju umjerenim stopama morbiditeta i niskim stopama mortaliteta te zahtijevaju posebne dijagnostičke metode i poseban nadzor nad mikroorganizmom i posljedičnom bolesti (CDC 2018). Mikroorganizmi i toksini opisani unutar kategorije B bioterorističkih agenasa su sljedeći (CDC 2018):

- a) *Brucella* sp. (uzročnik bruceloze)
- b) epsilon-toksin bakterije *Clostridium perfringes*

- c) uzročnici alimentarnih infekcija (*Salmonella* sp., *Escherichia coli* O157, *Shigella* sp.)
- d) *Burkholderia mallei* (uzročnik sakagije)
- e) *Burkholderia pseudomallei* (uzročnik melioidoze)
- f) *Chlamydia psittaci* (uzročnik psitakoze)
- g) *Coxiella burnetii* (uzročnik Q-groznice)
- h) ricin-toksin iz biljke *Ricinus communis*
- i) enterotoksin B bakterije *Staphylococcus aureus*
- j) *Rickettsia prowazekii* (uzročnik epidemijskog pjegavog tifusa)
- k) virusni encefalitis uzrokovani alfavirusima (virus istočnog konjskog encefalitisa, virus zapadnog konjskog encefalitisa, virus venecuelanskog konjskog encefalitisa)
- l) mikroorganizmi prenošeni vodom (engl. *water-borne*) (*Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)

Tablica 3. Karakteristike i mikrobiološki predstavnici kategorije B bioterorističkih agenasa

| Karakteristike agenasa kategorije B | Mikroorganizmi i toksini kategorije B |
|--|---|
| relativno jednostavna transmisija umjerene stope morbiditeta umjerene stope mortaliteta posebne dijagnostičke i nadzorne metode | <i>Brucella</i> sp. epsilon-toksin bakterije <i>Clostridium perfringes</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Escherichia coli</i> O157 <i>Shigella</i> sp. <i>Burkholderia mallei</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> ricin-toksin iz biljke <i>Ricinus communis</i> enterotoksin B bakterije <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Rickettsia prowazekii</i> alfavirusi (virus istočnog konjskog encefalitisa, virus zapadnog konjskog encefalitisa, virus venecuelanskog konjskog encefalitisa) <i>Vibrio cholerae</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> |

Kategoriju C bioterorističkih agenasa definiranih prema CDC-u (CDC 2018) čine mikroorganizmi visoke dostupnosti, lagane proizvodnje i diseminacije te s potencijalom za visoki morbiditet i mortalitet. U kategoriju C bioterorističkih agenasa ubrajaju se *Nipah* virus i hantavirusi (Tablica 4.). Bitno je navesti kako su bioteroristički agensi kategorije C definirani opisom „infektivne bolesti u nastajanju (engl. *emerging*)“, što označava njihovu moguću buduću epidemiološku i kliničku važnost.

Tablica 4. Karakteristike i mikrobiološki predstavnici kategorije C bioterorističkih agenasa

| Karakteristike agenasa kategorije C | Mikroorganizmi i toksini kategorije C |
|--|---------------------------------------|
| dostupnost lakoća proizvodnje i diseminacije potencijal za visokim morbiditetom i mortalitetom <i>emerging</i> infektivne bolesti | <i>Nipah</i> virus hantavirusi |

3. PRIKAZ ODABRANIH BIOTERORISTIČKIH AGENASA

Prepoznavanje, dijagnostika i liječenje zaraznih bolesti osnovni su dio javnozdravstvenih akcija u slučajevima bioterorističkih napada. Prilikom kliničke obrade potencijalnih žrtava samoga napada potrebno je koristiti epidemiološke informacije o mogućim agensima, poznavati tipične i atipične oblike njihovih kliničkih slika te prilikom liječenja primijeniti prikladnu antibiotsku i/ili antivirusnu terapiju te suportivnu terapiju. Uz navedene podatke, potrebno je pravilno predvidjeti prognozu bolesti. Sve navedene informacije govore o direktnoj opasnosti samoga bioterorističkog napada te pomažu svim sudionicima u obradi, odgovoru i prevenciji bioterorizma i naposljetku omogućuju adekvatnu organizaciju javnozdravstvenog odgovora u potencijalnim budućim napadima.

3.1. *Bacillus anthracis*

Bacillus anthracis (*B. anthracis*) je uzročnik antraksa (bedrenice), zoonoze koja se prenosi sa zaraženih životinja (ovaca, goveda) na ljude. Mikrobiološki je gram-pozitivni štapić koji proizvodi spore. Nepokretna je bakterija te brzo raste na temperaturi od 37 °C na krvnom agaru uz aerobne uvjete (Brooks et al. 2010).

B. anthracis posjeduje biološka i tehnološka obilježja koja ga čine pogodnim agensom u bioterorizmu. Bakterija je endemska u mnogim zemljama te se lako uzgaja i procesira, a informacije su o istim tehnološkim aspektima lako dostupne. Tijekom procesiranja *B. anthracis*, bakterija se može pohraniti u vlažnoj i suhoj formi te u tom stadiju može ostati dugo vremena bez gubitka svojih virulentnih karakteristika (Schmid & Kaufmann 2002). WHO je 1970. godine procijenio kako bi ispuštanje 50 kilograma spora *B. anthracis* na populaciji od 5 milijuna ljudi uzrokovalo smrt 95 tisuća ljudi i klinički jasnu bolest u 125 tisuća ljudi (Wallin et al. 2007).

U periodu između 18. rujna 2001. godine i 12. listopada 2001. godine zabilježeni su bioteroristički napadi sporama *B. anthracis*. Način napada bio je slanje poštanskih omotnica koje su sadržavale spore antraksa različitim medijskim kućama u SAD-u te senatorima SAD-a. Napadom su bilo ozbiljno ozlijeđene 22 osobe, od kojih je 5 naposljetku i preminulo (National Research Council 2011).

3.1.1. Epidemiologija

B. anthracis predominantno je patogen sisavaca, no može preživjeti i razmnožavati se u tlu (Titball et al. 1991). Spore bakterije mogu preživjeti u tlu i do nekoliko desetljeća. *B. anthracis* pojavljuje se u visokoendemskim područjima razvijenih dijelova svijeta, no također se endemski pojavljuje i u poljoprivrednim područjima Južne Amerike, centralne i južne Azije, Afrike te južne i istočne Europe (Hendricks et al. 2014). Najčešći oblik zaraze ljudi su epizootije antraksa gdje dolazi do infekcije među domaćim životinjama na poljoprivrednim područjima te slučajne infekcije ljudi. Određena područja Republike Hrvatske predstavljaju endemska područja za epizootije antraksa te je u 2022. godini zabilježeno 17 slučajeva humanog antraksa i 29 slučajeva animalnog antraksa s izvorom zaraze na području Sisačko-moslavačke županije (Žmak et al. 2024). Zabilježeni su slučajevi sustavne infekcije antraksom u intravenskih korisnika heroina (Berger et al. 2014).

3.1.2. Patogeneza

Spore *B. anthracis* prenose se sa životinjskog leša ili produkata u okolinu te mogu inficirati ljude kroz oštećenu kožu, ingestijom ili inhalacijom spora. Na mjestu ulaska spora u tkivo one germiniraju te prodiru kroz tkivo i dospijevaju u krvotok (Brooks et al. 2010). Spore mogu ući u krvotok intravenskom injekcijom spora putem kontaminiranih opojnih sredstava (Berger et al. 2014).

3.1.3. Klinička slika

Antraks se prezentira u četiri moguće kliničke slike: kožni antraks, inhalacijski antraks, gastrointestinalni antraks i kao meningitis. Oko 95% slučajeva antraksa u ljudi čini kožni antraks te se najčešće opisuje kao profesionalna bolest osoba koji rade sa stokom ili njihovim proizvodima (Brooks et al. 2010). Kožni antraks započinje širenjem spora antraksa supkutano, najčešće kroz oštećenu kožu. Period inkubacija traje najčešće 5 do 7 dana, s rasponom od 1 do 12 dana. Na mjestu ulaska spora stvara se papula i vezikule nakon perioda inkubacije. U središtu dermatoloških promjena dolazi do nekroze (takozvani „crni prišt“) i u okolnom se tkivu stvara jaki edem (Slika 1.). Limfatičnim širenjem u regionalne limfne čvorove pojavljuju se sustavni znakovi infekcije (opća slabost, povišena tjelesna temperatura). Komplikacije kliničke slike uključuju opstrukciju dišnih putova, sepsu i meningitis (Wenner & Kenner 2004).

Inhalacijski antraks započinje inhalacijom spora *B. anthracis* u uvjetima njihove aerosolizacije, poput prerade životinjskih proizvoda, u poljoprivredi, ali i u bioterorističkim napadima. Smatra

se da je period inkubacije za inhalacijski antraks 7 do 9 dana. Inhalacijski se antraks prezentira bifazičnom kliničkom slikom. Prva faza jest prodromalna faza u kojoj dominiraju nespecifični simptomi poput vrućice, mijalgije, opće slabosti, no i mučnina, hemoptiza, dispneja te bol u prsima. Prodromalna faza obično traje 4 do 5 dana. Drugi dio bifazičnog oblika inhalacijskog antraksa jest fulminantna faza koju obilježavaju nagli respiratorni simptomi, teška dispneja, hipoksemija te šok. Nekoliko dana nakon nastupa fulminantne faze često nastupa smrt. Inhalacijski se antraks može komplicirati meningitisom i gastrointestinalnim širenjem antraksa (Brachman 1980).

Gastrointestinalni se antraks prezentira u dvije forme: orofaringealni i gastrointestinalni antraks u užem smislu. Bolest je uzrokovana konzumacijom nedovoljno obrađenog mesa podrijetlom iz zaraženih životinja. Orofaringealni oblik antraksa rjeđi je od dva oblika gastrointestinalnog antraksa. Prezentira se edematoznim lezijama unutar područja usne šupljine i ždrijela te se pojavljuju ulkusi prekriveni pseudomembranama. Klinička slika također je popraćena cervikalnom limfadenopatijom, faringitisom i vrućicom. Drugi oblik gastrointestinalnog antraksa jest gastrointestinalni antraks u užem smislu te je češći od orofaringealnog oblika. Period inkubacije iznosi od 1 do 6 dana. Nakon ingestije spora, na području jednjaka, želuca i duodenuma stvaraju se nekrotični ulkusi okruženi edemom te su popraćeni limfadenopatijom mezenteričnih limfnih čvorova. Ulkusi probavne cijevi mogu biti popraćeni krvarenjem (Beatty et al. 2003).

Najrjeđi oblik humanog antraksa jest primarni meningitis. Obilježen je vrućicom, glavoboljom i znakovima nadražaja moždanih ovojnica. Meningitis se može prezentirati različitim poremećajima svijesti, uključujući i delirijem i komom (Caffes et al. 2022). Ostali oblici humanog antraksa također se mogu prezentirati sekundarnim meningitisom s istom kliničkom slikom kao i primarni (Brooks et al. 2010).



Slika 1. Primjer kožnog antraksa na dorzumu desne šake (prema: Public Health Image Library 1967, slika se nalazi u javnoj domeni)

3.1.4. Liječenje

Liječenje inhalacijskog i gastrointestinalnog antraksa zahtijeva kompleksan pristup pacijentima. Obuhvaća metode suportivne terapije poput ordiniranja intravenskih tekućina, nadzora vitalnih funkcija te, ukoliko je potrebno, administraciju vazopresora i krvnih pripravaka. Ukoliko se pacijent prezentira teškom respiratornom insuficijencijom, primjenjuje se mehanička ventilacija (Bower et al. 2023).

Ključna stavka liječenja inhalacijskog i gastrointestinalnog antraksa jest rana i agresivna primjena antibiotske terapije. Primarna antibiotska terapija jest empirijska te uključuje kombinaciju antibiotika dviju različitih klasa koje posjeduju baktericidno djelovanje s jednim antibiotikom koji inhibira sintezu proteina. Takva kombinacija uključuje meropenem, imipenem ili ampicilin sa sulbaktamom s ciprofloksacinom ili levofloksacinom i s minociklinom ili doksiciklinom. Trajanje terapije antibioticima iznosi najmanje dva tjedna te u slučaju meningitisa najmanje tri tjedna (Bower et al. 2023).

Ukoliko je pacijent izložen aerosolu koji u sebi sadrži spore *B. anthracis*, preporuča se profilaksa otprije spomenutim antibioticima u trajanju od najmanje 60 dana. Takav profilaktički pristup preporuča se novorođenčadi i imunokompromitiranim pacijentima (Bower et al. 2023).

Uz suportivnu te antibiotsku terapiju, jedan od ključnih elemenata liječenja antraksa jest antitoksinska terapija monoklonalnim protutijelima raksibacumabom, obiltoksaksimabom te antraks-imunoglobulinom. Antitoksinska terapija administrira se jednokratno (Bower et al. 2023).

U slučaju kožnog antraksa bez meningitisa, preporuča se antibiotska monoterapija doksiciklinom, minociklinom, ciprofloksacinom ili levofloksacinom. Ukoliko pacijent nije bio izložen aerosolu koji sadrži spore, preporučeno trajanje terapije jest 7 do 10 dana. Ukoliko se smatra da postoji mogućnost izloženosti aerosolu, trajanje terapije iznosi najmanje 60 dana (Bower et al. 2023).

3.1.5. Prevencija

Na području SAD-a odobrena su dva cjepiva protiv antraksa: adsorbirano cjepivo protiv antraksa (*AVA*) te adsorbirano adjuvantno cjepivo protiv antraksa (*AVA-adjuvanted*). *AVA* cjepivo bazirano je na proteinu *B. anthracis* dobivenom uzgojem avirulentnog, neinkapsuliranog soja *B. anthracis*. *AVA* cjepivo odobreno je za korištenje kao predekspozicijska i postekspozicijska profilaksa na području SAD-a. *AVA-adjuvanted* cjepivo odobreno je kao postekspozicijska profilaksa (Bower et al. 2019).

Predekspozicijska profilaksa u SAD-u indicirana je osobama s rizikom izloženosti aerosoliziranim sporama *B. anthracis*. Osobe s rizikom izloženosti uključuju veterinare i druge radnike koji su u kontaktu s potencijalno zaraženim životinjama ili se nalaze u područjima s visokom incidencijom epizootija, osobe koje rade u industrijama s visokim rizikom za infekciju antraksom poput obrada životinjske kože, dlake ili vune, radnici u laboratorijima koji rukuju bakterijom ili sporama *B. anthracis* i vojno osoblje (Bower et al. 2019).

U slučajevima izloženosti aerosoliziranim sporama *B. anthracis*, preporučena je postekspozicijska profilaksa. Postekspozicijska profilaksa treba biti administrirana unutar 48 sati od izloženosti aerosolu te uključuje antibiotsku profilaksu i cijepljenje. U slučajevima bez izloženosti aerosoliziranim sporama *B. anthracis*, poput kožnog i gastrointestinalnog antraksa, preporuča se antibiotska profilaksa u trajanju od 7 dana bez cijepljenja (Bower et al. 2019).

3.2. Botulinum-toksin

Botulinum-toksin jest toksin bakterije *Clostridium botulinum*. Bakterija *C. botulinum* je gram-pozitivni štapić koji formira spore te je obligatno anaeroban. Može se pronaći u zemlji, morskom sedimentu, voću, povrću, morskim plodovima i sličnom. Dijeli se u četiri grupe na temelju svojeg fenotipa (I do IV), no također se klasificira i u serotipove (A do G). Svaki serotip producira samo jednu vrstu toksina (Dowell 1984).

Definirano je osam vrsta botulinum-toksina (A do H). Tipovi A, B, E, te rjeđe F, G i H, uzrokuju bolest u ljudi. Unatoč opisivanju različitih tipova toksina, njihov mehanizam djelovanja nije potpuno razjašnjen. Smatra se da je botulinum-toksin najpotentniji bakterijski toksin te najpotentniji otrov općenito. Minimalna letalna doza u miševa pokazala se da iznosi 0.0003 µg/kg (Rosano 1998). Procijenjeno je da 1 gram botulinum-toksina može usmrtiti 1.5 milijuna ljudi (McNally et al. 1994). Unatoč svojoj toksičnosti, botulinum-toksin pronalazi svoju ulogu u različitim medicinskim zahvatima (Schantz & Johnson 1997). Bolest koju uzrokuje trovanje botulinum-toksinom naziva se botulizmom.

Zbog svoje toksičnosti, mogućnosti aerosolizacije te lake dostupnosti uzoraka *C. botulinum*, toksin se smatra pogodnim bioterorističkim agensom. Smatra se da bi otpuštanje aerosoliziranog botulinum-toksina uzrokovalo smrt 10% populacije unutar 500 metara od točke otpuštanja (Arnon et al. 2001). Uz korištenje aerosoliziranog botulinum-toksina, kontaminacija izvora hrane i vode može uzrokovati alimentarni botulizam te se može koristiti u svrhu napada velikih razmjera (Arnon et al. 2001).

U periodu između 1990. godine i 1995. godine, japanski kult Aum Shinrikyo u tri je navrata ispustio aerosolizirani botulinum-toksin u Tokiju, no zbog pogrešne tehnološke proizvodnje botulinum-toksina te neispravne aerosolizacije, napadi su bili neuspješni i nisu rezultirali žrtvama. Napadači su nabavili *C. botulinum* iz uzoraka tla u sjevernom Japanu (Arnon et al. 2001).

3.2.1. Epidemiologija

Trovanje botulinum-toksinom prezentira se u nekoliko različitih oblika ovisno o načinu ulaska toksina u organizam. Najčešći oblici su dojenački, alimentarni i botulizam rane. Rjeđi oblici su ijtrogeni botulizam te kolonizacija crijevne flore u odraslih osoba. Svake se godine pojavljuje približno 200 slučajeva botulizma na području SAD-a (Centers for Disease Control and Prevention 2024). U razdoblju između 1975. i 2015. godine, na području Republike Hrvatske

zabilježeno je 79 slučajeva botulizma, od kojih je jedan imao smrtonosni ishod (Paparella 2016). Približno 70 do 75 % svih slučajeva odnosi se na dojenački botulizam, 20 do 25 % čine slučajevi alimentarnog botulizma te 5 do 10% botulizam rane (Centers for Disease Control and Prevention 2024).

Dojenački se botulizam razvija uslijed ingestije spora *C. botulinum*, posljedične kolonizacije gastrointestinalnog trakta i oslobađanja toksina *in vivo*. Najčešći način ulaska spora jest ingestija prašine i tla koji u sebi sadrže spore. Također, najpoznatiji oblik ingestije spora jest konzumacija kontaminiranog svježeg meda (Sobel et al. 2004).

Alimentarni je botulizam uzrokovan ingestijom hrane kontaminirane botulinum-toksinom. Najčešći su tipovi toksina u alimentarnom botulizmu A, B i E. Slučajevi alimentarnog botulizma najčešće su povezani sa zarazom većeg broja ljudi uslijed konzumacije konzervirane hrane poput voća, povrća i ribe (Sobel et al. 2004). U razdoblju od 1920. godine do 2014. godine, zabilježeno je 197 slučajeva alimentarnog botulizma. Na području Europe, SAD-a i Azije najčešći tip toksina bio je tip A, dok je u Kanadi najčešći uzročnik bio tip E (Fleck-Derderian et al. 2017).

Botulizam rane obilježen je kontaminacijom rane sporama *C. botulinum* te produkcijom toksina *in vivo*. Često se spominje u kontekstu intravenskih ovisnika koji konzumiraju kontaminirani heroin (Passaro et al. 1998). Također su zabilježeni slučajevi botulizma rane u pacijenata s abrazijama, laceracijama, otvorenim frakturama, kirurškim ranama te hematomima (Mechem & Walter 1994).

Rjeđi oblici botulizma uključuju ijatrogeni botulizam uslijed različitih medicinskih zahvata koji uključuju botulinum-toksin (Chertow et al. 2006) te kolonizaciju crijevne flore u odraslih osoba. Kolonizacija crijevne flore jest rijetka nakon dojenačkog doba zbog relativne rezistencije već postojeće mikrobiološke flore probavnog trakta, no određeni poremećaji mogu promijeniti floru ili mukozu probavne crijevi te tako stvoriti povoljne uvjete za kolonizaciju sporama *C. botulinum* (Guru et al. 2018).

Zbog svoje toksičnosti, botulinum-toksin koristi se kao sredstvo bioterorističkih napada, no unatoč tome, postoje velike tehničke barijere u aplikaciji botulinum-toksina u svrhu bioterorizma, poput zahtjevne aerosolizacije i stabilizacije. Smatra se da bi, u slučaju uspješne aerosolizacije i primjene, uzrokovao akutnu simetričnu descendentnu mlohavu paralizu s izraženom bulbarnom paralizom (diplopija, disartrija, disfonija i disfagija) unutar 12 do 72 sata

nakon izlaganja toksinu (Arnon et al. 2001). Usto, kontaminacija hrane i vode, kao jedna od metoda bioterorizma, također bi mogla rezultirati masovnim alimentarnim botulizmom.

3.2.2. Patogeneza

Smatra se da se botulinum-toksin veže za specifične receptore na presinaptičkim krajevima aksona i ulazi u stanicu. Na kraju samoga procesa djelovanja toksina, unutarstanične endopeptidaze razgrađuju proteine zadužene za oslobađanje neurotransmitera (Kumar et al. 2016). Botulinum-toksin zahvaća i ekscitacijske i inhibitorne sinapse, no češće zahvaća ekscitacijske sinapse. Inhibira oslobađanje dopamina, serotoninina, somatostatina, noradrenalina i gama-aminomaslačne kiseline (GABA). Botulinum-toksin ne prelazi krvno-moždanu barijeru zbog svoje veličine, no mogući je retrogradni transport do središnjeg živčanog sustava (SŽS) putem aksona (Kumar et al. 2016).

Toksin ne posjeduje ni miris ni okus. Primarno se apsorbira unutar želuca i unutar tankog crijeva. Rezistentan je na razlaganje želučanom kiselinom te ostalim probavnim enzimima (Sobel et al. 2004).

3.2.3. Klinička slika

Botulizam se tipično prezentira akutnom bilateralnom neuropatijom sa simetričnom descendnom mlohavom paralizom. Tijekom diferencijalne dijagnoze botulizma s ostalim neuropatijama, simptomi i znakovi koji mogu upućivati na botulizam su: izostanak vrućice, simetrični neurološki deficiti, normalan osjetni i mentalni status, normalan ili usporen ritam srca te normalan krvni tlak i nedostatak senzornih deficita, s iznimkom zamućenog vida (Rao et al. 2021). Ostali simptomi mogu biti posljedica zahvaćenosti kranijalnih živaca, uključujući zamućeni vid, diplopiju, nistagmus, ptozu, disfagiju, disartriju i slabost mišića lica. Descendentna paraliza prvo zahvaća područja kranijalnih živaca, trup i gornje ekstremitete te se prvo prezentira na proksimalnim mišićima. Usto se može pojaviti urinarna retencija i konstipacija. Zahvaćenost je respiratornog sustava u vidu dispneje česta te može rezultirati potrebom za intubacijom i mehaničkom ventilacijom. Uzrok je navedenih simptoma zahvaćenost ošita i njegova paraliza (Bleck 2005).

Dojenački se botulizam tipično prezentira konstipacijom te odbijanjem hrane. Slijed paralize prati već opisani način te nakon primarnih simptoma slijedi progresivna hipotonija i slabost (Rao et al. 2021). Zahvaćenost kranijalnih živaca prezentira se smanjenim oralnim pokretima i pokretima očiju te dolazi do pupilarne paralize i ptoze. Također dolazi do smanjenog suzenja i

salivacije, promjena u frekvenciji srca i krvnome tlaku te do periferne vazodilatacije (Long 2001).

Simptomi se alimentarnog botulizma pojavljuju unutar 12 do 36 sati od ingestije toksina te uključuju mučninu, povraćanje, abdominalnu bol i proljev (Sobel 2005).

Botulizam rane karakterističan je po nedostatku probavnih simptoma, ima dulji period inkubacije (tipično iznosi 10 dana) te se u polovici bolesnika pojavljuje vrućica i leukocitoza (Mechem & Walter 1994).

3.2.4. Liječenje

Liječenje svih oblika botulizma uključuje nekoliko različitih metoda, poput suportivne njege i ordiniranja antitoksina.

Mjere suportivnog liječenja obuhvaćaju osiguravanje dišnog puta intubacijom te mehaničkom ventilacijom u slučajevima respiratorne insuficijencije. Zbog rizika od aspiracije preporuča se postavljanje nazogastrične sonde te enteralno hranjenje. U slučajevima ileusa, preporuča se parenteralno hranjenje (Rao et al. 2021).

Glavni terapijski princip liječenja botulizma je administracija antitoksina. Botulinum-antitoksin (BAT) djeluje na način da se veže za cirkulirajući botulinum-toksin te tako sprječava njegovo vezanje za neuromuskularnu spojnicu. U slučajevima adultnog botulizma koristi se konjski heptavalentni BAT koji djeluje na botulinum-toksine od A do G. U slučajevima dojenačkog botulizma administrira se humani botulinum-imunoglobulin (BIG-IV) (Rao et al. 2021).

3.2.5. Prevencija

Ključni aspekt prevencije zaraze botulinum-toksinom jest pravilna obrada hrane te izbjegavanje konzumacije hrane iz oštećenih konzerva. Botulinum-toksin je termolabilan te se prokuhavanjem u trajanju od 10 minuta toksin može inaktivirati. Također se ne preporuča hranjenje dojenčadi medom (Centers for Disease Control and Prevention 2024). Najvažniji korak u prevenciji botulizma rane jest pravilna obrada rane.

Unatoč administraciji cjepiva na bazi botulinum-toksoida u periodu od 1965. do 2011. godine za radnike u uvjetima visokog rizika zaraze botulinum-toksinom, CDC je 2011. godine povukao cjepivo s tržišta zbog smanjene imunogeničnosti i povišene incidencije lokalnih reakcija nakon administracije *booster* doza (Centers for Disease Control and Prevention 2011).

3.3. *Yersinia pestis*

Yersinia pestis je aerobni gram-negativni kokobacil i uzročnik je akutnog febrilnog limfadenitisa, poznatijeg kao bubonska kuga. Jersinioze su zoonoze koje zahvaćaju divlje i domaće životinje te se smatra da su ljudi slučajni domaćini koji ne doprinose prirodnom ciklusu bolesti (Prentice & Rahalison 2007).

Povijest bubonske kuge usko je povezana s razvojem civilizacije. Deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid, DNA*) *Y. pestis* pronađena je u arheološkim ostacima ljudskih zubala starim između 2800 i 5000 godina na područjima Azije i Europe (Rasmussen et al. 2015). Tijekom ljudske povijesti zabilježene su tri pandemije bubonske kuge: u 6. stoljeću, u 14. stoljeću („Crna Kuga“) i na kraju 19. stoljeća kada se kuga proširila iz područja Kine.

Uz svoju povijesnu važnost, *Y. pestis* pronalazi i svoju suvremenu ulogu kao potencijalni bioteroristički agens. *Y. pestis* rasprostranjena je u mnogim zemljama te je dostupna za uzgoj. Moguće korištenje *Y. pestis* u svrhe bioterorizma je putem aerosola ili zaraženih sisavaca i buha. Na Madagaskaru je pronađen visokorezistentni soj bakterije otporan na streptomycin, kloramfenikol, sulfonamide i tetracikline, te postoji strah od korištenja istog soja u svrhu napada, s posljedičnim teško liječivim kliničkim slučajevima i visokom smrtnosti (Yang 2017).

3.3.1. Epidemiologija

Bubonska kuga primarno je zoonoza koja zahvaća glodavce i divlje i domaće životinje te se prenosi buhama (*Xenopsylla cheopis*). Bubonska se kuga u prirodi održava putem enzootičkog ciklusa gdje se prenosi između glodavaca koji su djelomično rezistentni na bubonsku kugu (enzootički domaćin) te se povremeno prenosi na osjetljivije životinje (epizootički domaćin). Prijenos zaraze na ljude odvija se putem ugriza buha, ogrebotina ili ugriza zaraženih domaćih životinja, bliskog kontakta s tkivima zaraženih životinja i putem udisanja respiratornih sekreta zaraženih životinja i ljudi (Prentice & Rahalison 2007).

Područja enzootičke kuge nalaze se na području Sjeverne Amerike, bivšeg Sovjetskog Saveza te na endemskim područjima Afrike, Azije i Južne Amerike. Između 2000. i 2009. godine zabilježeno je preko 20 tisuća slučajeva bubonske kuge s mortalitetom od 7.4%. Najveći broj slučajeva zabilježen je na području Afrike, no nekoliko stotina slučajeva zabilježeni su i na područjima Perua i Indije (Butler 2013).

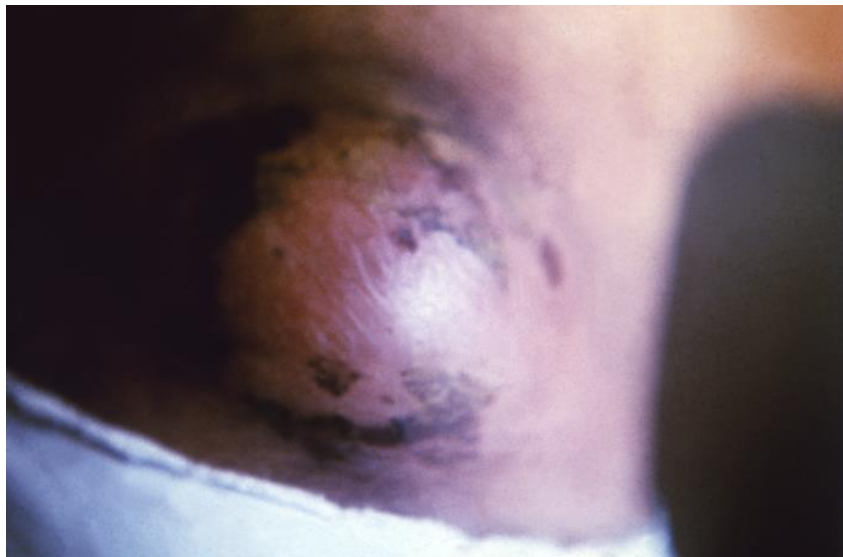
Uz svoj epidemiološki značaj u izazivanju epidemija bubonske kuge, *Y. pestis* potencijalan je bioteroristički agens zbog svojeg lakog prijenosa aerosolom te brzog izazivanje teške i, u slučajevima neadekvatnog liječenja, letalne bolesti (Inglesby et al. 2000).

3.3.2. Patogeneza

Ključni koraci u patogenezi zaraze *Y. pestis* su prijenos između buhe i sisavca te reakcija domaćina na infekciju *Y. pestis*.

Buhe se zaraze hranjenjem krvlju zaraženog domaćina. *Y. pestis* kolonizira probavnu cijev buhe, umnaža se te blokira protok kroz probavnu cijev. Zbog stvaranja uvjeta manjka apsorpcije hranjivih tvari, buhe se nastavljaju hraniti krvlju te dolazi do prijelaza bakterija iz probavnog sustava buhe u ugriznu ranu (Hinnebusch 2005, Perry & Fetherston 1997).

Nakon infekcije čovjeka, bakterije *Y. pestis* prenose se limfnim putevima do regionalnih limfnih čvorova gdje izazivaju jaku upalnu reakciju, uzrokujući stvaranje bubona. Posljedično replikaciji bakterija dolazi do bakterijemije, što ovisno o imunološkoj reakciji domaćina može voditi do pneumonije, sepse i hemoragije unutar različitih organa. Rezultirajući sistemski upalni odgovor može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), krvarenja, zatajenja organa i šoka (Prentice & Rahalison 2007).



Slika 2. Prikaz bubona izbliza (prema: Public Health Image Library 1965, slika se nalazi u javnoj domeni)

3.3.3. Klinička slika

Infekcija *Y. pestis* povezana je s tri klinička entiteta: bubonska kuga, septikemijska kuga te pneumonijska kuga. Bubonska kuga sačinjava 80 do 95 % slučajeva, a septikemijska kuga 10 do 20 % slučajeva (Prentice & Rahalison 2007). U slučajevima neadekvatnog liječenja mortalitet iznosi 60 do 100 %, dok uz adekvatno liječenje on iznosi manje od 15 % (Campbell & Hughes 1995).

Bubonska kuga započinje neprimjetnim ugrizima buha na koži, no u određenim slučajevima može se manifestirati različitim dermatološkim oblicima, uključujući pustule, nekrotične lezije i purpuru (Welty et al. 1994). Prvi su simptomi bubonske kuge vrućica, zimica, opća slabost i glavobolja te izrazita bol i oteklina regionalnih limfnih čvorova (bubona). Najčešće područje pojave bubona jest ingvinalna regija, no pojavljuju se i u aksilarnim, cervikalnim i epitrohlearnim područjima. Bez liječenja, prodromalna faza bubonske kuge nastavlja se sepsom u 50% slučajeva, što dalje može rezultirati pneumonijom, meningitisom i septičkim šokom (Prentice & Rahalison 2007).

Septikemijska kuga započinje bez stvaranja bubona u 10 do 20 % slučajeva te stoga otežava početnu dijagnozu bolesti. Česti simptomi u septikemijskoj kugi su vrućica, teška opća slabost, mučnina, povraćanje, proljev i abdominalna bol. Usto, hipotenzija, DIK i zatajenje organa (engl. *multiple organ dysfunction syndrome, MODS*) česti su za kasne stadije bolesti (Prentice & Rahalison 2007).

Pneumonijska kuga može biti primarna i sekundarna. Primarna pneumonijska kuga uzrokovana je inhalacijom respiratornih sekreta zaraženih ljudi i životinja te je rjeđa od sekundarne. Ima kratki period inkubacije, najčešće između nekoliko sati do nekoliko dana. Tipični simptomi su naglo nastala dispneja, vrućica, bol u prsima te kašalj s hemoptizom. Sekundarna pneumonijska kuga uzrokovana je hematogenim rasapom bakterija iz ostalih lokusa u organizmu te uzrokuje iste simptome kao i primarna pneumonijska kuga (Prentice & Rahalison 2007).

Rjeđi klinički oblici infekcije *Y. pestis* su meningitis, faringitis i tonzilitis. Meningitis se može pojaviti sekundarno uz ostale oblike kuge, no može biti i prva manifestacija kuge te se tada opisuje kao primarni meningitis.

3.3.4. Liječenje

Osnova liječenja infekcija uzrokovanih *Y. pestis* je administriranje antibiotske terapije. Preporuke za liječenje bubonske kuge baziraju se na ordiniranju aminoglikozida (streptomycin

ili gentamicin) te fluorokinolona (levofloksacin, ciprofloksacin ili moksifloksacin) ili doksiciklina. Preporučuje se monoterapija jednim od navedenih antibiotika zbog svoje kliničke učinkovitosti te manjeg broja nuspojava. Supurativni buboni također zahtijevaju kiruršku drenažu. U slučaju bioterorističkog napada i zbog moguće proizvedene antibiotske rezistencije bioinženjerstvom, preporučena je kombinacija navedenih antibiotika iz dviju različitih klasa do potvrđivanja bakterijske antimikrobne rezistencije. U slučajevima septikemijske ili pneumonijske kuge, preporučena je monoterapija jednim od navedenih aminoglikozida ili fluorokinolona. Preporučeno trajanje antibiotske terapije za sve oblike kuge je najmanje 10 do 14 dana (Nelson et al. 2021).

3.3.5. Prevencija

Najbitnija stavka prevencije zaraze *Y. pestis* jest izbjegavanje kontakta s potencijalno zaraženim ljudima i životinjama ili njihovim tkivima. Mjere deratizacije i dezinfekcije također su bitne u kontroli širenja *Y. pestis*. U zdravstvenim ustanovama potencijalno zaraženi pacijenti moraju biti izolirani te zdravstveno osoblje mora nositi zaštitnu opremu (maske, zaštitu za oči te vizir) kako bi se izbjegao kontakt s tjelesnim tekućinama (Nelson et al. 2021).

U slučajevima nezaštićenog kontakta s pacijentima za koje se sumnja ili je potvrđeno da boluju od pneumonijske kuge te ne dobivaju antibiotsku terapiju minimalno 48 sati, preporučuje se postekspozicijska profilaksa doksiciklinom, ciprofloksacinom, levofloksacinom ili moksifloksacinom 7 dana od kontakta s pacijentom.

3.4. *Francisella tularensis*

Francisella tularensis je gram-negativni aerobni kokobacil. *F. tularensis* uzročnik je tularemije, zoonoze koja nastaje prijenosom bakterije sa zaraženih sisavaca ili beskralježnjaka. Dijeli se na četiri podvrste: *tularensis*, *holarctica*, *novicida* i *mediasiatica*. Najčešći uzročnici bolesti u ljudi su podvrste *tularensis* i *holarctica* (Auwaerter & Penn 2020).

WHO je 1969. godine procijenio kako bi ispuštanje 50 kilograma aerosola *F. tularensis* na području na kojem obitava 5 milijuna ljudi uzrokovalo 19 tisuća slučajeva smrti i 250 tisuća slučajeva klinički jasne bolesti (Cronquist 2004). Tehnološka obrada i aerosolizacija bakterije moguća je korištenjem jednostavnih tehnoloških metoda te je sama aerosolizirana bakterija postojana u atmosferskim uvjetima tijekom nekoliko sati. Uz lakoću diseminacije, bitno je napomenuti kako je infektivna doza za uzrokovanje klinički jasne tularemije vrlo niska te nisu

potrebne velike količine bakterije za provedbu uspješnog bioterorističkog napada (Cronquist 2004).

3.4.1. Epidemiologija

Tularemija se pojavljuje na području Sjeverne Amerike, Europe, Azije i Bliskog istoka. Smatra se da je endemična na područjima većine europskih država, bivšeg Sovjetskog Saveza, Turske, Irana, Kine i Japana. Dok je na području SAD-a, Kanade i Meksika najčešći uzročnik tularemije podvrsta *tularensis*, na području Europe najčešća je podvrsta *holarctica* koja posjeduje nižu razinu virulentnosti. Skupine s povećanim rizikom oboljenja od tularemije jesu poljoprivrednici, veterinari, lovci, radnici u nacionalnim parkovima, mesari i laboratorijski radnici (Auwaerter & Penn 2020).

Najbitniji sisavci asocirani s prijenosom tularemije pripadaju skupinama dvojezubaca i glodavaca. Na području Europe to su najčešće divlji zečevi, hrčci, miševi, štakori, dabrovi i voluharice. Postoje razlike u težini kliničke slike između različitih sisavaca oboljelih od tularemije. Na primjer, zečevi i glodavci imaju tendenciju razvoja teže kliničke slike od ostalih sisavaca te u njih tularemija češće završava smrću životinje. *F. tularensis* pokazuje visoku stopu preživljenja u različitim okolišnim uvjetima te sama bakterija može preživjeti u truplima divljih životinja, tlu i vodi nekoliko tjedana bez živog domaćina (Golovliov et al. 2021).

Zaraza čovjeka s *F. tularensis* odvija se na različite načine, najčešće direktnim kontaktom s oboljelom životinjom ili njenim ekskretima te ugrizima člankonožaca, poput krpelja, komaraca (Rydén et al. 2012) i buha. Interhumani prijenos bakterije nije dokumentiran (Nelson et al. 2019). Prijenos između zaraženih sisavaca i čovjeka najčešće se odvija tijekom lova i manipuliranja životinjskim truplom. Dokumentiran je i prijenos putem ugriza i ogrebotina divljih i domaćih životinja (Auwaerter & Penn 2020).

Bitan put prijenosa zaraze jest kontaminirano meso i voda te elementarne nepogode i konfliktne situacije koje uzrokuju oštećenja gradske infrastrukture te tako mogu pogodovati takvom načinu prijenosa. Zabilježen je prijenos *F. tularensis* putem neklorirane vode (Karadenizli et al. 2015) te kontaminiranog leda (Brett et al. 2014). Prijenos aerosolom također je jedan od epidemiološki najznačajnijih načina prijenosa *F. tularensis* te su zabilježeni prijenosi prašinom, poljoprivrednim materijalom i vodom.

Zbog svoje niske infektivne doze, aerosolnog prijenosa te kliničke slike s visokim mortalitetom, *F. tularensis* smatra se pogodnim bioterorističkim agensom.

3.4.2. Patogeneza

F. tularensis je primjer visokovirulentne bakterije te se smatra da je za razvoj bolesti potrebno 10 do 50 inhaliranih bakterija. Nakon primarnog umnažanja na mjestu ulaska, bakterije se prenose limfnim putem do regionalnih limfnih čvorova te nakon toga prelaze u krvotok i uzrokuju sustavnu bolest. Mjesto inokulacije bakterije podložno je jakoj upalnoj reakciji koja može rezultirati tkivnom nekrozom te stvaranjem granuloma (Auwaerter & Penn 2020).

3.4.3. Klinička slika

Prodromalni simptomi tularemije karakteristično se pojavljuju brzo nakon transmisije, najčešće nakon 3 do 5 dana. Simptomi tipični za ovu fazu uključuju vrućicu, zimicu, smanjeni apetit, opću slabost, glavobolju, umor i abdominalnu bol. U kasnijim fazama simptomi se diferenciraju u šest različitih kliničkih manifestacija tularemije: ulceroglandularnu tularemiju, glandularnu tularemiju, okuloglandularnu tularemiju, orofaringealnu tularemiju, pneumonijsku tularemiju te tifoidalnu tularemiju (Auwaerter & Penn 2020).

Ulceroglandularnu tularemiju karakteriziraju dermatološke lezije te regionalna limfadenopatija sa supuracijom limfnoga čvora i ovaj je oblik tularemije njena najčešća manifestacija (Auwaerter PG, Penn RL (2020). Pacijenti se tipično prezentiraju vrućicom i eritematoznom papuloulcerativnom eflorescencijom na mjestu inokulacije. Ulkusi povezani s transmisijom između čovjeka i sisavaca najčešće se nalaze na rukama, a ulkusi povezani s ugrizima člankonožaca najčešće se nalaze na glavi i vratu, trupu, perineumu i nogama. Glandularna tularemija prezentira se sličnim simptomima, no karakteristično se ne pojavljuju dermatološke promjene asocirane s mjestom inokulacije (Auwaerter & Penn 2020).

Okuloglandularna tularemija jest rijetka manifestacija tularemije koja zahvaća oko i limfne čvorove bolesnika. Inokulacija započinje prodorom *F. tularensis* putem konjunktive te okularni simptomi podrazumijevaju unilateralnu bol, fotofobiju i suzenje. Tijekom oftalmološkog pregleda uočava se kemoza i injekcija spojnice. Regionalna limfadenopatija zahvaća preaurikularne, postaurikularne, cervikalne i submandibularne limfne čvorove (Brett et al. 2014).

Orofaringealna manifestacija tularemije zahvaća usnu šupljinu i ždrijelo te predstavlja rijedak klinički oblik tularemije. Mjesto inokulacije jest usna šupljina, najčešće konzumacijom kontaminirane hrane i vode te kapljičnim prijenosom. Glavni simptomi uključuju vrućicu, grlobolju te cervikalni edem. Orofaringealna tularemija najčešće se manifestira uvećanjem

preparotidnih i retrofaringealnih limfnih čvorova te eksudativnim tonzilofaringitisom (Auwaerter & Penn 2020).

Pneumonijska tularemija može biti primarna i sekundarna, ovisno o načinu transmisije. Primarna pneumonijska tularemija uzrokovana je inhaliranjem kontaminiranog aerosola, dok je sekundarna posljedica hematogenog rasapa drugih oblika tularemije. Klinička prezentacija primarne pneumonijske tularemije obilježena je prodromalnim simptomima, bolom u prsima te produktivnim iskašljajem (Matyas et al. 2007).

Tifoidna tularemija je oblik infekcije *F. tularensis* u kojem dominiraju sistemski prodromalni simptomi bez karakteristične regionalne limfadenopatije. Težina kliničke slike varira od akutne sepse do kronične febrilne bolesti. Karakteristični simptomi za ovu manifestaciju su vrućica, zimica, gubitak apetita, glavobolja, mijalgija, kašalj, abdominalna bol i proljev (Auwaerter & Penn 2020).

Klinička slika tularemije povezane s bioterorističkim napadima prezentirala bi se najprije kao akutna febrilna bolest 3 do 5 dana nakon izlaganja kontaminiranom aerosolu. Najvjerojatniji način inokulacije bakterije bio bi inhalacijom te bi se posljedično razvila pneumonijska tularemija. Unatoč tome, zbog svoje relativne rezistencije na okolišne uvjete, tularemija bi se mogla prezentirati i drugim kliničkim manifestacijama ovisno o načinu ulaska u organizam, na primjer ingestijom kontaminiranih izvora hrane i vode (Dennis et al. 2001).

3.4.4. Liječenje

Osnova liječenja tularemije jest antibiotska terapija te ista mora biti ordinirana svim suspektnim i potvrđenim oboljelima od tularemije. Antibiotski režim liječenja ovisi o težini kliničke slike (Auwaerter & Penn 2020).

Preporuke za liječenje teških oblika tularemije su intramuskularni ili intravenski gentamicin ili intramuskularni streptomycin. U slučajevima komplikacija poput meningitisa ili endokarditisa, preporučena je dvojna terapija aminoglikozidima. Prosječno trajanje antibiotske terapije jest od 7 do 10 dana (Auwaerter & Penn 2020).

U blažim oblicima bolesti, preporučena antibiotska terapija za odrasle bolesnike jest oralni fluorokinolon ili doksiciklin, dok se u djece preporučuje liječenje gentamicinom (Auwaerter & Penn 2020).

Oboljelima koji su žrtve bioterorističkog napada preporučuje se administriranje aminoglikozida ili oralnih fluorokinolona ili doksiciklina, u uvjetima kada je broj žrtava malen i temeljito

zbrinut. U slučajevima masovnih žrtava preporučuje se oralni ciprofloksacin ili doksiciklin u trajanju od 14 dana (Dennis et al. 2001).

3.4.5. Prevencija

Metode prevencije uključuju minimiziranje kontakta s oboljelim životinjama i kontaminiranim biološkim materijalima. Takve metode uključuju korištenje zaštitnih rukavica tijekom manipuliranja biološkim materijalima, korištenje kirurških maski, zaštite za oči, korištenje zaštitne odjeće, uklanjanje krpelja, korištenje repelenata protiv insekata i konzumaciju pravilno obrađene hrane i vode (Dennis et al. 2001).

U slučaju ekspozicije materijalima ili životinjama zaraženim tularemijom te u slučaju bioterorističkog napada, odraslim pacijentima preporuča se administracija antibiotika. Preporučena postekspozicijska terapija obuhvaća ciprofloksacin ili doksiciklin u terapijskom trajanju od 14 dana. U slučaju djece, antibiotska postekspozicijska profilaksa otprije navedenim antibioticima indicirana je jedino u slučaju bioterorističkog napada (Dennis et al. 2001).

3.5. Variola virus

Variola virus uzročnik je velikih boginja (*variola major*), bolesti karakteristične kliničke slike i visokog mortaliteta, te malih boginja (*variola minor*), bolesti obilježene lakšom kliničkom slikom niskog mortaliteta. *Variola* virus službeno je eradiciran 1979. godine (WHO 1980).

Korištenje *variola* virusa u svrhu bioterorizma predstavlja zanimljiv način postizanja terorističkih ciljeva. Zbog eradikacije u prirodi, tehnološki zahtjevnog uzgoja velike količine bakterije, malog dosega u slučaju korištenja aerosoliziranog virusa te dostupnih pogodnijih agenasa (poput *B. anthracis*), smatra se kako *variola* virus nije najprimjerenije oruđe za uporabu u bioterorističke svrhe. No, zanimljiv je psihološki utjecaj koji bi diseminacija ovog virusa uistinu uzrokovala te je stoga glavni ključ u korištenju ovog virusa njegova mogućnost uzrokovanje masovne panike te civilne disrupcije (Pennington 2003).

3.5.1. Epidemiologija

Prije eradikacije, *variola* virus bio je endemičan na područjima Europe, Afrike i Azije te je proširen na područje Sjeverne i Južne Amerike u 16. i 17. stoljeću. Izvan tropskih područja pokazivao je sezonsku varijabilnost u incidenciji te je bio tipičan za period zime i proljeća i primarno je pogađao djecu i adolescente (Bremner & Henderson 2002). *Variola major*

eradikirana je na području SAD-a 1926. godine, a *variola minor* tijekom 40.-ih godina 20. stoljeća. Posljednji poznati slučaj prirodne zaraze *variola* virusom bio je zabilježen u Somaliji u listopadu 1977. godine, dok je u rujnu 1978. godine zabilježen slučaj zaraze *variola* virusom nakon laboratorijske nezgode u Birminghamu (Moore et al. 2006).

Tipičan način prijenosa *variola* virusa jest interhumani prijenos kapljičnim putem te zahtijeva dulje vremensko trajanje kontakta između nezaražene i zaražene osobe, no virus se može prenijeti i putem kontakta s tekućinom unutar kožnih promjena zaražene osobe. Smatra se da je osoba najzaraznija na početku pojave osipa te zaraznost perzistira do otpadanja posljednje kraste s kože (Moore et al. 2006).

Razlozi uspješne eradikacije *variola* virusa čine sljedeće karakteristike samoga virusa i njegovih kliničkih obilježja: ljudi su bili jedini poznati rezervoar virusa, nije postojao asimptomatski oblik bolesti, postojalo je učinkovito cjepivo te je cijepljenje bilo uspješno provedeno (Moore et al. 2006).

3.5.2. Patogeneza

Nakon inhalacije sekreta kontaminiranog *variola* virusom, virus ulazi u respiratorni trakt te biva prenesen u regionalne limfne čvorove. Umnaža se unutar limfnih čvorova te vodi do primarne viremije s diseminacijom virusnih čestica do ostalih limfatičnih organa. Nakon umnažanja u limfatičnim organima dolazi do sekundarne viremije koja uzrokuje pojavu sustavnih simptoma i karakterističnog osipa (Moore et al. 2006).

3.5.3. Klinička slika

Variola virus uzrokuje dvije različite kliničke slike: *variola major*, tešku bolest s visokom smrtnošću, i *variola minor*, lakši oblik bolesti sa smrtnosti manjom od 1% (Moore et al. 2006).

Postoji 5 različitih kliničkih slika velikih boginja: obični tip, modificirani tip, ravni tip, hemoragijski tip i *variola sine eruptione*. Svi oblici osim osim *variola sine eruptione* prezentiraju se karakterističnim osipom. Najteži oblici bolesti pojavljivali su se u dojenčadi, starijih pacijenata te u imunokompromitiranih pacijenata (Moore et al. 2006).

U običnom tipu velikih boginja period inkubacije tipično je trajao između 10 i 14 dana (Moore et al. 2006). Preeruptivna je faza trajala 2 do 4 dana te je bila obilježena prodromalnim simptomima poput vrućice, glavobolje, križbolje te opće slabosti. Eruptivna faza bila je karakterizirana lezijama na mukoznim membranama (enantemi) te su se približno 24 sata nakon

pojave enantema pojavile kožne promjene (egzantemi). Tipičan raspored širenja egzantema pratio je centrifugalnu putanju, uključujući prvo lice, pa zatim proksimalne ekstremitete, trup i posljednje distalne ekstremitete (Albert et al. 2002). Egzantemi su slijedili određeni redoslijed morfoloških promjena: makule, papule, vezikule i na kraju pustule (Slika 3.). Kraste su se tipično stvarale 14 dana od početka simptoma.

Modificirani tip velikih boginja imao je sličnu kliničku prezentaciju kao i obični oblik, no faze osipa su se izmjenjivale brže i pustule su bile manjeg promjera. Ravni tip bio je karakteriziran pustulama u razini okolne kože te je bio tipičan za djecu. Hemoragijski tip bio je obilježen hemoragijama u području enantema i egzantema te je imao vrlo težak klinički tijek sa smrtnim ishodom unutar nekoliko dana. *Variola sine eruptione* je oblik koji se pojavljivao u imuniziranih osoba te se prezentirao kao vrućica bez osipa (Moore et al. 2006).

Komplikacije infekcije uključivale su sekundarne infekcije kože, keratitis i kornealne ulceracije, virusni artritis i osteomijelitis, bakterijsku pneumoniju, orhitis i encefalitis (Christie 1974).



Slika 3. Primjer razvijenog stadija makulopapularnog osipa na licu, trupu i gornjim ekstremitetima (prema: Public Health Image Library 1965, slika se nalazi u javnoj domeni)

3.5.4. Liječenje

Terapijski pristup velikim boginjama temeljio se na suportivnoj terapiji koja je uključivala nadoknadu tekućina i elektrolita, održavanje higijene kože te nadzor nad komplikacijama primarne bolesti.

U srpnju 2018. godine u SAD-u je odobren tekovirimat, prvi antivirusni lijek namijenjen liječenju velikih boginja (Grosenbach et al. 2018). Lijek ostvaruje svoju funkciju blokiranjem proteina ovojnice potrebnih za sazrijevanje virusa i izlazak iz stanice. Tekovirimat je pronašao svoju širu uporabu u liječenju majmunskih boginja.

U lipnju 2021. godine u SAD-u je odobren brincidofovir, analog cidofovira, za liječenje velikih boginja (US Food and Drug Administration 2021).

3.5.5. Prevencija

Prilikom zbrinjavanja pacijenata za koje se sumnja da boluju od velikih boginja potrebno je koristiti zaštitnu odjeću i opremu, uključujući N95 respirator, rukavice i zaštitnu pregaču.

Uspješan program cijepljenja protiv *variola* virusa uzrokovao je njegovu eradikaciju diljem svijeta te rutinsko cijepljenje više nije indicirano. Unatoč tome, određenom laboratorijskom, zdravstvenom i vojnom osoblju još uvijek je preporučeno cijepljenje (Rao & Petersen 2022).

3.6. Uzročnici virusnih hemoragijskih groznica (*Ebola virus* i *Marburg virus*)

3.6.1. *Ebola virus*

Obilježeni vrlo visokom smrtnošću i podmuklosti transmisije, *Ebola* virusi smatraju se pogodnim bioterorističkim agensima. Ono što razlikuje ovu skupinu agenasa od drugih je prijenos tjelesnim tekućinama sa živih i mrtvih ljudi i životinja te se aerosolizacijom zaraženih tekućina može stvoriti potentno oružje. Uz uzrokovanje teške kliničke slike i visokog mortaliteta, javna percepcija *Ebola* virusa izrazito je negativna te bi korištenje istog virusa uzrokovalo znatne štete po pitanju ljudskog zdravlja, ali i javnozdravstvene infrastrukture (Passi et al. 2015). Primjer negativnog utjecaja javne percepcije *Ebola* virusa na opću i javnozdravstvenu infrastrukturu jest epidemija 2014. godine u zapadnoj Africi te posljedični strah od konačnog prijenosa u Europu. Posjetitelji iz država u kojima su zabilježeni slučajevi zaraze *Ebola* virusom bili su podvrgavani rigoroznom testiranju te im je bilo zabranjeno sudjelovanje na internacionalnim manifestacijama. Zabilježeni su neprikladni klinički i socijalni pristupi prema internacionalnim turistima, poput slučaja izoliranja cijelog hotela u

Sjevernoj Makedoniji nakon što je u njemu preminuo britanski turist za kojeg se naposljetku dokazalo da nije bio zaražen virusom. Također su i zapažene ekonomske štete kao direktna posljedica straha od zaraze (Higgins 2014).

Rod *Ebolavirus* pripadnik je porodice *Filoviridae* te se dijeli na 6 vrsta: *Zaire*, *Sudan*, *Bundibugyo*, *Tai Forest*, *Reston* i *Bombali* (Feldmann et al. 2020), no samo *Zaire*, *Sudan*, *Bundibugyo* i *Tai Forest* uzrokuju bolest u ljudi te su svi endemični u Africi osim vrste *Reston*. Epidemije su česte u državama centralne i zapadne Afrike te stopa smrtnosti uzrokovane hemoragijskom groznicom može doseći i 90% (Johnson et al. 1977). Smatra se da su šišmiši jedan od rezervoara virusa (Leroy et al. 2009) te ostali rezervoari do sada nisu potvrđeni (Pourrut et al. 2005).

Pretpostavlja se da lanac transmisije *Ebola* virusom započinje primarnom zarazom čovjeka koji je u kontaktu s tkivima i tjelesnim tekućinama zaražene životinje. Do interhumanog prijenosa dolazi u slučaju kontakta nezaražene osobe s tkivima i tjelesnim tekućinama bolesne osobe ili osobe preminule zbog infekcije *Ebola* virusom. Najzaraznije tekućine su krv, stolica i povraćeni sadržaj te je virus također detektiran u spermi, slini, očnoj vodici, vaginalnom sekretu i majčinom mlijeku (Bausch et al. 2007). Do zaraze najčešće dolazi direktnim kontaktom oštećene kože ili sluznica sa zaraženim tjelesnim tekućinama, no do infekcije može doći i prijenosom preko kože očuvanog integriteta. Unatoč do sad nezapaženim slučajevima zaraze *Ebola* virusom putem aerosola, eksperimentalne studije su pokazale kako je takav način prijenosa zarazan za glodavce i različite neljudske primare (Prasad et al. 2023, Zumbrun et al. 2012).

Patogenetski proces infekcije *Ebola* virusom započinje ulaskom samog virusa putem sluznica, parenteralno ili putem oštećene kože te replikacijom unutar makrofaga i dendritičkih stanica. Prelaskom u regionalne limfne čvorove dolazi do daljnje replikacije te do konačnog ulaska u krvotok i sustavne infekcije. Zbog svoje sposobnosti zaraze mnogih vrsta stanica, dolazi do stvaranja nekrotičnih lokusa u cijelom tijelu. Bitan patogenetski faktor jest imunološki odgovor domaćina te razvoj sindroma sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) i disfunkcije koagulacijskog sustava (Malvy et al. 2019). Infekcija *Ebola* virusom često je obilježena razvojem gastrointestinalnih simptoma i posljedične dehidracije, hipovolemije i šoka (Bwaka et al. 1999) te se smatra da su isti simptomi uzrokovani disfunkcionalnim imunološkim odgovorom zaraženog pacijenta.

Period inkubacije u rasponu je od 2 do 21 dan, no obično traje između 6 i 12 dana. Prvi simptomi najčešće su naglo nastala zimica i vrućica, no simptomi mogu biti i podmukliji te se manifestirati samo kao opća slabost (Uyeki et al. 2016). Uz navedene simptome, česti prvi simptomi su i glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev. Difuzni eritematozni makulopapularni osip razvija se između 5. i 7. dana bolesti te obično zahvaća lice, vrat, trup i ruke. Vrlo čest simptom jest neki od oblika krvarenja, najčešće kao hematohezija, petehije, ekhimoze ili krvarenje iz sluznica (Jamieson et al. 2014). Simptomi razvijene bolesti mogu se manifestirati u različitim organskim sustavima. Zahvaćanje neurološkog sustava manifestira se kao meningoencefalitis koji je obilježen različitim poremećajima svijesti, hiperrefleksijom, miopatijom te konvulzijama (de Greslan et al. 2016). Kardiološke posljedice često se manifestiraju kao bradikardija u inicijalnoj fazi bolesti, no također može doći do razvijanja miokarditisa i perikarditisa. Zabilježena je pojava tahipneje i dispneje te posljedičnog zamora respiratornih mišića s razvojem hipoventilacije i hipoksije. Mogući su i simptomi poput konjunktivalne injekcije, zamagljenog vida, fotofobije i sljepoće (Kibadi et al. 1999). Period rekonvalescencije je dug i obilježen mnogim simptomima te može trajati dulje od 2 godine (Clark et al. 2015). Česti simptomi tijekom rekonvalescencije su opća slabost, umor, mijalgija i artralgija, nesanica, glavobolja te gubitak pamćenja.

Liječenje infekcije *Ebola* virusom zasniva se na suportivnoj terapiji poput nadoknade tekućina i elektrolita kristaloidnim otopinama, respiratorne potpore poput intubacije i mehaničke ventilacije u slučaju respiratorne insuficijencije, antipiretske, analgetske i antiemetske medikamentozne terapije te davanje krvnih pripravaka u slučaju koagulopatija i krvarenja. Razvijena je specifična terapija za liječenje infekcije *Ebola* virusom u obliku monoklonalnih protutijela (atoltivimab, maftivimab, odesivimab i ansuvimab) koji neutraliziraju *Zaire* vrstu virusa (Misasi & Sullivan 2021).

Prevenција zaraze *Ebola* virusom uključuje izolaciju zaraženog pacijenta, pravilnu higijenu ruku, oprez prema mogućnosti kapljične zaraze te korištenje zaštitne opreme i odjeće. Propisana zaštitna oprema i odjeća obuhvaća dva para rukavica, zaštitu za obuću, gumenu pregaču, zaštitno pokrivalo za vrat i glavu, vizir i N95 respirator. Prvi primjer upotrebe cjepiva protiv zaraze *Ebola* virusom dogodio se 2014. godine kada je ubrzanim postupkom cjepivo prešlo iz pretkliničke u kliničku fazu istraživanja (Levine et al. 2015). Razvijena su dva režima cijepljenja protiv *Ebola* virusa. Prvi režim cijepljenja jest *rVSV-ZEBOV*, rekombinanti tip cjepiva koji se daje u jednoj dozi (Raabe et al. 2023) te je odobren za korištenje u Europskoj Uniji (EU). Drugi režim jest *Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo*, režim koji koristi dva različita

cjepiva u razmaku od 8 tjedana. U slučaju ekspozicije virusu, moguća je postekspozicijska profilaksa monoklonalnim protutijelima (Jaspard et al. 2021).

3.6.2. *Marburg virus*

Marburg virus pripada porodici *Filoviridae*, zajedno s *Ebola virusom* i *Cueva virusom*. *Marburg virus* uzročnik je prve zabilježene epidemije filovirusom. Uslijed transmisije virusa sa zaraženih majmuna uvezenih iz Ugande na područjima Njemačke i Jugoslavije 1967. godine, pojavila se bolest sa stopom mortaliteta od 23% (Ristanović et al. 2020). Posljednje zabilježene zaraze *Marburg virusom* evidentirane su na području Ekvatorijalne Gvineje i Tanzanije 2023. godine (Centers for Disease Control and Prevention 2023) te na području Gane 2022. godine (Bonney et al. 2023). Smatra se da su egipatski voćni šišmiši rezervoar virusa te je virus pronađen u mnogim jedinkama šišmiša diljem supsaharske Afrike (Ogawa et al. 2015). Transmisija *Marburg virusa* temelji se na direktnom kontaktu s krvlju i ostalim tjelesnim tekućinama živih i preminulih osoba.

Patogeneza infekcije *Marburg virusom* slična je *Ebola virusu*. Nakon ekspozicije organizma virusu, virus prolazi kroz sluznice i kožu te biva fagocitiran od strane imunoloških stanica. Unutar imunoloških stanica dolazi do replikacije virusa te daljnjeg otpuštanja u izvanstaničnu tekućinu. Virus doseže regionalne limfne čvorove putem limfnih puteva te zatim prelazi u krvotok i uzrokuje sustavnu diseminaciju. Ključan faktor u patogenezi infekcije *Marburg virusom* jest sustavni imunološki odgovor koji može dovesti do endotelne disfunkcije, šoka i smrti (Rougeron et al. 2015).

Nakon prosječnog trajanja inkubacije od jednog tjedna, infekcija *Marburg virusom* započinje prodromalnim simptomima poput vrućice, zimice, opće slabosti, anoreksije, glavobolje i mijalgije (Kortepeter et al. 2011). U kasnijim fazama bolesti može doći do razvoja krvarenja, najčešće u obliku petehijalnog krvarenja na sluznicama i ekhimoza, no u terminalnim fazama i u obliku masovnog gastrointestinalnog krvarenja.

Terapija infekcije *Marburg virusom* temelji se na agresivnoj suportivnoj terapiji kojoj je cilj sprječavanje hemoragijskog šoka. Potencijalna buduća terapija za infekciju *Marburg virusom* mogla bi se bazirati na monoklonalnim protutijelima, analozima nukleozida/nukleotida te razvoju cjepiva u svrhu prevencije (Zhu et al. 2018).

4. JAVNOZDRAVSTVENI PRISTUP BIOTERORIZMU

Ključne komponente javnozdravstvenog odgovora na bioterorizam uključuju prevenciju, detekciju, brz odgovor i oporavak. Prevencija podrazumijeva aktivnosti koje smanjuju vjerojatnost bioterorističkog napada, uključujući strogu regulaciju i kontrolu opasnih patogena, edukaciju stručnjaka te opće populacije i međunarodnu suradnju u području biološke sigurnosti. Detekcija, koja uključuje nadzor i dijagnostiku, od vitalne je važnosti za brzo prepoznavanje i izolaciju bioterorističkih agenasa te omogućuje pravovremeni odgovor zdravstvenih službi (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Brz i koordiniran odgovor ključan je za minimiziranje posljedica bioterorističkog napada. To uključuje mobilizaciju zdravstvenih radnika, osiguranje adekvatnih zaliha lijekova i cjepiva, te pružanje jasnih informacija javnosti kako bi se spriječila panika i neorganiziranost (Henderson 1999). Oporavak nakon napada zahtijeva dugoročne napore u obnovi zdravstvenih i socijalnih sustava te pružanje psihološke pomoći pogođenoj populaciji (Gursky et al. 2003).

4.1. Nadzor i detekcija

Nadzor i detekcija bioterorizma predstavljaju ključne aspekte javnog zdravstva u sprječavanju i upravljanju štetom u slučaju bioterorističkih napada. Učinkoviti sustavi nadzora uključuju prikupljanje i analizu podataka u stvarnom vremenu iz različitih izvora, ponajviše iz različitih zdravstvenih ustanova. Praćenje obrazaca bolesti kroz ove različite kanale omogućuje ranu identifikaciju potencijalnih bioterorističkih napada. Rana identifikacija omogućuje pravodobnu distribuciju profilaktičkih lijekova ili cjepiva čime se može spriječiti širenje zaraznih bolesti i smanjiti rizik od velike štete (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Na području SAD-a CDC, a na području EU Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC), predstavljaju centralna tijela u odgovoru na bioterorizam te u slučaju kriznih situacija mogu stvoriti posebne specijalizirane epidemiološke i laboratorijske timove u svrhu podrške i istraživanja sumnjivih i neuobičajenih kliničkih slučajeva ili epidemija. Ovi timovi koriste stručno znanje i specijalizirane alate koji omogućuju brzu identifikaciju bioloških agenasa, analizu potencijalnih uzročnika, te predlaganje odgovarajućih protumjera (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) pripravnost na bioterorističke incidente održava putem *Programa praćenja, ranog otkrivanja i epidemiološke intervencije u slučaju incidentnih*

stanja, a koji ukazuju na iznimno visoki rizik od zaraznih bolesti koje ugrožavaju čitavu zemlju (pandemije, bioterizam, karantenske bolesti, katastrofe). Program provodi Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti s Nacionalnim referentnim laboratorijima HZJZ-a. Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti u svakom trenutku mora biti spremna na teško predvidive i nepredvidive događaje za koje protuepidemijske aktivnosti obično zahtijevaju mobilizaciju i drugih zdravstvenih službi, nabavu lijekova i/ili cjepiva, te pokretanje opsežnih dijagnostičkih postupaka. Takav način djelovanja omogućuje rano uočavanje pojave bolesti, najbržu intervenciju, stavljanje u funkciju postojećih pričuva lijekova i cjepiva i drugih nužnih medicinskih proizvoda, aparata i drugog materijala te aktivaciju postojećih informacijskih i komunikacijskih sustava. Ovakvo djelovanje u skladu je s Međunarodnim zdravstvenim propisima (engl. *International health regulations, IHR*) (Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2023).

Trajni nadzor nad kretanjem zaraznih bolesti u Hrvatskoj i svijetu postiže se rutinskim epidemiološkim nadzorom unutar epidemiološkog informacijskog sustava i sustavom ranog uzbunjivanja s 24-satnom pripravnošću epidemiologa na nacionalnoj razini te međunarodnim sustavima ranog uzbunjivanja. Također, upotrebljava se praćenje zdravstvenog stanja stanovništva, s naglaskom na stanja koja mogu predstavljati signal početka izvanrednog stanja, izvidom na terenu i anketiranjem. Postupci praćenja uključuju i redovito provjeravanje međunarodnih izvora informacija (npr. IHR) zbog informiranja o suspektim događajima drugdje u svijetu, posebice u zemljama u okruženju. Pomoću dobivenih epidemioloških podataka na području Republike Hrvatske, provode se periodične analize pojavnosti bolesti koje mogu biti indikator bioterorističkog čina (Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2023).

Zdravstveni radnici, uključujući primarne zdravstvene radnike, liječnike u hitnim službama, stručnjake za kontrolu infekcija te specijaliste za infektivne bolesti, često su prvi koji će se susresti s bolesnicima zaraženim bioterorističkim agensima. Budući da se posljedice bolesti mogu manifestirati na različite načine, uključujući neuobičajene i rijetko viđene simptome, kliničari moraju uzeti u obzir moguću izloženost različitim bioterorističkim agensima.

Posebni simptomi i kliničke prezentacije mogu ukazivati na specifične patogene. Na primjer, prisutnost kožnih lezija može upućivati na bolesti kao što su antraks, velike boginje ili tularemiju. Otečeni limfni čvorovi mogu biti manifestacija bubonske kuge, dok iznenadna paraliza može biti znak botulizma. Febrilna stanja, koja uključuju nespecifične simptome poput visoke temperature, umora i bolova u tijelu, mogu biti povezana s nizom različitih bioloških

agenasa i dodatno otežavati dijagnostiku. Od izuzetne je važnosti da zdravstveni radnici budu educirani i oprezni te da u svakom trenutku razmatraju mogućnost bioterorizma kako bi osigurali brzu reakciju i spriječili širenje zaraze unutar zajednice (Chung et al. 2020).

Uz postavljanje sumnje na bioteroristički napad i pojedini bioteroristički agens na temelju kliničke slike pacijenata, postoje i epidemiološke značajke koje mogu upućivati na potencijalni bioteroristički incident (APIC Bioterrorism Task Force 1999). Takve epidemiološke značajke su (APIC Bioterrorism Task Force 1999):

- a) Nagli rast broja slučajeva oboljelih od pojedine bolesti u inače zdravoj populaciji.
- b) Zapažanje epidemijske krivulje s porastom i padom u kratkom vremenskom intervalu.
- c) Nagli porast u broju pacijenata koji traže medicinsku pomoć zbog vrućice, respiratornih i gastrointestinalnih simptoma.
- d) Endemska bolest koja se pojavljuje u nekarakterističnom periodu godine ili u nekarakterističnom uzorku zaraze.
- e) Niži broj slučajeva oboljenja od neke bolesti u ljudi koji su se nalazili u zatvorenim prostorima u usporedbi s onima koji su se nalazili na otvorenim prostorima.
- f) Veliki broj pacijenata kojima je zajedničko nedavno mjesto bivanja.
- g) Veliki broj kliničkih slučajeva s naglom pojavom smrti.

Također, mikrobiološki uzročnik koji nije tipičan za geografsko područje pojave zaraze ili postoji sumnja na manipulaciju genetičkog materijala mikroorganizma, indikator je potencijalnog bioterorističkog napada (Chen et al. 2017).

4.2. Obrada žrtava bioterorističkih napada

Obrada žrtava bioterorističkih napada zahtijeva jasnu organizaciju i komunikaciju zaduženog zdravstvenog i sigurnosnog tima. Tijekom obrade žrtava bioterorizma, bitno je naglasiti da se bioteroristički agensi često ne prenose interhumano te da je opasnost od ponovne aerosolizacije bioterorističkog agensa niska (Simon 1997).

4.2.1. Higijenski aspekti obrade žrtava

Svi pacijenti trebaju biti obrađeni uzimajući u obzir opće mjere opreza (Garner 1996). Takve mjere preveniraju direktan kontakt sa svim tjelesnim tekućinama, sekretima, ekskretima,

oštećenom kožom i sluznicama. Mjere uključuju: pranje ruku, korištenje rukavica, zaštitnih maski i vizira te zaštitnih pregača.

Nakon kontakta s krvlju, tjelesnim tekućinama i izlučevinama te kontaminiranim predmetima, obavezno je pranje ruku neovisno o korištenju rukavica. Pranje ruku je preporučeno neposredno nakon uklanjanja rukavica te između kontakta s različitim pacijentima. Potrebno je korištenje ili običnog ili antimikrobnog sapuna. Eksperimentalnim uspoređivanjem različitih higijenskih produkata zapazilo se da je obični sapun jednako učinkovit u uklanjanju spora kao i antimikrobni sapun ili 2% otopina klorheksidina, no utvrđeno je da etanol ne uklanja navedene spore te se stoga ne preporučuje (Weber et al. 2003). Potrebno je koristiti čiste, sterilne rukavice tijekom kontakta s krvlju, tjelesnim izlučevinama, kontaminiranim predmetima, sluznicama, oštećenom i neoštećenom kožom. Rukavice je potrebno mijenjati između različitih postupaka na istom pacijentu u slučaju doticaja s kontaminiranim materijalom. Potrebno je oprati ruke nakon korištenja rukavica. Maska za lice, zaštita za oči i vizir koriste se za zaštitu mukoze očiju, nosa i usta tijekom različitih postupaka u svrhu liječenja i njege pacijenata, posebno kod onih koji uključuju tjelesne tekućine. Zaštitne se pregače koriste u svrhu zaštite kože te onečišćenja osobne odjeće tijekom medicinskih postupaka, posebice kod onih koji uključuju tjelesne tekućine. Odabir vrste pregače i materijala pregače treba biti pogodan za planirani medicinski postupak i predviđeni kontakt s tjelesnim tekućinama. Umrljane pregače treba ukloniti te treba oprati ruke nakon uklanjanja pregače zbog izbjegavanja daljnjeg širenja mikroorganizama (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

4.2.2. Smještaj i transport žrtava bioterorističkih napada

U slučaju napada koji rezultira manjim brojem žrtava, pacijente treba smjestiti sukladno pravilima o izolaciji pojedine zdravstvene ustanove. No, u slučaju bioterorističkih napada s velikim brojem žrtava te neadekvatnim prostorom za smještajem pojedinaca u zasebnu izolaciju, koriste se alternativni načini smještaja pacijenata. Strategija smještaja žrtava može se temeljiti na smještaju pacijenata sa sličnim simptomima u zasebne odjele klinika i bolnica te u posebne zdravstvene objekte. Prilikom odabira posebnih smještajnih prostora bitno je procijeniti protok zraka i ventilaciju objekta, pristup adekvatnom vodovodu i kanalizaciji te procijeniti smještajni kapacitet. Ulazak u objekt treba biti pod nadzorom te ograničen u svrhu sprječavanja daljnjeg širenja infekcije, no bitno je osigurati pristup terapijskim i dijagnostičkim postupcima (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Transport pacijenata zaraženih bioterorističkim agensima trebao bi biti minimiziran te ograničen samo na kretanje nužno za njegu pacijenta.

4.2.3. Dezinfekcija i sterilizacija opreme i okoliša

Načela standardnih mjera opreza trebaju se primjenjivati prilikom korištenja opreme za njegu pacijenata i kontrolu okoliša. Svaka ustanova treba imati utvrđene procedure za redovitu njegu, čišćenje i dezinfekciju površina, kreveta, opreme uz krevet i drugih često dodirivanih površina. Odobrena germicidna sredstva za čišćenje trebaju biti dostupna u područjima za njegu pacijenata u svrhu čišćenje prolivenog kontaminiranog materijala i dezinfekciju opreme. Korištena oprema koja je zaprljana ili potencijalno kontaminirana krvlju, tjelesnim tekućinama, sekretima ili ekskretima, treba se koristiti na način koji sprječava izlaganje kože i sluznica, izbjegava kontaminaciju odjeće i smanjuje vjerojatnost prijenosa mikroorganizama na druge pacijente i okoliš. Pravila trebaju osigurati da se višekratna oprema ne koristi za njegu drugog pacijenta sve dok nije propisno očišćena i obrađena, a predmete za jednokratnu upotrebu treba pravilno odlagati. Sterilizacija je obavezna za sve instrumente i opremu koji ulaze u sterilna tkiva ili kroz koje teče krv (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Sobe i oprema pacijenata s infekcijama uzrokovanim bioterorističkim agensima trebaju se čistiti prema istim postupcima koji se primjenjuju za sve pacijente, osim ako specifični mikroorganizam i stupanj kontaminacije ne zahtijevaju posebno čišćenje. Također, za određene mikroorganizme koji mogu dugo preživjeti u neživom okruženju može biti potrebna temeljita dezinfekcija. Posteljina pacijenata treba obrađivati prema standardnim mjerama opreza. Iako može biti kontaminirana, rizik od prijenosa bolesti je zanemariv ako se njom rukuje, transportira i pere na način koji sprječava prijenos mikroorganizama na druge pacijente, osoblje i okoliš. Kontaminirani otpad treba razvrstavati i odlagati u skladu s državnim i lokalnim propisima. U svakoj zdravstvenoj ustanovi trebaju biti uspostavljene politike za prevenciju ozljeda na radu i izloženosti patogenima putem krvi, u skladu sa standardnim i univerzalnim mjerama opreza (APIC Bioterrorism Task Force 1999, Garner 1996).

4.2.4. Otpuštanje pacijenata iz zdravstvene ustanove te *post mortem* njega

Pacijenti zaraženi bioterorističkim agensima ne smiju biti otpušteni iz zdravstvene ustanove dok se ne procijeni da više nisu zarazni. Unatoč tome, u slučajevima velikog broja zaraženih osoba, ključan je razvoj strategija i uputa za kućnu njegu pacijenata. Takve strategije sadrže

upute o pravilnoj izolaciji zaražene osobe, pranju ruku, odlaganju otpada te čišćenju i dezinfekciji okoliša i osobnih predmeta pacijenata (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Prilikom *post mortem* njege pacijenata, svi odjeli i laboratoriji usmjereni patologiji koji rukuju uzorcima oboljelih, trebaju biti obaviješteni o zarazi pacijenta bioterorističkim agensima. Sve obdukcije moraju se provoditi koristeći već opisane mjere osobne zaštite (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

4.3. Postekspozicijska obrada pacijenata

Zaštita pacijenata provodi se od trenutka sumnje na izloženost bioterorističkom agensu, a osim brige za ugroženu populaciju i pacijente uključuje i niz mjera koje se provode u okolišu kako bi se spriječilo daljnje širenje zaraze.

4.3.1. Dekontaminacija pacijenata i okoliša

Cilj dekontaminacije nakon moguće izloženosti bioterorističkom agensu jest smanjiti vanjsku kontaminaciju pacijenta i spriječiti daljnje širenje agensa. Potreba za dekontaminacijom ovisi o sumnji na izloženost, a u većini slučajeva neće biti nužna. Dekontaminacija treba biti razmatrana samo u slučajevima značajne kontaminacije. Odluke o potrebi za dekontaminacijom trebaju se donositi u suradnji s državnim i lokalnim zdravstvenim odjelima (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Dekontaminacija izloženih osoba prije prijema u zdravstvenu ustanovu može biti potrebna kako bi se osigurala sigurnost pacijenata i osoblja tijekom pružanja njege. Prilikom izrade planova za pripravnost na bioterorizam, ustanove trebaju razmotriti dostupne lokacije i postupke za dekontaminaciju pacijenata prije ulaska u ustanovu. Ovisno o agensu, riziku od ponovne aerosolizacije ili riziku povezanom s kožnom izloženošću, može biti potrebno uklanjanje odjeće izloženih osoba. Nakon uklanjanja kontaminirane odjeće, pacijente treba uputiti da se otuširaju sapunom i vodom ili im, ako je potrebno, pružiti pomoć. Štetne prakse, poput kupanja pacijenata u otopinama izbjeljivača, nepotrebne su i treba ih izbjegavati. Za ispiranje očiju preporučuju se čista voda, fiziološka otopina ili komercijalne oftalmološke otopine. Ako je potrebno, nakon uklanjanja na mjestu dekontaminacije, odjećom pacijenata trebaju rukovati isključivo osobe koje nose odgovarajuću osobnu zaštitnu opremu i treba je staviti u nepropusnu vrećicu kako bi se spriječila daljnja kontaminacija okoliša. Odlaganje i upravljanje otpadom

vrši se sukladno lokalnim zakonima o odlaganju medicinskog i opasnog otpada (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

4.3.2. Postekspozicijska profilaksa i imunizacija

Postekspozicijska profilaksa i imunizacija treba biti provedena sukladno aktualnim smjernicama obrade infekcije pojedinim bioterorističkim agensima. U predviđenim zdravstvenim ustanovama usmjerenim obradi i njezi žrtava bioterorističkih agensa treba biti osiguran pristup lijekovima i cjepivima usmjerenim mogućim uzročnim agensima. Zdravstvene ustanove trebaju imati jasne postupke za prepoznavanje i upravljanje slučajevima kada su zdravstveni djelatnici izloženi zaraznim pacijentima. Vođenje točnih evidencija o zdravlju zaposlenika značajno olakšava brzo prepoznavanje, kontaktiranje, procjenu i pružanje potrebne skrbi zdravstvenim djelatnicima nakon moguće izloženosti (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Kemoprofilaksa je dostupna za mnoge infekcije, poput antraksa, kuge, tularemije, bruceloze i Q-groznice. Ciprofloksacin i doksiciklin koriste se za prevenciju antraksa, tularemije i kuge (Russell et al. 1996). Trimetoprim-sulfametoksazol može imati ulogu u kemoprofilaksi kod sakagije i melioidoze (Russell et al. 2000). Za brucelozu se preferira kombinirana terapija doksiciklinom i rifampicinom u trajanju od 21 dan (Robichaud et al. 2004). Kemoprofilaksa djece ili trudnica zahtijeva pažljiviju procjenu omjera rizika i koristi, s obzirom na moguće probleme povezane s primjenom antibiotika u ovim posebnim skupinama (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

Razvijen je niz antitoksina za neutralizaciju bioloških agenasa. Dizajnirani su antitoksini za zaštitu od trovanja ricin-toksinom, botulinum-toksinom i antraksom, no samo su neki od njih trenutno dostupni na tržištu (Raine & Young 2004). Dva monoklonska antitijela koja neutraliziraju *Bacillus anthracis*, raxsibakumab i obiltoksaksimab, odobrena su od strane Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) za prevenciju i liječenje inhalacijskog antraksa. Također je odobreno i poliklonalno antitijelo za liječenje antraksa.

U slučaju bioterorističkog napada, dostupna su cjepiva namijenjena profilaksi protiv antraksa (Garner 1996), velikih boginja, *Ebole* i kolere.

4.3.3. Trijaža i obrada izloženosti velikih razmjera

Svaka zdravstvena ustanova, uz sudjelovanje povjerenstva za kontrolu infekcija, uprave, tehničkog osoblja, hitne službe, voditelja laboratorija i voditelja sestrištva, unaprijed definira najučinkovitiji način pružanja skrbi u slučajevima velikih izloženosti. U svojim planovima pripravnost u slučaju bioterorističkih napada, ustanove trebaju uključiti proces trijaže, siguran i zaštićen smještaj i njegu velikog broja pogođenih osoba. Potrebe ustanove variraju ovisno o veličini regionalne populacije i blizini drugih zdravstvenih ustanova te vanjske pomoći (Tucker 1997). Planiranje trijaže i upravljanja napada velikih razmjera uključuje (APIC Bioterrorism Task Force 1999):

- a) Uspostavljanje komunikacijskih mreža i kontakta između tijela autoriteta potrebnih za koordinaciju skrbi na terenu.
- b) Planiranje obustave usluga i postupaka koji nisu hitni.
- c) Identifikacija izvora za nabavku potrebnih cjepiva, imunoglobulina, antibiotika i antitoksina, uz pomoć lokalnih i državnih zdravstvenih tijela.
- d) Planiranje učinkovite procjene za prihvata (pravila trijaže za pojedinu situaciju) i otpust pacijenata.
- e) Razvijanje uputa za otpust pacijenata koji se smatraju nezaraznima ili kojima je potrebna dodatna skrb na terenu, uključujući detalje o potrebi za daljnjom medicinskom skrbi.
- f) Određivanje dostupnosti i izvora za nabavku dodatne medicinske opreme i potrepština (npr. ventilatori) koje su potrebne za hitnu skrb u slučajevima bioterorističkih napada velikih razmjera.
- g) Planiranje raspodjele ili preraspodjele potrebne opreme i ljudstva.
- h) Procjena ljudskih i materijalnih kapaciteta pojedinih dijagnostičkih odjela.

4.4. Psihološki aspekti bioterorizma

Nakon bioterorističkih događaja očekuju se strah i panika među pacijentima i zdravstvenim djelatnicima. Psihološki odgovori na takve događaje mogu uključivati ljutnju, paniku, iracionalnu zabrinutost oko infekcije, strah od zaraze, paranoju, socijalnu izolaciju ili demoralizaciju. Stručnjaci za kontrolu infekcija uspostavljaju suradnju s osobljem usmjerenim mentalnom zdravljem (npr. psihijatrima, psiholozima, socijalnim radnicima, religijskim osobljem i volonterskim grupama) i olakšavaju njihovu suradnju s uredima i zavodima usmjerenim

hitnim medicinskim situacijama i medijima. Stručnjaci za medije na lokalnoj i državnoj razini mogu pružati pomoć u komunikaciji s građanstvom (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

U slučaju bioterorističkih napada, krizno komuniciranje, kao i komunikacija u krizi, predstavlja važan segment rada u uspostavljanju mira i reda u populaciji te u olakšavanju organizacije rada zdravstvenih i socijalnih službi.

Pri razvoju plana pripravnosti u slučaju bioterorizma, treba razmotriti sljedeće strategije kako bi se adresirali strahovi pacijenata i opće javnosti (APIC Bioterrorism Task Force 1999):

- a) Smanjiti paniku jasno objašnjavajući rizike, nudeći pažljivu, ali brzu medicinsku procjenu i liječenje te izbjegavati nepotrebnu izolaciju ili karantenu.
- b) Liječiti anksioznost kod osoba koje nisu izložene, ali osjećaju somatske simptome (npr. psihološkom podrškom ili, ako je potrebno, primjenom anksiolitika).

Prilikom adresiranja strahova zdravstvenih radnika treba uzeti u obzir sljedeće strategije (APIC Bioterrorism Task Force 1999):

- a) Pružiti edukaciju o pripravnosti na bioterorizam, uključujući rasprave o mogućim rizicima i planovima za zaštitu zdravstvenih radnika.
- b) Potaknuti aktivno, dobrovoljno sudjelovanje u procesu planiranja pripravnosti na bioterorizam.
- c) Poticati sudjelovanje u simulacijama odgovora na nesreće i katastrofe.

Zdravstveni radnici koji su uplašeni ili tjeskobni mogu imati koristi od svojih uobičajenih metoda podrške ili od dodjele korisnih uloga u procesu odgovora na katastrofe (Holloway et al. 1997).

4.4.1. Informacije za pacijente i javnost

Pacijentima, njihovim posjetiteljima i javnosti bitno je pružati jasne, konzistentne i razumljive informacije koje se tiču osobne sigurnosti i nejasnoća u slučajevima bioterorističkih napada. Svaki plan pripravnosti u slučaju bioterorističkih napada treba imati jasno definiran odnos autoriteta i podjelu uloga (zapovjedni lanac). Unaprijed trebaju biti pripremljeni kanali i načini za komunikaciju s pacijentima i javnosti. U slučaju neadekvatnog iznošenja informacija

javnosti, postoji mogućnost porasta anksioznosti i širenja dezinformacija među javnosti (APIC Bioterrorism Task Force 1999).

5. ZAKLJUČAK

Bioterrorizam predstavlja ozbiljnu opasnost za ljudsko zdravlje zbog broja potencijalnih bioterrorističkih agenasa te načina njihove diseminacije. Motivi iza terorističkih djela raznovrsni su te mogu biti politički, ideološki, religijski i kriminalni, a mete napada kreću se u rasponu od pojedinih osoba pa do velikih organizacija. Vrlo brzi tehnološki razvoj civilizacije ostavlja velike mogućnosti za razvoj do sada neviđenih oblika bioterrorizma te je pripravnost na takve događaje ključna za očuvanje ljudskoga zdravlja.

Medicinska intervencija u slučajevima bioterrorizma zahtijeva kompleksan pristup sukladno razvijenim protokolima u zajednici. Prvi korak u obradi terorističkog napada je prepoznavanje pojave bolesti u populaciji pomoću različitih nadzornih sustava, npr. bilježenja broja oboljelih od bolesti u određenom vremenu na određenom mjestu. U sklopu daljnje obrade žrtava terorističkog napada bitno je poštivati higijenska pravila u svrhu sprječavanja daljnjeg prijenosa zaraze, pravilno smjestiti žrtve i ograničiti njihovo kretanje te održavati nadzor nad pacijentima. Uz direktnu obradu žrtava napada, bitno je održavanje stanja pripravnosti intervencijskih službi, održavanje opće socijalne stabilnosti i sprječavanje pojave sekundarnih žrtava bioterrorizma posljedično širenju dezinformacija i razvoju straha i panike u zajednici.

Svaka zajednica treba imati unaprijed definirani plan odgovora na bioterrorizam u obliku različitih legislativa, jasne podjele odgovornosti i razvoja zapovjednog lanca te je bitno pravilno iskorištavanje svih mogućih socijalnih resursa u svrhu prevencije, ranog odgovora te neposrednog i dugoročnog održavanja stabilnosti zdravlja populacije.

Dostupnost bioterrorističkih agenasa, kao i relativno veliki broj pokušaja ali i počinjenja bioterrorizma u novijoj povijesti, upućuju na povećanu potrebu za odgovarajućom edukacijom zdravstvenih profesionalaca u svrhu lakšeg, ranijeg i točnijeg prepoznavanja bioterrorističkih događaja i mogućeg uzročnog agensa te pravovremene reakcije s ciljem zaštite populacije i zdravstvenog sustava.

6. LITERATURA

Albert MR, Ostheimer KG, Liewehr DJ, Steinberg SM, Breman JG (2002) Smallpox manifestations and survival during the Boston epidemic of 1901 to 1903. *Ann Intern Med* 137(12):993-1000. doi:10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00013.

APIC Bioterrorism Task Force, CDC Hospital Infections Program Bioterrorism Working Group (1999) Bioterrorism readiness plan: A template for healthcare facilities (Internet). <https://emergency.cdc.gov/bioterrorism/pdf/13apr99APIC-CDCBioterrorism.pdf>. Accessed 19 August 2024.

Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, Lillibridge S, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Swerdlow DL, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense (2001) Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 285(8):1059-1070. doi:10.1001/jama.285.8.1059. Erratum in: *JAMA* 285(16):2081.

Auwaerter PG, Penn RL (2020) *Francisella tularensis* (tularemia). U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ur.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9. izd. Philadelphia: Elsevier, str. 2759.

Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, Kaducu F, Lukwiya M, Sanchez A, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE (2007) Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis* 196 Suppl 2:S142-7. doi:10.1086/520545.

Beatty ME, Ashford DA, Griffin PM, Tauxe RV, Sobel J (2003) Gastrointestinal anthrax: review of the literature. *Arch Intern Med* 163(20):2527-2531. doi:10.1001/archinte.163.20.2527.

Berger T, Kassirer M, Aran AA (2014) Injectional anthrax - new presentation of an old disease. *Euro Surveill* 19(32):20877. doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.32.20877.

Bleck TP (2005) *Clostridium botulinum* (botulism). U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, urednici. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, str. 2822.

Bleek PC (2011) Revisiting Aum Shinrikyo: New Insights into the Most Extensive Non-State Biological Weapons Program to Date (Internet).

<https://www.nti.org/analysis/articles/revisiting-aum-shinrikyo-new-insights-most-extensive-non-state-biological-weapons-program-date-1/>. Accessed 13 August 2024.

Bonney JK, Adu B, Sanders T, Pratt D, Adams P, Asante IA, Bonney EY, Agbodzi B, Kumordjie S, Faye M, Obodai E, Ketorwoley P, Yeboah C, Tublu M, Diagne MM, Diallo A, Ofori M, Laryea D, Asiedu-Bekoe F, Kyei GB, Ohene SA, Boateng G, Chapman R, Faye O, Wiley M, Odoom J, Sall A, Kasolo FC, Yeboah-Manu D (2023) Marburg Virus Disease in Ghana. *N Engl J Med* 388(25):2393-2394. doi:10.1056/NEJMc2300867.

Bower WA, Schiffer J, Atmar RL, Keitel WA, Friedlander AM, Liu L, Yu Y, Stephens DS, Quinn CP, Hendricks K; ACIP Anthrax Vaccine Work Group (2019) Use of anthrax vaccine in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2019. *MMWR Recomm Rep* 68(4):1-14. doi:10.15585/mmwr.rr6804a1.

Bower WA, Yu Y, Person MK, Parker CM, Kennedy JL, Sue D, Hesse EM, Cook R, Bradley J, Bulitta JB, Karchmer AW, Ward RM, Cato SG, Stephens KC, Hendricks KA (2023) CDC Guidelines for the Prevention and Treatment of Anthrax, 2023. *MMWR Recomm Rep* 72(6):1-47. doi:10.15585/mmwr.rr7206a1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 73(31):689. doi:10.15585/mmwr.mm7331a4.

Brachman PS (1980) Inhalation anthrax. *Ann N Y Acad Sci* 353:83-93. doi:10.1111/j.1749-6632.1980.tb18910.x.

Breman JG, Henderson DA (2002) Diagnosis and management of smallpox. *N Engl J Med* 346(17):1300-1308. doi:10.1056/NEJMra020025.

Brett ME, Respicio-Kingry LB, Yendell S, Ratard R, Hand J, Balsamo G, Scott-Waldron C, O'Neal C, Kidwell D, Yockey B, Singh P, Carpenter J, Hill V, Petersen JM, Mead P (2014) Outbreak of *Francisella novicida* bacteremia among inmates at a Louisiana correctional facility. *Clin Infect Dis* 59(6):826-33. doi:10.1093/cid/ciu430.

Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA (2010) Spore-forming Gram-positive bacilli: *Bacillus* & *Clostridium* species. Jawetz, Melnick, & Adelberg's *Medical Microbiology*. 25. izd. New York: Lange Medical Book, str.165-184.

Brooks M, Bash D (2013) Envelope tests positive for ricin at Washington mail facility. CNN (Internet). <https://edition.cnn.com/2013/04/16/us/tainted-letter-intercepted/index.html>. Accessed 13 August 2024.

Butler T (2013) Plague gives surprises in the first decade of the 21st century in the United States and worldwide. *Am J Trop Med Hyg* 89(4):788-93. doi:10.4269/ajtmh.13-0191.

Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, Colebunders R, De Roo A, Guimard Y, Katwiki KR, Kibadi K, Kipasa MA, Kuvula KJ, Mapanda BB, Massamba M, Mupapa KD, Muyembe-Tamfum JJ, Ndaberey E, Peters CJ, Rollin PE, Van den Enden E (1999) Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 179 Suppl 1:S1-7. doi:10.1086/514308.

Caffes N, Hendricks K, Bradley JS, Twenhafel NA, Simard JM (2022) Anthrax meningoencephalitis and intracranial hemorrhage. *Clin Infect Dis* 75(Suppl 3):S451-S458. doi:10.1093/cid/ciac521.

Campbell GL, Hughes JM (1995) Plague in India: a new warning from an old nemesis. *Ann Intern Med* 122(2):151-3. doi:10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00014.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Notice of CDC's discontinuation of investigational pentavalent (ABCDE) botulinum toxoid vaccine for workers at risk for occupational exposure to botulinum toxins. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 60(42):1454-5.

Centers for Disease Control and Prevention (2018) Bioterrorism Agents/Diseases (by category) (Internet). <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Accessed 13 August 2024.

Centers for Disease Control and Prevention (2023) Marburg Virus Disease Outbreaks in Equatorial Guinea and Tanzania (Internet). https://emergency.cdc.gov/han/2023/han00489.asp?ACSTrackingID=USCDC_511-DM102954&ACSTrackingLabel=HAN%20489%20-%20General%20Public&deliveryName=USCDC_511-DM102954. Accessed 15 August 2024.

Centers for Disease Control and Prevention (2024) How can botulism be prevented? (Internet). <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism/#prevent>. Accessed 13 August 2024.

Centers for Disease Control and Prevention (2024) National Botulism Surveillance (Internet). <https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html>. Accessed 13 August 2024.

Chen X, Chughtai AA, MacIntyre CR (2017) A systematic review of risk analysis tools for differentiating unnatural from natural epidemics. *Mil Med* 182(11):e1827-e1835. doi:10.7205/MILMED-D-17-00090.

Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, Bernstein J, Marcus SM, Kumar S, Malecki J, Sobel J, Braden CR (2006) Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 296(20):2476-2479. doi:10.1001/jama.296.20.2476.

Christie AB (1974) Smallpox. U: Edinburgh (ur.) *Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practices*. 2. izd. New York: Churchill Livingstone.

Christopher GW, Copenhaver M, Eitzen EM Jr (1997) Biological warfare: A historical perspective. *JAMA* 278:412-417.

Chung S, Baum CR, Nyquist AC (2020) Chemical-biological terrorism and its impact on children. *Pediatrics* 145(2):e20193749. doi:10.1542/peds.2019-3749.

Clark DV, Kibuuka H, Millard M, Wakabi S, Lukwago L, Taylor A, Eller MA, Eller LA, Michael NL, Honko AN, Olinger GG Jr, Schoepp RJ, Hepburn MJ, Hensley LE, Robb ML. (2015) Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 15(8):905-12. doi:10.1016/S1473-3099(15)70152-0.

Cronquist SD (2004) Tularemia: the disease and the weapon. *Dermatol Clin* 22(3):313. doi:10.1016/j.det.2004.03.009

de Greslan T, Billhot M, Rousseau C, Mac Nab C, Karkowski L, Cournac JM, Bordes J, Gagnon N, Dubrous P, Duron S, Moroge S, Quentin B, Koulibaly F, Bompaire F, Renard JL, Cellarier G. (2016) Ebola Virus-Related Encephalitis. *Clin Infect Dis* 63(8):1076-1078. doi:10.1093/cid/ciw469.

Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Friedlander AM, Hauer J, Layton M, Lillibridge SR, McDade JE, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense (2001) Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 285(21):2763-73. doi:10.1001/jama.285.21.2763.

Dowell VR Jr (1984) Botulism and tetanus: selected epidemiologic and microbiologic aspects. *Rev Infect Dis* 6 Suppl 1:S202-207. doi:10.1093/clinids/6.supplement_1.s202.

Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW (2020) Ebola. *N Engl J Med* 382(19):1832-42. doi:10.1056/NEJMra1901594.

Fleck-Derderian S, Shankar M, Rao AK, Chatham-Stephens K, Adjei S, Sobel J, Meltzer MI, Meaney-Delman D, Pillai SK (2017) The Epidemiology of Foodborne Botulism Outbreaks: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 66:S73-S81. doi:10.1093/cid/cix846.

Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, Pavlin JA, Christopher GW, Eitzen EM Jr (1997) Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 278:399-411.

Garner JS (1996) Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17(1):53-80. doi:10.1086/647190. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol* 17(4):214.

Golovliov I, Bäckman S, Granberg M, Salomonsson E, Lundmark E, Näslund J, Busch JD, Birdsell D, Sahl JW, Wagner DM, Johansson A, Forsman M, Thelaus J (2021) Long-term survival of virulent tularemia pathogens outside a host in conditions that mimic natural aquatic environments. *Appl Environ Microbiol* 87(6):e02713-20. doi:10.1128/AEM.02713-20.

Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, Lovejoy C, Meara I, Long P, Hruby DE (2018) Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med* 379(1):44-53. doi:10.1056/NEJMoa1705688.

Gursky E, Inglesby TV, O'Toole T (2003) Anthrax 2001: observations on the medical and public health response. *Biosecur Bioterror* 1(2):97-110. doi:10.1089/153871303766275763.

Guru PK, Becker TL, Stephens A, Cannistraro RJ, Eidelman BH, Hata DJ, Brumble L (2018) Adult intestinal botulism: a rare presentation in an immunocompromised patient with short bowel syndrome. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2(3):291-296. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.005.

Hall MJ, Norwood AE, Ursano RJ, Fullerton CS (2003) The psychological impacts of bioterrorism. *Biosecur Bioterror* 1:139-144. doi:10.1089/153871303766275817.

Harris S (1992) Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics. *Ann N Y Acad Sci* 666:21-52. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb38021.x.

Henderson DA (1999) The looming threat of bioterrorism. *Science* 283:1279-1282. doi:10.1126/science.283.5406.1279.

Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, Bradley JS, Morrow MG, Pavia AT, Rubinstein E, Holty JE, Messonnier NE, Smith TL, Pesik N, Treadwell TA, Bower WA; Workgroup on Anthrax Clinical Guidelines (2014) Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* 20(2):e130687. doi:10.3201/eid2002.130687.

Higgins A (2014) In Europe, Fear of Ebola Exceeds the Actual Risks (Internet). *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2014/10/18/world/europe/in-europe-fear-of-ebola-far-outweighs-the-true-risks.html>. Accessed 31 August 2024

Hinnebusch BJ (2005) The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr Issues Mol Biol* 7(2):197–212.

Holloway HC, Norwood AE, Fullerton CS, Engel CC, Ursano RJ (1997) The threat of biological weapons: prophylaxis and mitigation of psychological and social consequences. *JAMA* 278(5):425-427.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2023) Program rada. Očuvanje i unaprjeđenje zdravlja pučanstva kroz javnozdravstvenu djelatnosti. Dio za potrebe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje 01.01.2024.-31.12.2024 (Internet). https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/07/HZJZ_Program-rada-_HZZO_-2024.pdf. Accessed 20 Aug 2024.

Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Friedlander AM, Hauer J, Koerner JF, Layton M, McDade J, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Schoch-Spana M, Tonat K (2000) Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 283(17):2281-90. doi: 10.1001/jama.283.17.2281.

Jamieson DJ, Uyeki TM, Callaghan WM, Meaney-Delman D, Rasmussen SA (2014) What obstetrician-gynecologists should know about Ebola: a perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet Gynecol* 124(5):1005-1010. doi:10.1097/AOG.0000000000000533.

Jansen HJ, Breeveld FJ, Stijnis C, Grobusch MP (2014) Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clin Microbiol Infect* 20:488-496.

Jaspard M, Juchet S, Serra B, Mayoum B, Kanta IM, Camara MS, Mbala P, Kojan R, Malvy D (2021) Post-exposure prophylaxis following high-risk contact with Ebola virus, using

immunotherapies with monoclonal antibodies, in the eastern Democratic Republic of the Congo: an emergency use program. *Int J Infect Dis* 113:166-167. doi:10.1016/j.ijid.2021.09.053.

Johnson KM, Lange JV, Webb PA, Murphy FA (1977) Isolation and partial characterisation of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire. *Lancet* 1(8011):569-71. doi:10.1016/s0140-6736(77)92000-1.

Karadenizli A, Forsman M, Şimşek H, Taner M, Öhrman C, Myrtenäs K, Lärkeryd A, Johansson A, Özdemir L, Sjödin A (2015) Genomic analyses of *Francisella tularensis* strains confirm disease transmission from drinking water sources, Turkey, 2008, 2009 and 2012. *Euro Surveill* 20(21):21136. doi:10.2807/1560-7917.es2015.20.21.21136.

Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, Massamba M, Ndaberey D, Muyembe-Tamfum JJ, Bwaka MA, De Roo A, Colebunders R. (1999) Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 179 Suppl 1:S13-4. doi:10.1086/514288.

Klietmann WF, Ruoff KL (2001) Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 14(2):364-381.

Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M (2011) Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 204 Suppl 3:S810-6. doi:10.1093/infdis/jir299.

Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, Singh BR (2016) The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems. *Semin Neurol* 36(1):10-9. doi:10.1055/s-0035-1571215.

Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, Pourrut X, Gonzalez JP, Muyembe-Tamfum JJ, Formenty P (2009) Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis* 9(6):723-8. doi:10.1089/vbz.2008.0167.

Levine MM, Tapia M, Hill AV, Sow SO (2015) How the current West African Ebola virus disease epidemic is altering views on the need for vaccines and is galvanizing a global effort to field-test leading candidate vaccines. *J Infect Dis* 211(4):504-507. doi:10.1093/infdis/jiu513

Long SS (2001) Infant botulism. *Pediatr Infect Dis J* 20(7):707-709. doi:10.1097/00006454-200107000-00013.

Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, Günther S, van Griensven J (2019) Ebola virus disease. *Lancet* 393(10174):936-948. doi:10.1016/S0140-6736(18)33132-5. Erratum in: *Lancet* 393(10185):2038. doi:10.1016/S0140-6736(19)30960-2.

Matyas BT, Nieder HS, Telford SR 3rd (2007) Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard: clinical, epidemiologic, and ecological characteristics. *Ann N Y Acad Sci* 1105:351-77. doi:10.1196/annals.1409.013.

McNally R, Morrison M, Berndt J (1994) Effectiveness of medical defense interventions against predicted battlefield levels of botulinum toxin A. Science Applications International Corp.

Mechem CC, Walter FG (1994) Wound botulism. *Vet Hum Toxicol* 36(3):233-237.

Misasi J, Sullivan NJ (2021) Immunotherapeutic strategies to target vulnerabilities in the Ebolavirus glycoprotein. *Immunity* 54(3):412-436. doi:10.1016/j.immuni.2021.01.015.

Moore ZS, Seward JF, Lane JM (2006) Smallpox. *Lancet* 367(9508):425-435. doi:10.1016/S0140-6736(06)68143-9.

National Research Council (2011) Review of the Scientific Approaches Used during the FBI's Investigation of the 2001 Anthrax Letters. Washington (DC): National Academies Press (US).

Nelson CA, Brown J, Riley L, Dennis A, Oyer R, Brown C (2019) Lack of tularemia among health care providers with close contact with infected patients - A case series. *Open Forum Infect Dis* 7(1):ofz499. doi:10.1093/ofid/ofz499.

Nelson CA, Meaney-Delman D, Fleck-Derderian S, Cooley KM, Yu PA, Mead PS (2021) Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response. *MMWR Recomm Rep* 70(3):1-27. doi:10.15585/mmwr.rr7003a1.

Olson KB (1999) Aum Shinrikyo: once and future threat? *Emerg Infect Dis* 5:513-516. doi:10.3201/eid0504.990409.

Ogawa H, Miyamoto H, Nakayama E, Yoshida R, Nakamura I, Sawa H, Ishii A, Thomas Y, Nakagawa E, Matsuno K, Kajihara M, Maruyama J, Nao N, Muramatsu M, Kuroda M, Simulundu E, Changula K, Hang'ombe B, Namangala B, Nambota A, Katampi J, Igarashi M, Ito K, Feldmann H, Sugimoto C, Moonga L, Mweene A, Takada A (2015) Seroepidemiological

Prevalence of Multiple Species of Filoviruses in Fruit Bats (*Eidolon helvum*) Migrating in Africa. *J Infect Dis* 212 Suppl 2:S101-8. doi:10.1093/infdis/jiv063.

Paparella A (2016) Epidemiološke karakteristike botulizma u Hrvatskoj u razdoblju od 1995. do 2015 [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet.

Passaro DJ, Werner SB, McGee J, Mac Kenzie WR, Vugia DJ (1998) Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA* 279(11):859-863. doi:10.1001/jama.279.11.859.

Passi D, Sharma S, Dutta SR, Dudeja P, Sharma V (2015) Ebola Virus Disease (The Killer Virus): Another Threat to Humans and Bioterrorism: Brief Review and Recent Updates. *J Clin Diagn Res* 9(6):LE01-LE8. doi:10.7860/JCDR/2015/13062.6100

Pennington H (2003) Smallpox and bioterrorism. *Bull World Health Organ* 81(10):762-767.

Perry RD, Fetherston JD (1997) *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 10(1):35-66. doi: 10.1128/CMR.10.1.35.

Pinson L, Johns M, Ackerman G (2013) Ricin Letters Mailed to President and Senator (Internet). <https://www.start.umd.edu/publication/ricin-letters-mailed-president-and-senator>. Accessed 13 August 2024.

Poupard JA, Miller LA (1992) History of biological warfare: catapults to capsomeres. *Ann N Y Acad Sci* 666:9-20. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb38020.x.

Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P, Nkoghe D, Gonzalez JP, Leroy EM (2005) The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect* 7(7-8):1005-14. doi:10.1016/j.micinf.2005.04.006.

Prasad AN, Fenton KA, Agans KN, Borisevich V, Woolsey C, Comer JE, Dobias NS, Peel JE, Deer DJ, Geisbert JB, Lawrence WS, Cross RW, Geisbert TW (2023) Pathogenesis of aerosolized Ebola virus variant Makona in nonhuman primates. *J Infect Dis* 228:S604-16. doi:10.1093/infdis/jiad274.

Prentice MB, Rahalison L (2007) Plague. *Lancet* 369(9568):1196-1207. doi:10.1016/S0140-6736(07)60566-2.

Public Health Image Library (1967) ID: 20334 <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=20334> (Accessed 26 August 2024)

Public Health Image Library (1965) ID: 20546 <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=20546> (Accessed 26 August 2024)

Public Health Image Library (1965) ID: 21630 <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=21630> (Accessed 26 August 2024)

Raabe V, Lai L, Morales J, Xu Y, Roupael N, Davey RT, Mulligan MJ (2023) Cellular and humoral immunity to Ebola Zaire glycoprotein and viral vector proteins following immunization with recombinant vesicular stomatitis virus-based Ebola vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP). *Vaccine* 41(8):1513-1523. doi:10.1016/j.vaccine.2023.01.059.

Rainey GJ, Young JA (2004) Antitoxins: novel strategies to target agents of bioterrorism. *Nat Rev Microbiol* 2(9):721-6. doi:10.1038/nrmicro977.

Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchlinsky MJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Damon I, Sánchez PJ, Bell BP (2022) Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 71(22):734-742. doi:10.15585/mmwr.mm7122e1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 71(27):886. doi:10.15585/mmwr.mm7127a5.

Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C (2021) Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism. *MMWR Recomm Rep* 70(2):1-30. doi:10.15585/mmwr.rr7002a1.

Rasmussen S, Allentoft ME, Nielsen K, Orlando L, Sikora M, Sjögren KG, Pedersen AG, Schubert M, Van Dam A, Kapel CM, Nielsen HB, Brunak S, Avetisyan P, Epimakhov A, Khalyapin MV, Gnuni A, Kriiska A, Lasak I, Metspalu M, Moiseyev V, Gromov A, Pokutta D, Saag L, Varul L, Yepiskoposyan L, Sicheritz-Pontén T, Foley RA, Lahr MM, Nielsen R, Kristiansen K, Willerslev E (2015) Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell* 163(3):571-582. doi:10.1016/j.cell.2015.10.009.

Ristanović ES, Kokoškov NS, Crozier I, Kuhn JH, Gligić AS (2020) A Forgotten Episode of Marburg Virus Disease: Belgrade, Yugoslavia, 1967. *Microbiol Mol Biol Rev* 84(2):e00095-19. doi:10.1128/MMBR.00095-19.

Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E (2004) Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis* 38(12):e119-22. doi:10.1086/421024.

- Roffey R, Tegnell A, Elgh F (2002) Biological warfare in a historical perspective. *Clin Microbiol Infect* 8:450-454. doi:10.1046/j.1469-0691.2002.00501.x.
- Rosano TG (1998) *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, 2. izd. Baltimore. Williams and Wilkins.
- Rougeron V, Feldmann H, Grard G, Becker S, Leroy EM (2015) Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *J Clin Virol* 111-9. doi:10.1016/j.jcv.2015.01.014.
- Russell P, Eley SM, Bell DL, Manchee RJ, Titball RW (1996) Doxycycline or ciprofloxacin prophylaxis and therapy against experimental *Yersinia pestis* infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 37(4):769-74. doi:10.1093/jac/37.4.769.
- Russell P, Eley SM, Ellis J, Green M, Bell DL, Kenny DJ, Titball RW (2000) Comparison of efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental melioidosis and glanders. *J Antimicrob Chemother* 45(6):813-8. doi:10.1093/jac/45.6.813.
- Rydén P, Björk R, Schäfer ML, Lundström JO, Petersén B, Lindblom A, Forsman M, Sjöstedt A, Johansson A (2012) Outbreaks of tularemia in a boreal forest region depend on mosquito prevalence. *J Infect Dis* 205(2):297-304. doi:10.1093/infdis/jir732.
- Schantz EJ, Johnson EA (1997) Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 40(3):317-327. doi:10.1353/pbm.1997.0032.
- Schmid, G, Kaufmann, A (2002) Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clin Microbiol Infect* 8(8): 479–488. doi:10.1046/j.1469-0691.2002.00500.x.
- Simon JD (1997) Biological terrorism. Preparing to meet the threat. *JAMA* 278(5):428-430. doi:10.1001/jama.278.5.428.
- Sobel J, Tucker N, Sulka A, McLaughlin J, Maslanka S (2004) Foodborne botulism in the United States, 1990-2000. *Emerg Infect Dis* 10(9):1606-1611. doi:10.3201/eid1009.030745.
- Sobel J (2005) Botulism. *Clin Infect Dis* 41(8):1167-73. doi:10.1086/444507.
- Stockholm International Peace Research Institute (1971) *The Problem of Chemical and Biological Warfare: The rise of CB weapons*. New York. Almqvist & Wiksell, Humanities Press.
- Titball RW, Turnbull PC, Hutson RA (1991) The monitoring and detection of *Bacillus anthracis* in the environment. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser* 20:9-18.

Török TJ, Tauxe RV, Wise RP, Livengood JR, Sokolow R, Mauvais S, Birkness KA, Skeels MR, Horan JM, Foster LR (1997) A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. *JAMA* 278:389-395. doi:10.1001/jama.1997.03550050051033.

Tucker JB (1997) National health and medical services response to incidents of chemical and biological terrorism. *JAMA* 278(5):362-368.

United Nations (2019) Report of the Committee on the Elimination of Racial Discrimination: 67th session (Internet). <https://documents.un.org/doc/undoc/gen/g19/300/67/pdf/g1930067.pdf?token=RQBEpEJc81CuJwQ19Z&fe=true>. Accessed 13 August 2024.

US Food and Drug Administration (2021) FDA approves drug to treat smallpox (Internet). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-drug-treat-smallpox>. Accessed 20 Aug 2024.

Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, Liddell AM, Wolf T, Vetter P, Schmiedel S, Grünewald T, Jacobs M, Arribas JR, Evans L, Hewlett AL, Brantsaeter AB, Ippolito G, Rapp C, Hoepelman AI, Gutman J; Working Group of the U.S.–European Clinical Network on Clinical Management of Ebola Virus Disease Patients in the U.S. and Europe (2016) Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med* 374(7):636-46. doi:10.1056/NEJMoa1504874.

Wallin, A, Luksiene, Z, Zagminas, K, Surkiene, G (2007) Public health and bioterrorism: renewed threat of anthrax and smallpox. *Medicina* 43(4):278–284.

Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Gergen MF, Rutala WA (2003) Efficacy of selected hand hygiene agents used to remove *Bacillus atrophaeus* (a surrogate of *Bacillus anthracis*) from contaminated hands. *JAMA* 289(10):1274-7. doi:10.1001/jama.289.10.1274.

Welty TK, Grabman J, Grabman J KE (1985) Nineteen cases of plague in Arizona. A spectrum including ecthyma gangrenosum due to plague and plague in pregnancy. *West J Med* 142(5):641-6.

Wenner KA, Kenner JR (2004) Anthrax. *Dermatol Clin* 22(3):247-256. doi:10.1016/j.det.2004.03.001.

WHO (1980) The global eradication of smallpox: Final report of the global commission for the certification of smallpox eradication. Geneva. World Health Organization.

World Health Organization (2005) Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance. *Biosecur Bioterror* 3:268-269.

Yang R. (2017). Plague: Recognition, Treatment, and Prevention. *J Clin Microbiol* 56(1). doi:10.1128/JCM.01519-17

Zhu W, Zhang Z, He S, Wong G, Banadyga L, Qiu X (2018) Successful treatment of Marburg virus with orally administrated T-705 (Favipiravir) in a mouse model. *Antiviral Res* 151:39-49. doi:10.1016/j.antiviral.2018.01.011.

Zumbrun EE, Abdeltawab NF, Bloomfield HA, Chance TB, Nichols DK, Harrison PE, Kotb M, Nalca A (2012) Development of a murine model for aerosolized ebolavirus infection using a panel of recombinant inbred mice. *Viruses* 4(12):3468-93. doi:10.3390/v4123468.

Žmak L, Bošnjak S, Pem Novosel I, Juzbašić T, Vilibić-Čavlek T, Tabain I, Miškić T, Lohman Janković I, Brkić I, Gverić Grginić A (2024) Large Anthrax Outbreak in a New Locality in Croatia, 2022. *Life* 14(3):349. doi:10.3390/life14030349.

7. ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Iskri Alexandri Noli za svu pomoć i savjetovanje prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Usto želim zahvaliti svima koji su me podupirali tijekom života da dosegнем ovu točku u kojoj sam sad i što ne prestaju vjerovati u mene ni kada ja sam ne vjerujem u sebe. Zahvaljujem svojim roditeljima Igoru i Željki što su me oduvijek podupirali, uskakali mi kada bih bio u problemima, vozili me okolo, uzrujavali se kad bih otišao na drugi kraj svijeta i što su mi dali prostora da se samostalno razvijem u osobu koja sam sad i što su mi omogućili da budem tko želim. Želim zahvaliti svojoj sestri Tei što mi je cijeli život predstavljala izazove te me poticala da budem ustrajni. Zahvaljujem svojim bakama, Branki i Zdenki, te dedama, Zlatku i Božidaru, što su me inspirirali tijekom cijelog mog života i utabali put koji mi je omogućio da postanem liječnik. Želim zahvaliti svojim mačkama, Piki i Mimi, što su bile uz mene i bile mi sreća i utjeha u svim trenucima života i što su mi redovito sjedile na knjigama dok sam učio.

Želim zahvaliti svim profesorima tijekom mog obrazovanja koji su prepoznali moj potencijal i motivirali me da se stalno usavršujem.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima, pogotovo Paoli, Lari, Lari i Luni, što se pratimo kroz život već 10 godina, što smo zajedno završili fakultete i što smo zajedno dijelili sve što nam je život stavio pred nas i što ćemo zajedno proći još kroz puno toga, neovisno o tome bilo to lijepo ili malo manje lijepo. Želim zahvaliti Ginekolozima i veselim se tome što ćemo biti kolege.

Želim zahvaliti Stipi zato što je vjerovao i vjeruje u mene, zato što mi je pomogao u svim aspektima moga života (uključujući i u izradi ovog diplomskog rada), zato što me čini boljom osobom i što mi daje vjeru u ljude. Sretan sam jer nas čeka još puno toga.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 23. siječnja 2000. godine u Zagrebu. Završio sam Gimnaziju Tituša Brezovačkog 2018. godine te sam iste godine upisao Medicinski fakultet u Zagrebu. Usto, završio sam osnovnu glazbenu školu GU Elly Bašić.

Sudjelovao sam u znanstvenim i kliničkim studentskim razmjenama (Maringa, Brazil, 2021.; Cuenca, Ekvador, 2022.; Astana, Kazahstan, 2024.), na stručnoj praksi (Kopenhagen, Danska, 2024.), te u volonterskom programu (Istanbul, Turska, 2018.). Sudjelovao sam u radu Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 2021. do 2023. godine kao član Predsjedništva te sam osnovao Odbor za promicanje mentalnog zdravlja u sklopu Studentskog zbora. Sudjelovao sam u radu Katedre za medicinsku biologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu kao demonstrator u nastavi u akademskoj godini 2019./2020. Autor sam 4 znanstvene publikacije (Silva et al. 2022, Pendic et al. 2024, Pendic & Smud Orehovec 2024, Posavec et al. 2024) te sam sudjelovao na međunarodnim konferencijama kao izlagač.

Dobitnik sam Stipendije Grada Zagreba za izvrsnost u razdoblju od 2017. do 2024. godine, Dekanove nagrade za izvrsnost Medicinskog fakulteta u Zagrebu 2019. godine, te Rektorove nagrade za društveno koristan rad Sveučilišta u Zagrebu 2022. godine. Dobitnik sam Potvrde o izvrsnosti za izvanredno kratko studentsko izlaganje na 12. jadranskom i 8. hrvatskom Kongresu farmakoeonomike i istraživanja ishoda (*Congress of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*).

Tečno govorim engleski jezik, posjedujem napredno znanje španjolskog jezika te osnovno znanje danskog i ruskog jezika.