

# Antirabična djelatnost u Krapinsko-zagorskoj županiji u razdoblju od 2008. do 2018. godine

---

**Mahmutović, Bojana**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2022**

*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:105:538472>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet

Bojana Mahmutović, dr.med.,  
specijalistica epidemiologije

ANTIRABIČNA DJELATNOST U KRAPINSKO-  
ZAGORSKOJ ŽUPANIJI U RAZDOBLJU OD 2008. DO  
2018. GODINE

Završni specijalistički rad

Zagreb, lipanj 2022. godine

Zavod za javno zdravstvo  
Krapinsko-zagorske županije

Sveučilišni poslijediplomski studij  
epidemiologija

Mentor: Doc. prim. dr. sc. Radovan Vodopija, dr. med.,  
specijalist epidemiologije

Redni broj rada:

Ovaj rad nastao je zahvaljujući inicijativi i mentorstvu doc. prim. dr. sc. Radovana Vodopije, dr. med, spec. epidemiologije, koji me podržavao kroz cijeli proces izrade rada, kako svojim profesionalnim i stručnim radom, tako i svojom upornošću, te mu ovim putem zahvaljujem na svom trudu koji je uložio.

Zahvaljujem se i prof. dr. sc. Sanji Musić Milanović, dr. med., spec. epidemiologije na ukazanom povjerenju i produljenju roka izrade rada koji se odužio zbog privatnih i poslovnih obaveza.

Također veliko hvala doc. dr. sc. Mariju Šekeriji na smjernicama i pomoći prilikom planiranja analize i načina prikaza podataka.

Veliko hvala doktoru Ivanu Lipovcu i doktorici Gordani Popijač- Cesar koji su mi usadili ljubav prema epidemiologiji i naučili me „zanatu“.

I za kraj, veliko hvala mojoj obitelji, roditeljima Marijani i Miloradu, suprugu Alanu, te sinovima Viti i Lukasu (koji nam stiže za par dana), što su me podržavali, vjerovali u mene i izdržali zajedno sa mnom.

## SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA.....	3
1. UVOD .....	4
1.1. Republika Hrvatska i Krapinsko-zagorska županija .....	4
1.2. Zavod za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije .....	6
1.3. Bjesnoća .....	8
1.3.1. Virus bjesnoće .....	8
1.3.2. Pojavni oblici, vektori, ulazna vrata, inkubacija, osjetljivost domaćina .....	10
1.3.3. Klinička slika bolesti.....	12
1.3.4. Dijagnostika bjesnoće .....	14
1.3.5. Liječenje bjesnoće .....	16
1.4. Epidemiologija bjesnoće u Svijetu, Republici Hrvatskoj i Krapinsko-zagorskoj županiji	17
1.5. Prevencija bjesnoće.....	18
1.5.1. Svjetski dan borbe protiv bjesnoće- 28. rujna .....	19
1.5.2. „Zero human rabies deaths by 2030.“- WHO, OIE, FAO, GARC.....	19
1.5.3. Kontrola bjesnoće u prirodnim žarištima .....	21
1.5.4. Kontrola urbane bjesnoće.....	24
1.5.5. Prevencija bjesnoće kod ljudi.....	25
1.5.5.1. Kategorizacija ugriza .....	25
1.5.5.2. Obrada rane.....	27
1.5.5.3. Postekspozicijska profilaksa bjesnoće .....	27
1.5.5.4. Pasivna imunizacija protiv bjesnoće .....	29
1.5.5.5. Suradnja s veterinarskim službama .....	30
1.5.5.6. Zakonska regulativa .....	31
1.5.5.7. Preekspozicijska profilaksa bjesnoće .....	33
2. CILJ RADA .....	36
3. MATERIJALI I METODE .....	37
3.1. Materijali .....	37
3.2. Metode .....	37
4. REZULTATI .....	38
5. RASPRAVA .....	46

6. ZAKLJUČAK.....	49
POPIS LITERATURE.....	50
SAŽETAK NA HRVATSKOM.....	54
SAŽETAK I NASLOV RADA NA ENGLISKOM.....	55
ŽIVOTOPIS AUTORA.....	56
POPIS PRILOGA.....	57

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ACIP	Advisory Comitte on Immunization and Practice
ERIG	Konjski antirabični imunoglobulin
GARC	Golbal Alliance for Rabies Control
HDC	Cjepivo proizvedeno na humanim diploidnim stanicama
HRIG	Humani antirabični imunoglobulin
KZŽ	Krapinsko-zagorska županija
NN	Narodne novine
OIE	World Organisation for Animal Health
PCECV	Cjepivo proizvedeno na pročišćenim stanicama pilećih embrija
PeP	Postekspozicijska profilaksa
PreP	Preekspozicijska profilaksa
PVRV	Cjepivo proizvedeno na pročišćenim Vero stanicama
RH	Republika Hrvatska
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	Središnji živčani sustav
WHO	World Health Organization
ZZJZ KZŽ	Zavod za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije

## 1. UVOD

### 1.1. Republika Hrvatska i Krapinsko-zagorska županija

Republika Hrvatska (RH) je europska država, u geopolitičkom smislu srednjoeuropska i sredozemna država, a zemljopisno smještena u južnom dijelu Srednje Europe te u sjevernom dijelu Sredozemlja. Od 2013. godine službena je članica Europske unije (Slika 1).

Kopnena površina iznosi 56 542 km<sup>2</sup>, a površina obalnog mora 31 067 km<sup>2</sup> što Hrvatsku svrstava među srednje velike europske zemlje. Prema procjenama Državnog zavoda za statistiku Hrvatska je sa 4 434 508 stanovnika 2008. godine<sup>1</sup> pala na 4 087 843 stanovnika 2018. godine.<sup>2</sup> Hrvatska je podijeljena na dvadeset županija i Grad Zagreb koji ima status županije (Slika 2).<sup>3</sup>



Slika 1. Republika Hrvatska kao zemlja članica EU; Dostupno na [30.6.2022.]:

<https://european-union.europa.eu/easy-read/en>

Županija	Sjedište	Površina (km <sup>2</sup> )	Stanovništvo (Popis 2011.)
Grad Zagreb	Zagreb	641	792.875
Međimurska	Čakovec	730	114.414
Krapinsko-zagorska	Krapina	1.224	133.064
Varaždinska	Varaždin	1.261	176.046
Koprivničko-križevačka	Koprivnica	1.746	115.582
Dubrovačko-neretvanska	Dubrovnik	1.783	122.783
Požeško-slavonska	Požega	1.845	78.031
Brodsko-posavska	Slavonski Brod	2.043	158.559
Virovitičko-podravska	Virovitica	2.068	84.586
Vukovarsko-srijemska	Vukovar	2.448	180.117
Bjelovarsko-bilogorska	Bjelovar	2.652	119.743
Istarska	Pazin	2.820	208.440
Šibensko-kninska	Šibenik	2.939	109.320
Zagrebačka	Zagreb	3.078	317.642
Primorsko-goranska	Rijeka	3.582	310.195
Karlovačka	Karlovac	3.622	128.749
Zadarska	Zadar	3.642	170.398
Osječko-baranjska	Osijek	4.152	304.899
Sisačko-moslavačka	Sisak	4.463	172.977
Šplitsko-dalmatinska	Split	4.534	455.242
Ličko-senjska	Gospić	5.350	51.022

Slika 2. Županije u RH, sa svojim sjedištima, površinom i brojem stanovnika; Dostupno na [15.5.2018.]:

<https://hr.wikipedia.org/wiki/Hrvatska>

Županija je jedinica područne (regionalne) samouprave u RH čije područje predstavlja prirodnu, povijesnu, prometnu, gospodarsku, društvenu i samoupravnu cjelinu, a ustrojava se radi obavljanja poslova od područnoga (regionalnog) interesa.<sup>3</sup> Županija obuhvaća više prostorno povezanih općina i gradova na svom području.

U Hrvatskoj su općine i gradovi prema Ustavu, jedinice lokalne samouprave kojih ima 555. Teritorij Hrvatske administrativno je podijeljen na 127 gradova i 428 općina.<sup>3</sup>

Općine i gradovi u Hrvatskoj čine najnižu razinu samouprave.





Slika 3. Prikaz RH podijeljene u županije, crvenom bojom izdvojena Krapinsko-zagorska županija;  
Dostupno na [15.5.2018.]: <http://www.min-kulture.hr/default.aspx?ID=7953>

procjenama Državnog zavoda za statistiku za 2008. godinu iznosio 137 001 stanovnika<sup>1</sup>, da bi 2018. godine<sup>2</sup> iznosio 125 357. Porast broja stanovnika kontinuirano je prisutan u svim urbaniziranim naseljima dok se u seoskim naseljima bilježi smanjenje broja stanovnika. Površinom je jedna od manjih županija (1224,22 km<sup>2</sup>), ali je gustoćom stanovnika od 104 st./km<sup>2</sup> iznad hrvatskog prosjeka (78 st./km<sup>2</sup>) te je, uz Međimursku i Varaždinsku županiju, najgušće naseljeno područje zemlje. Kroz županiju prolazi autocesta A2 Zagreb–Macelj, dio europske ceste E59 koja povezuje Hrvatsku sa zemljama srednje Europe, što županiju čini tranzitnim područjem za promet ljudi, životinja i hrane, te „ulaznim vratima“ za unos zaraznih bolesti.<sup>4</sup>

Pružanje zdravstvene zaštite stanovništvu Krapinsko-zagorske županije organizirano je u 11 zdravstvenih ustanova, od toga 6 bolnica- Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Stubičke Toplice, Specijalna bolnica za kardio-vaskularnu kirurgiju i kardiologiju "Magdalena", Specijalna bolnica za ortopediju, kirurgiju, neurologiju i fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Sveta Katarina, Specijalna bolnica za

Krapinsko-zagorska županija (KZŽ) nalazi se u sjeverozapadnom dijelu RH (Slika 3) i pripada prostoru središnje Hrvatske. Krapinsko-zagorska županija je podijeljena na 7 gradova i 25 općina (Slika 4). Na području Krapinsko-zagorske županije prevladavaju naselja seoskih obilježja. Naselja koja su proglašena gradovima predstavljaju područja prijelaznog urbano-seoskog karaktera. U urbaniziranom području općina i gradova živi oko 36 000 stanovnika što čini oko 30% ukupnog broja stanovnika županije koji je prema



Slika 4. Prikaz Krapinsko-zagorske županije podijeljene na gradove i općine; Dostupno na [15.5.2018.]: <https://www.hgk.hr/zupanijska-komora-krapina/gospodarstvo-krapinsko-zagorske-zupanije>

ortopediju i traumatologiju Akromion, Poliklinika za dijalizu IDC, zatim 2 zavoda- Zavod za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije i Zavod za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije, te Dom zdravlja Krapinsko-zagorske županije i Ljekarne Krapinsko-zagorske županije. <sup>4</sup>

## 1.2. Zavod za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije

Zavod za javno zdravstvo Krapinsko–zagorske županije (ZZJZ KZZ) je zdravstvena ustanova osnovana Odlukom poglavarstva Krapinsko-zagorske županije te je svojim radom započeo 1. lipnja 1996. godine sa sjedištem u Zlataru, I. G. Kovačića 1. Danas Zavod za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije predstavlja modernu ustanovu sa ispostavama u svim dijelovima Krapinsko-zagorske županije. Osnovna djelatnost je prevencija i provođenje javnozdravstvenih programa ovisno o zdravstvenim prioritetima, a obavlja se kroz Odjele Zavoda.

U Zavodu postoji 5 odjela specijalističke medicinske prakse: higijensko-epidemiološki odjel, odjel za socijalnu medicinu i javno zdravstvo, odjel za školsku medicinu, odjel za kliničku mikrobiologiju i odjel za zdravstvenu ekologiju.

Higijensko-epidemiološku djelatnost obavljaju 3 tima koja djeluju u 6 ispostava: Zlatar/Oroslavje, Zabok/Klanjec i Krapina/Pregrada. Svaki tim sastoji se od doktora medicine, specijalista epidemiologije, diplomiranog sanitarnog inženjera i sanitarnog tehničara, a u svojoj javnozdravstvenoj skrbi pokriva oko 40 000 stanovnika.

Higijensko-epidemiološka djelatnost provodi: <sup>5</sup>

- preventivne epidemiološke aktivnosti za sprečavanje, rano otkrivanje i suzbijanje zaraznih bolesti prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti,
- vođenje specifičnih kartoteka kliconoša (salmonele, trbušni tifus, nositelji HbsAg, HBV, HCV, HIV i TBC),
- pregled osoba koje podliježu periodičkom zdravstvenom pregledu- sanitarne iskaznice,
- zdravstveni odgoj osoba koje rade u proizvodnji i prometu živežnih namirnica- tečaj higijenskog minimuma,
- kontrolu kvalitete hrane i vode,
- uvodi sustav nadzora nad proizvodnjom i raspodjelom namirnica (HACCP) odnosno pruža konzultantsko-edukacijske usluge identifikacije,
- vrednovanja i upravljanja opasnostima vezanima uz hranu,
- zdravstveno prosvjećivanje i zdravstveni odgoj određenih populacijskih grupa (oboljeli od dijabetesa, hipertenzije, bolesti cirkulacijskog sustava, alkoholizam i druge ovisnosti), --

- koordiniranje aktivnosti stručnih radnika Zavoda na osmišljavanju i provođenju programa vezanih za županijsku sliku zdravlja,
- predlaganje, poticanje i sudjelovanje u organizaciji promicanja zdravlja i zdrave prehrane usvajanjem zdravijeg načina života (putem lokalnih radio postaja, predavanja većoj ili manjoj grupi, edukacija individualnim pristupom, tribine, roditeljski sastanci u vrtićima i osnovnim školama),
- kontinuirani nadzor i suradnju u sprečavanju bolničkih infekcija sudjelovanjem u radu Povjerenstva za nadzor bolničkih infekcija,
- mjere i preporuke iz Nacionalnog plana pripremljenosti u slučaju pojave pandemije,
- deratizaciju, dezinskeciju i dezinfekciju (DDD),
- izradu prijedloga godišnjeg programa mjera DDD-a za gradove i općine Krapinsko-zagorske županije,
- stručni nadzor nad provedbom DDD-a na području Županije,
- sustav nadzora nad proizvodnjom i raspodjelom namirnica, obvezan za sve subjekte u lancu prehrane od 01.01.2009., po načelima samokontrole (Zakon o hrani , NN 81/13., 14/14., 30/15.),
- planiranje i stručni nadzor pri provedbi obveznog cijepljenja prema kalendaru cijepljenja,
- raspodjela cjepiva cjepiteljima na području županije,
- informiranje i provođenje specifičnih cijepljenja - protiv gripe, hepatitisa B, krpeljnog meningoencefalitisa, protiv pneumokoka i trbušnog tifusa,
- antirabičnu zaštitu pučanstva, koja obuhvaća anketu i pregled osoba u kontaktu ili ozlijeđenih od bijesnih ili na bjesnoću sumnjivih životinja,
- cijepljenje protiv bjesnoće,
- suradnju s nadležnom veterinarskom službom,
- kontinuirano pružanje zdravstvene zaštite putem antirabične ambulante – 24 h pripravnost epidemiologa,
- kemoprofilaksu i seroprofilaksu - primjena određenih sredstava kod zakonom određenih zaraznih bolesti (tuberkuloza, streptokokna i meningokokna bolest, infekcija hemophilus-om influenzae, tetanus, bjesnoća, hepatitis A i B i drugih bolesti prema epidemiološkoj indikaciji (krpeljni meningoencefalitis),
- zalaganje kod tijela uprave i samouprave za formiranjem higijeničarskih službi,
- suradnju sa Stožerom civilne zaštite KZZ (ravatelj ZZJZ KZZ redovni je član Stožera, a ovisno o potrebi i epidemiolozi ZZJZ KZZ),
- suradnju s Uredom za zaštitu i spašavanje - Centar 112,

- predlaganje javnozdravstvenih prioriteta, projekata i programa, temeljenih na analizama i znanstvenim dokazima, odgovornim tijelima županijske i lokalne uprave.

### 1.3. Bjesnoća

#### 1.3.1. Virus bjesnoće

Bjesnoću uzrokuje jednolančani RNK- virus, koji pripada rodu Lyssavirus, obitelji Rhabdoviridae, redu Mononegavirales. U porodici Rhabdoviridae pronalazimo oko 80 virusa, od kojih mnogi uzrokuju bolest u ljudi, različitih vrsta životinja i biljaka. Rhabdovirusi koji su obično patogeni za kralješnjake i beskralješnjake imaju oblik metka, a biljni Rhabdovirusi su obično štapićastog oblika. Porodicu Rhabdoviridae dijelimo na tri roda: Lyssavirus, Vesiculovirus i Ephemerovirus.<sup>6</sup> Rod Lyssavirus dijeli se u dvije filogrupe. Filogrupa I. uključuje: Rabies virus (RABV); Duvenhage virus (DUVV); Lyssaviruse Europskog šišmiša tip 1 i 2 (EBLV-1 i EBLV-2) i Lyssavirus Australskog šišmiša (ABLV). Također Aravan virus (ARAV), Khjuand virus (KHUV) i Irkut virus (IRKV), križno serološki reagiraju s članovima Filogrupe I. Filogrupa II. uključuje: virus Lagos šišmiša (LBV), Mokola virus (MOKV) i virus šišmiša Shimoni (SHIBV). Virus bjesnoće šišmiša Zapadnog Kavkaza (WCBV); Ikoma lyssavirus (IKOV) i virus bjesnoće šišmiša Lleida (LLEBV), mogu tvoriti nezavisne filogrupe (Tablica 1).<sup>7</sup>

Tablica 1. Raznolikost i taksonomija Lyssavirusa; Dostupno na [25.5.2018.]: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/classification>

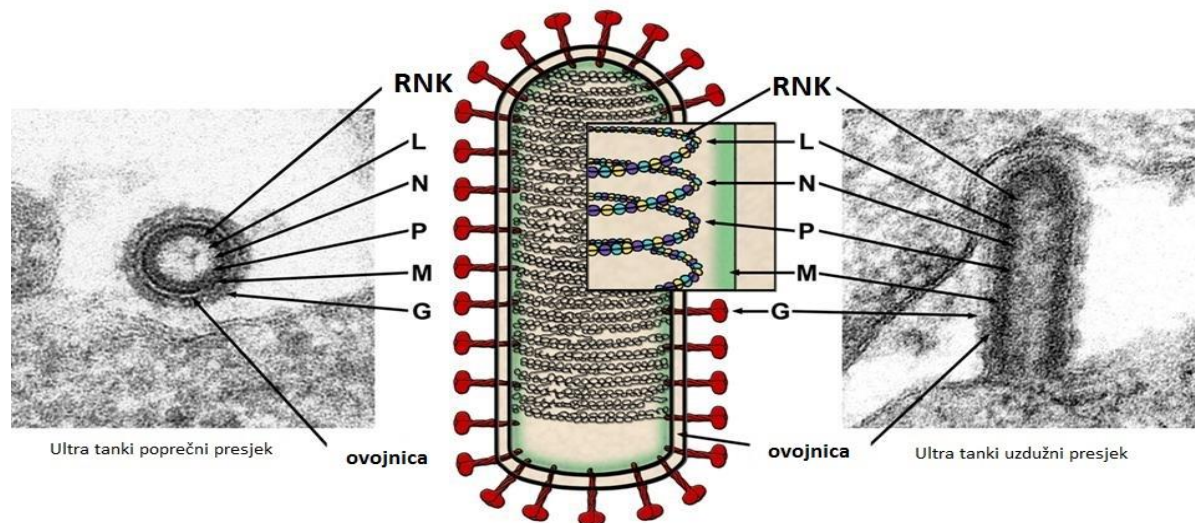
Approved Species (ICTV)*	Virus	Potential vector(s)/reservoirs	Distribution
<i>Rabies lyssavirus</i>	Rabies virus (RABV)	Carnivores (worldwide); bats (Americas)	Worldwide (except several islands)
<i>Lagos bat lyssavirus</i>	Lagos bat virus (LBV)	Frugivorous bats ( <i>Megachiroptera</i> )	Africa
<i>Mokola lyssavirus</i>	Mokola virus (MOKV)	?	Sub-Saharan Africa
<i>Duvenhage lyssavirus</i>	Duvenhage virus (DUVV)	Insectivorous bats	Southern Africa
<i>European bat 1 lyssavirus</i>	European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)	Insectivorous bats ( <i>Eptesicus serotinus</i> )	Europe
<i>European bat 2 lyssavirus</i>	European bat lyssavirus 2 (EBLV-2)	Insectivorous bats ( <i>Myotis daubentonii</i> , <i>M. dasycneme</i> )	Europe
<i>Australian bat lyssavirus</i>	Australian bat lyssavirus (ABLV)	Frugivorous/insectivorous bats ( <i>Megachiroptera</i> / <i>Microchiroptera</i> )	Australia
<i>Aravan lyssavirus</i>	Aravan virus (ARAV)	Insectivorous bats ( <i>Myotis blythi</i> )	Central Asia
<i>Khujand lyssavirus</i>	Khujand virus (KHUV)	Insectivorous bats ( <i>Myotis mystacinus</i> )	Central Asia
<i>Irkut lyssavirus</i>	Irkut avirus (IRKV)	Insectivorous bats ( <i>Murina leucogaster</i> )	East Siberia
<i>West Caucasian bat lyssavirus</i>	West Caucasian bat virus (WCBV)	Insectivorous bats ( <i>Miniopterus schreibersi</i> )	Caucasian region
<i>Shimoni bat lyssavirus</i>	Shimoni bat virus (SHBV)	<i>Hipposideros commersoni</i>	East Africa
<i>Bokeloh bat lyssavirus</i>	Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)	Insectivorous bats <i>Myotis nattereri</i>	Europe
<i>Ikoma lyssavirus</i>	Ikoma virus (IKOV)	? ( <i>isolated from Civettictis civetta</i> )	Africa
<i>Gannoruwa bat lyssavirus</i>	Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV)	Isolated from <i>Pteropus giganteus</i>	Asia
<i>Lleida bat lyssavirus</i>	Lleida bat lyssavirus (LLEBV)	<i>Insectivorous bats (Miniopterus schreibersi)</i>	Europe (Spain)

\* ICTV = International Committee on Taxonomy of Viruses ([www.ictvonline.org/](http://www.ictvonline.org/))

Virusi koji pripadaju rodu Lyssavirusa uzrokuju akutni progresivni encefalitis (bjesnoću) kod sisavaca, koji se prenosi izravno putem ugriza, ogrebotina ili kontaminacije sluznice s zaraženom

slinom bez sudjelovanja artropodnih vektora. <sup>8</sup> Rabies virus (RABV), prototip Lyssavirusa, odgovoran je za veliku većinu svih humanih slučajeva bjesnoće, no za pretpostaviti je da svi Lyssavirusi mogu uzrokovati smrtonosan encefalitis kako u ljudi tako i u drugih sisavaca.<sup>7</sup> Šišmiši (red Chiroptera) su primarni, odnosno jedini rezervoar i vektor za sve Lyssaviruse, osim za MOKV i IKOV, za koje domaćin još nije utvrđen.<sup>7</sup> Virusi roda Lyssavirusa rasprostranjeni su diljem svijeta, osim Antarktike i nekoliko izoliranih otoka, iako virusi kod različitih vrsta imaju različite opsege rasprostranjenosti.<sup>8</sup>

Virus bjesnoće ima oblik puščanog metka (Slika 5), dužine je 130-250 nm i promjera je 60-110 nm i sastoji se od dvije strukturne jedinice: unutarne spiralne nukleokapside, promjera oko 50 nm, i lipidne ovojnice koja se stvara iz citoplazmatske membrane domaćina tijekom pupanja virusa.<sup>9</sup> Njegova spiralna, jednolančana RNK sastoji se od 12 kb. Izdužena i spiralna nukleokapsida (promjera 30 do 70 nm) sadržava RNK transkriptazu. Uz nukleokapsidu spojeni su: nukleoprotein (N), fosfoprotein (P) i velika polimeraza (L). Unutrašnji sloj lipidne ovojnice građen je od matriksa (M), a na površini ovojnice strše glikoproteinski izdanci (G-protein). Virusni izdanci omogućuju adsorpciju čestice na receptore stanice domaćina. Na G-protein tvore se neutralizacijska protutijela kojima se određuje serotip virusa, a N je komplement fiksacijski antigen koji daje križne reakcije unutar roda.<sup>10</sup>



Slika 5. Virus bjesnoće; *Preuzeto i prevedeno na hrvatski s [25.5.2018.].*

<https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/virus-structure>

Virus bjesnoće osjetljiv je na djelovanje formalina, fenola i drugih dezinficijensa, kao i na sušenje (u osušenoj slini ipak preživi 14 sati), sunčevo svjetlo i zagrijavanje (brzo propada pri 56 °C).

Postojan je u sredini s pH 5 do 10, a pri 4 °C infektivnost ostaje očuvana tjednima. Mjesecima se može čuvati pri -30 do -60 °C.<sup>11</sup>

### 1.3.2. Pojavni oblici, vektori, ulazna vrata, inkubacija, osjetljivost domaćina

Bjesnoćom mogu biti zahvaćene sve toplokrvne životinje. Od sisavaca: pas, mačka, tvorovi, lisice, vukovi, krave, konji, ovce, svinje i druge životinje. Nisu svi sisavci jednako osjetljivi na virus bjesnoće. Znatno su osjetljiviji na virus lisice, vukovi, poljske voluharice i lasice, a mačke, šišmiši, kunići rakuni, mungosi i govedo nešto su manje osjetljivi. Umjerena osjetljivost izražena je u pasa, ovaca, koza, konja i vjeverica. Zaraženi pas može biti vironoša i izlučivati virus bez vidljive kliničke slike.<sup>11</sup>

Bjesnoća se dijeli na:

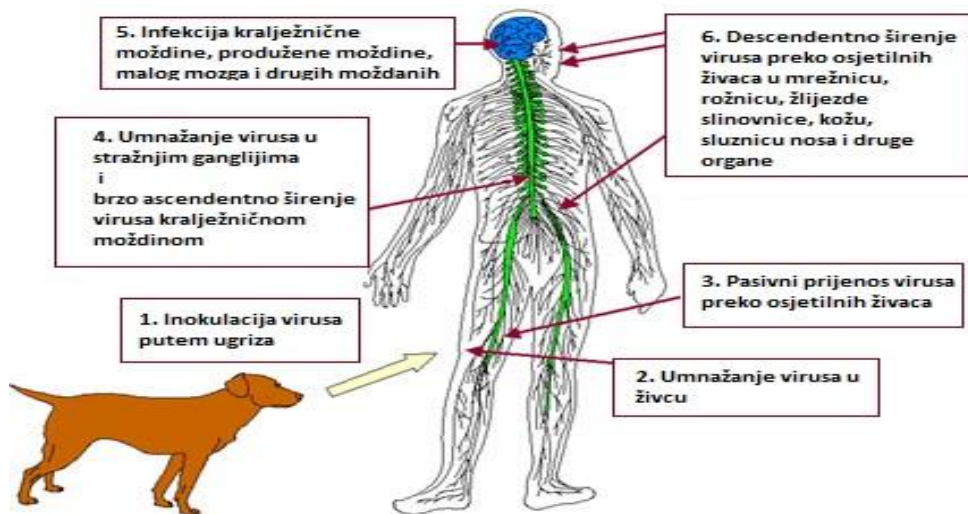
- urbanu bjesnoću- glavni vektor pas, mačka,
- silvatičnu bjesnoću- glavni vektor lisica,
- bjesnoću koju prenose šišmiši.

Kod urbane bjesnoće psi i mačke ključna su karika prijenosa, a završna čovjek i domaće životinje. Kod silvatičnog oblika virus šire prvenstveno lisice, manje vukovi i jazavci. S njih virus može prijeći na psa i čovjeka, pretežno ugrizom, te u lovu ili preko lešina. Virulentnost sojeva koji prevladavaju kod pasa 6 puta je veća nego kod sojeva koji cirkuliraju u lisičjoj populaciji<sup>12</sup>. Do zaraze može doći i pri guljenju kože zaraženih životinja ubijenih u lovu.<sup>12</sup>

Kod šišmiša razlikujemo bjesnoću kod šišmiša vampira (*Desmodus rotundus*) koji mogu biti asimptomatski nosioci virusa, za razliku od biljoždernih šišmiša u kojih se bolest uvijek očituje vidljivom kliničkom slikom.<sup>11</sup> Najveća opasnost od šišmiša vezana je uz sve vrste koje nastanjuju sjevernoamerički kontinent. Prema uputama CDC-a (Center for Diseases Control), tzv. srebrnodlaki šišmiš (*Lasiornycteris noctivagans*) smatra se toliko opasnim da je indiciran postekspozicijski tretman za sve osobe koje u ljetnim mjesecima spavaju na verandama ili terasama na kojima je tijekom noći ili ujutro zamijećen srebrnodlaki šišmiš. Premda je njegov ugriz anatomski neznatan, soj virusa koji prenosi iznimno je virulentan, što je i navelo američke zdravstvene vlasti na ovako rigorozne mjere opreza.<sup>13</sup>

Najčešći put prijenosa infekcije je ugrizom ili ogrebotinom bijesne životinje kroz neoštećenu kožu, iako je mogući put prijenosa i kontakt oštećene kože ili sluznica s virusom, inhalacijom u slučaju izrazito visoke koncentracije virusa u zraku i transplantacijom organa.<sup>14</sup> Virus ne može prouzročiti zarazu kroz neoštećenu kožu.<sup>15</sup>

Ulaskom u tijelo virus se veže za stanične receptore poprečno-prugastih mišića, te neuromuskularnim vretenima ulazi u periferne osjetilne i motorne živce kojima se centripetalno širi prema središnjem živčanom sustavu brzinom od 3 mm/sat (ascendentna faza bolesti). Kada dosegne središnji živčani sustav započinje ubrzana replikacija virusa koja oštećuje normalne fiziološke procese u stanicama mozga (CNS faza bolesti). Nakon toga nastupa centrifugalno spuštanje virus prema periferiji, po cijelom tijelu, inficirajući tkiva koja nisu dio živčanog sustava, npr. sekretorne žlijezde, žlijezde slinovnice, itd... (descendentna faza bolesti). Klinička slika bolesti prezentira se sukladno fazama širenja virusa po tijelu (Slika 6).



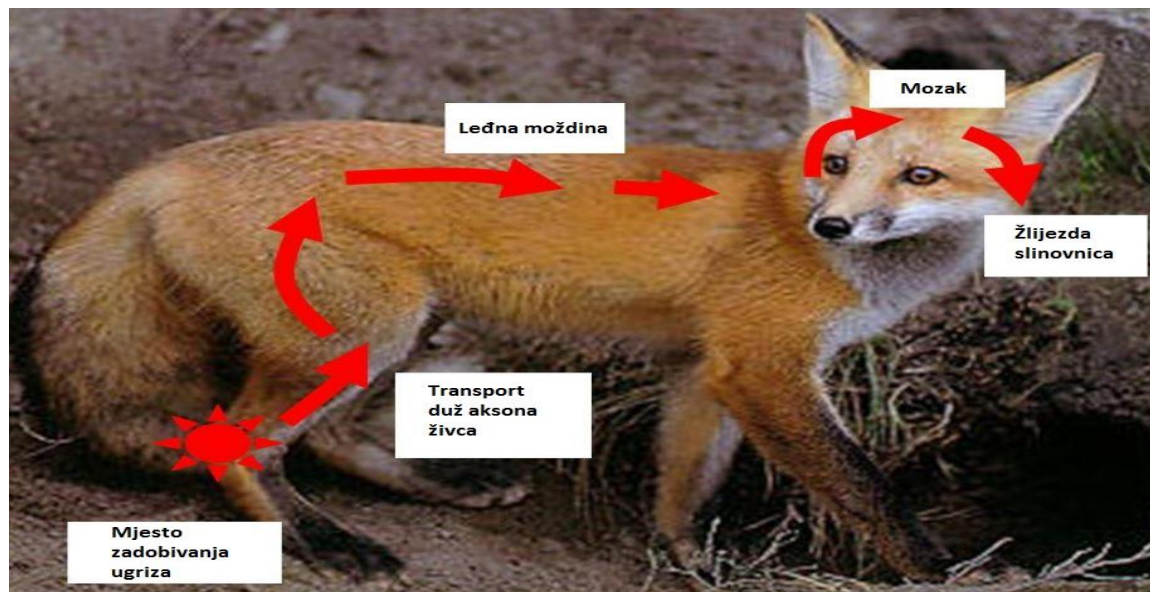
Slika 6. Način širenja virusa bjesnoće kroz tijelo čovjeka; Preuzeto i prevedeno na hrvatski s [25.5.2018.]: <http://www.microbiologybook.org/virol/rabies.htm>

Kada dođe do replikacije virusa u žlijezdama slinovnicama, ciklus infekcije bjesnoće je zatvoren i ugrizena jedinka postaje izvor zaraze (Slika 7).

Duljina inkubacije ovisna je o mnogo čimbenika kao što su težina ozljede, lokacija ozljede i opskrbljenost ozlijeđenog područja živčan im završetcima, zatim udaljenosti ozljede od središnjeg živčanog sustava, broju ugriza na tijelu, vrsti koja je ugriz zadala, količini odjeće koju je osoba imala na sebi u trenutku ugriza.

Upravo duga inkubacija u intarcelularnom prostoru sprečava eliminaciju virusa putem humoralne i stanične imunosti( 6-19 godina, ovisno o autoru).<sup>14,16</sup> Medijan inkubacije kreće se od 2 do 8 tjedana, a neki izvori navode i do nekoliko godina. Dr. Slavko Palmović 50-ih godina 20. stoljeća prikupljao je podatke o dužinama inkubacije te je opisao inkubacije od 13 do čak 365 dana.<sup>17</sup>

Razdoblje moguće zaraznosti prije pojave simptoma iznosi 10 dana (u prosjeku 4) kod mačaka, pasa, tvorova i općenito manjih sisavaca, dok kod velikih sisavaca i ljudi prosječno iznosi 14 dana.<sup>14</sup>



Slika 7. Način širenja virusa bjesnoće u tijelu životinje; *Preuzeto i prevedeno na hrvatski s [25.5.2018.]: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/transmission-and-pathogenesis>*

### 1.3.3. Klinička slika bolesti

Neurotropizam Lyssavirusi uzrokuje akutni encefalitis što dovodi do teških neuroloških simptoma, pa je stoga klinička prezentacija bolesti kod ljudi i životinja vrlo slična. Klinički tijek bolesti i kod ljudi i kod životinja možemo podijeliti u 4 faze: inkubacija, prodormalna, encefalička i komatozna faza bolesti.<sup>16,18</sup> Ishod bolesti je uvijek fatalan, a nastupa unutar 14 dana od pojave prvih neuroloških simptoma, kod ljudi, odnosno 5 do 6 dana kod životinja.<sup>14</sup>

Prodormalna faza bolesti kod ljudi započinje općim simptomima, kao kod ostalih infektivnih bolesti i traje između 2 i 10 dana. Javlja se visoka temperatura (koja obično prelazi 38°C), glavobolja, opći alglički sindrom, povraćanje, proljev, grčevi u truhu, suhi kašalj, grlobolja i teškoće pri gutanju. Također dolazi i do mentalnih promjena pa se tako javlja razdražljivost, nesanica, noćne more, te vidne i njušne halucinacije. Parestezije, bolnost i edem mišića, svrbež i fascikulacije na ili oko mjesta ugriza patognomoničan su nalaz bjesnoće.<sup>16</sup>



Encefalitička faza bolesti može se prezentirati u 3 oblika: furiozni (80%), paralitički (20%) ili mješoviti oblik.<sup>16</sup> Furiozni oblik traje 2 do 7 dana uz pojavu jake motorne aktivnosti, konfuzije, dezorijentacije, halucinacija, agresivnosti, epileptičnih napada i žarišnih ispada. Vrlo često se faze ekscitacije i agitacije izmjenjuju s fazama potpune lucidnosti.<sup>16</sup> Hidrofobija, kao još jedan patognomoničan znak bjesnoće, javlja se u tijeku encefalitičkog stadija bolesti, jednako kao i aerofobija, fotofobija, hiperakuzija i hiperestezija, a odraz su hiperestetičnosti SŽS-a.

Posljedično disfunkciji moždanog debla i oštećenju autonomnog živčanog sustava javljaju se „pjena na ustima“ (zbog kombinacije pojačanog slinjenja i otežanog gutanja), raširene, nepravilne zjenice, hiperventilacija, pojačana lakrimacija, znojenje, hipotenzija i respiratorna insuficijencija (zbog paralize respiratornih mišića). Razvojem ovih simptoma, pacijent prelazi u komatoznu fazu bolesti. Paralitički oblik encefalitičke faze bolesti naziva se još tihi ili depresivni oblik jer se prezentira samo kao paraliza, a napredovanjem bolesti bolesnik postaje konfuzan i zapada u komu.<sup>16</sup>

Komatozna faza bolesti kod ljudi nastupa između 2 i 14 dana od početnih neuroloških simptoma, a karakterizira ju respiratorna i cirkulatorna insuficijencija do kojih dolazi zbog pada svih elektrolita u krvi, oligurije, anasarke, razvoja diabetesa insipidusa i srčanih aritmija koje dovode do intersticijskog miokarditisa.

Smrt obično nastup zbog miokarditisa u aritmiji ili dekompenzaciji.<sup>16</sup>

Klinički znakovi bjesnoće kod životinja razlikuju se među vrstama životinja, ali neke glavne karakteristike su im zajedničke.

Prodormalna faza bolesti kod životinja također započinje nespecifičnim znakovima- životinja prestane piti i jesti, povlači se, može biti letargična, uz pojavu temperature i povraćanje.

U encefalitičkoj fazi bolesti životinja postaje razdražljiva, stav životinje odaje napetost i tjeskobu te na najmanju provokaciju može ugristi i pokazivati agresiju. Klinički znakovi uključuju disfunkciju cerebralnog i kranijalnog živca, ataksiju, poteškoće s disanjem, otežano gutanje i prekomjerno lučenje slina.<sup>18,19</sup>

Rjeđe, kao i kod ljudi, kod nekih životinja encefalitička faza bolesti se prezentira kao paralitički oblik, te je u tom slučaju životinja mirna i neobično povučena i uplašena, te pospana i ugrist će samo ako im se osoba previše približi. Glavne karakteristike su ataksija i paraliza grla i mišića za žvakanje, često s obilnim lučenjem slina i nemogućnošću gutanja. Spuštanje donje čeljusti je uobičajeno kod pasa. Paraliza brzo napreduje i za nekoliko sati nastupa koma i smrt.<sup>19</sup>

Krave i goveda s bjesnoćom mogu biti opasna, napadati i progoniti ljude i druge životinje. U krava koje daju mlijeko laktacija naglo prestaje. Životinja djeluje uznemireno, blagi facijalni izraz

zamijenjen je oprezom, oči i uši prate zvukove i pokrete. Uobičajeni klinički znak je karakteristično abnormalno glasanje životinje, koje se može nastaviti s prekidima sve do neposredno prije smrti.<sup>18</sup> Konji i mazge često pokazuju znakove uznemirenosti i ekstremne agitiranosti. Kao i kod drugih vrsta, konji mogu žestoko ugristi ili udariti, a zbog svoje veličine i snage postaje nemoguće njima upravljati, te često mogu fizičkim napadom usmrtiti čovjeka ili drugu životinju. Vrlo često se događa i samoozljeđivanje.

Bijesne lisice često dolaze u dvorišta ili čak ulaze u kuće, te napadaju pse i ljude. Bijesni rakuni, lisice i tvorovi obično ne pokazuju strah od ljudi i ataksični su, često agresivni i aktivni tijekom dana, unatoč njihovoj krepuskularnoj prirodi. U urbanim sredinama mogu napasti domaće kućne ljubimce.

Općenito, treba posumnjati na bjesnoću kod svih kopnenih divljih životinja koje se ponašaju neuobičajeno. Isto vrijedi i za šišmiše koje se vidi kako lete danju, kako odmaraju na tlu, ukoliko su paralizirani i nesposobni letjeti, napadaju ljude ili druge životinje ili se bore.<sup>18</sup>

Glodavci i kunići rijetko predstavljaju rizik od izlaganja virusu bjesnoće, jer najčešće ne prežive napad bjesne životinje, međutim svaki ugrizni incident i neuobičajeno ponašanje životinje treba ocijeniti pojedinačno.<sup>19</sup>

#### 1.3.4. Dijagnostika bjesnoće

Anamnestički podatak o ugrizu važan je dijagnostički kriterij koji usmjeruje dijagnostiku kliničke slike encefalitisa prema bjesnoći, ali sam za sebe ne može biti jedini kriterij za postavljanje dijagnoze, stoga je otkrivanje virusa ili nekih njegovih specifičnih komponenti pomoću standardnih laboratorijskih testova jedini način za postavljanje pouzdane dijagnoze bjesnoće.

Dokazivanje bjesnoće temelji se na otkrivanju i prepoznavanju virusa, odnosno antigena ili nukleinske kiseline u moždanom tkivu, likvoru, rožnici, žlijezdama slinovnicama, smeđem masnom tkivu, slini, mokraći, mlijeku i krvi, iako je preferirani uzorak moždano tkivo kada je to moguće. Izlučivanje virusa u navedenim tkivima nije kontinuirano, te odsutnost virusa ili nukleinske kiseline u tkivu ne isključuje bjesnoću. Zato, ukoliko se dijagnoza postavlja antemortem, za detekciju specifičnih protutijela, antigena i nukleinske kiselina potrebno je korištenje kombinacije testova.

### Patohistološka analiza

Patohistološka pretraga mozga na prisutnost eozinofilnih, intracitoplazmatskih inkluzija (Negrijeva tjelešca), jednostavna je i brza metoda jer je nalaz inkluzija patognomoničan i nepobitno potvrđuje dijagnozu, ali i vrlo nepouzdan jer negativan nalaz ne isključuje dijagnozu.<sup>20</sup>

### Detekcija antigena

Zlatni standard u dijagnostici bjesnoće je test fluorescirajući protutijela (FAT ili imunofluorescencija) koji se temelji na detekciji antigena. Postupak se zasniva na mikroskopskoj pretrazi razmaza ili smrznutih rezova moždanog tkiva prethodno obrađenih specifičnim imunoglobulinom obloženim fluorescentnom bojom. Ukoliko je antigen prisutan u moždanom tkivu na njega se vežu obilježena serumska protutijela tvoreći nakupine koje pod ultraljubičastim svjetlom fluoresciraju zelenom bojom. Metoda ima visoku specifičnost i osjetljivost i njome se pouzdana dijagnoza može postaviti već u roku 2-3 sata od dostave uzorka.<sup>20</sup>

### Detekcija replikacije virusa

Detekcija replikacije virusa moguća je in vivo inokulacijom virusa u mozak laboratorijskih miševa ili na staničnim kulturama, za što se najčešće koriste stanice neuroblastoma budući da se u njima virus bjesnoće umnožava bez citopatskog učinka. Ovaj test se koristi u svrhu potvrde neodređenih rezultata FA testa ili kada je potrebno određivanje soja virusa. U oba slučaja potrebna je potvrda nalaza FAT-om, a budući je stanična kultura jednako osjetljiva kao i test inokulacije miša, prednost bi se trebala dati detekciji replikacije na staničnim kulturama jer daje brže rezultate i izbjegava korištenje pokusnih životinja.<sup>20</sup>

### Detekcija RNK

Detekcija ribonukleinske kiseline (najčešće iz uzorka sline ili biopsije kože kod ljudi) može se provoditi metodom polimerazne lančane reakcije pomoću reverzne transkripcije (RT-PCR) i „*real time*“ PCR-om. Prednost ovih metoda je brzina (2-3- sata) i mogućnost izvođenja *intra vitam*, ali zbog mogućnosti lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata koriste se samo u kombinaciji s drugim metodama.<sup>20</sup>

### Serološki testovi

Zbog relativno kasne pojave virus-specifičnih protutijela u serumu od početka kliničke slike, serološki testovi nisu metoda izbora za dokazivanje infekcije bjesnoćom, a uglavnom se koriste za procjenu imunološkog odgovora na cjepiva protiv bjesnoće u ljudi i životinja.<sup>21</sup>

Zlatni standard je test neutralizacije, a titar neutralizacijskih protutijela je direktan korelat zaštite. Postoje 3 standardizirana testa kojima se određuje količina neutralizacijskih protutijela: brzi test inhibicije fluorescentnih žarišta (RFFIT), virus-neutralizacijski imunofluorescentni test (FAVN) i imunoenzimski test (ELISA).

RFFIT je visoko specifičan i osjetljiv fluorescentni serološki postupak za dokazivanje neutralizacijskih protutijela virusa bjesnoće i test izbora u rutinskoj serologiji. SZO predlaže da se njime provjerava imunitet osoba cijepljenih protiv bjesnoće inaktiviranim cjepivima proizvedenim u kulturi stanica.<sup>20, 22</sup>

FAVN testom se dokazuju protutijela u krvnim serumima pasa, mačaka i lisica cijepljenih protiv bjesnoće, a metodoloških je vrlo sličan RFFIT-u.<sup>21</sup>

ELISA se koristi za određivanje razine neutralizacijskih protutijela na virus bjesnoće u krvnom serumu ili plazmi pomoću pročišćenog virusnog glikoproteina, a pretežno se koristi u humanoj medicini. Prednost metode je što se u kratkom vremenu (2-3 sata) može pretražiti velik broj seruma, što se ne rabi živi virus, te što se test može provesti i u terenskim uvjetima.<sup>20,21,22</sup>

### 1.3.5. Liječenje bjesnoće

Liječenje bjesnoće u ljudi je simptomatsko i podrazumijeva sve mjere intenzivnog liječenja, te se usredotočuje na smanjivanje patnje pacijentu u njegovim zadnjim danima, osobito umjetnu respiraciju, jer ne postoji specifični lijek za liječenje bjesnoće u ljudi, te svi slučajevi završe smrtnim ishodom. Rano u početku bolesti rutinski laboratorijski nalazi su uredni, broj leukocita obično je povišen, a u diferencijalnoj krvnoj slici vidljiva je pleocitoza s prevalencijom mononukleara, te polinukleara u cerebrospinalnom likvoru.<sup>16</sup>

U svijetu je zabilježeno 29 pacijenata koji su preživjeli bjesnoću<sup>23</sup>, svi su imali paralitički oblik bolesti i kod niti jednog od njih virus nije izoliran, a liječeni su antivirusnim lijekovima u induciranoj komi. Prvi takav slučaj preživljenja opisan je 2003. godine kod djevojke Jeanni Giese iz Sjedinjenih američkih država (SAD, Milwaukee) koja je postala prva osoba za koju se zna da je preživjela bjesnoću bez preventivnog liječenja prije pojave simptoma. Danas u literaturi možemo pronaći najmanje dva protokola za liječenje bjesnoće nakon pojave simptoma- Milwaukee protokol i Recife protokol. Oba protokola podrazumijevaju stavljanje osobe u induciranu komu i korištenje antivirusnih lijekova za sprečavanje fatalne disautonomije, a cjelokupni protokol je izrazito složen, pa tako se šesta verzija protokola izdana 2018. godine sastoji od 17 stranica s 22 koraka liječenja, detaljnim praćenjem i vremenskim okvirima očekivanih komplikacija.<sup>24,25</sup>

#### 1.4. Epidemiologija bjesnoće u Svijetu, Republici Hrvatskoj i Krapinsko-zagorskoj županiji

Procjenjuje se da je u Svijetu svake godine više od 10 milijuna ljudi izloženo virusu bjesnoće, a oko 55 000 ljudi svake godine umre od bjesnoće. Gotovo svi slučajevi javljaju se u zemljama u razvoju, odnosno u siromašnim i vulnerabilnim populacijama koje žive u udaljenim ruralnim područjima, od čega najviše u Aziji ( 31 000 smrtnih slučajeva) i Africi (24 smrtnih slučajeva).<sup>14</sup> Bolest je prisutna u više od 150 zemalja i teritorija, te na svim kontinentima osim Antarktike.<sup>26</sup> Psi su glavni izvor slučajeva bjesnoće u ljudi, a odgovorni su za 99% svih prijenosa virusa.<sup>27</sup> 40% svih slučajeva bjesnoće u ljudi javlja se u dobi mlađoj od 15 godina, kao posljedica ugriza bijesne ili na bjesnoću sumnjive životinje.<sup>28</sup> Svake godine, više od 15 milijuna ljudi u Svijetu primi postekspozicijsku antirabičnu profilaksu (engl. *Postexposure prophylaxis*, PEP), te se na taj način spriječi stotine tisuća potencijalnih slučajeva, a i smrti, bjesnoće godišnje.<sup>29</sup> Od 1964. godine u Republici Hrvatskoj nema zabilježenih autohtonih slučajeva bjesnoće u ljudi<sup>30</sup>, a 1989. i 1995. godine zabilježena su zadnja 2 importirana slučaja, oba iz Bosne i Hercegovine.<sup>26</sup> Od 1941. do 1964. u Hrvatskoj je zabilježeno 68 smrtnih slučajeva od bjesnoće u ljudi (Tablica 2)<sup>31</sup>, a do 2010. godine broj domaćih i divljih životinja zaraženih bjesnoćom kretao se između 500 i 1200 godišnje.<sup>32</sup>

Tablica 2. Broj smrtnih slučajeva od bjesnoće u ljudi od 1941. do 1950. godine u Republici Hrvatskoj<sup>31</sup>

Godina	Broj smrtnih slučajeva u ljudi
1941	9
1942	4
1943	9
1944	15
1945	10
1946	7
1947	7
1948	6
1949	1
1950	0
Ukupno	68

U Republici Hrvatskoj je zadnjih dvadesetak godina prosječno između 1200 (2017. godine) i 1800 (2008. godine) osoba godišnje primilo postekspozicijsku antirabičnu profilaksu, od kojih je do 2010. godine i preko 400 bilo kod ljudi koje je ugrizla dokazano bijesna životinja.<sup>26</sup>

U Krapinsko-zagorskoj županiji postekspozicijsku antirabičnu profilaksu godišnje primi 30-ak osoba, a do 2008. godine broj cijepljenih osoba zbog ugriza dokazano bijesne životinje kretao se oko 10-ak godišnje.<sup>26</sup>

### 1.5. Prevencija bjesnoće

Kao što je već više puta navedeno, budući je bjesnoća fatalna bolest, prevencija, odnosno mjere sprečavanja infekcije, trebaju biti usmjerene na sve karike Vogralikovog lanca kako bi se pokrila sva moguća mjesta proboja infekcije:

- izvor zaraze: kontrola silvatične i urbane bjesnoće,
- put prijenosa: edukacija o mogućim načinima zaraze,
- ulazna vrata: obrada i čišćenje rane,
- količina uzročnika: obrada i čišćenje rane, te
- osjetljivost domaćina: preekspozicijska (engl. *Preexposure prophylaxis*, PrEP) i postekspozicijska profilaksa (engl. *Postexposure prophylaxis*, PEP).

Polazeći od te premise Svjetsko društvo za kontrolu bjesnoće je 2015. godine zajedno sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom, Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja i Svjetskom organizacijom za hranu i poljoprivredu, te s brojnim zemljama i partnerima pokrenulo inicijativu da se broj humanih slučajeva bjesnoće smanji na nulu do 2030. godine. U sklopu te inicijative provode se razni projekti kao što su obilježavanje Svjetskog dana bjesnoće, Rabies Bulletin Europe, Rabies Blueprint, One Health Concept, proglašavanje zemalja slobodnih od bjesnoće, itd., koji bi trebali dovesti do željenog cilja.

*Rabies blueprint*, odnosno Plan za prevenciju i kontrolu bjesnoće razvili su svjetski stručnjaci za bjesnoću kako bi poslužio kao vodič za zemlje koje žele spriječiti bjesnoću kod ljudi eliminacijom bjesnoće kod životinja unutar svojih granica. Omogućuje pristup svim relevantnim međunarodnim smjernicama za kontrolu i prevenciju bjesnoće, zajedno s praktičnim informacijama, savjetima i studijama o tome kako se može postići kontrola bjesnoće.<sup>33</sup>

Kombiniranjem svih navedenih mjera prevencije, a osobito kontrolom urbane i silvatične bjesnoće cijepljenjem pasa i lisica, neka zemlja ili područje može steći status zemlje slobodne od bjesnoće. Svjetska organizacija za zdravlje životinja zahtjeva da zemlja koja želi dobiti službeni status zemlje slobodne od bjesnoće (engl. rabies-free country) ne smije imati niti jedan zabilježen slučaj bjesnoće u razdoblju od dvije godine.<sup>34</sup> Kada se jednom bjesnoća eliminira u nekoj zemlji unos bjesnoće iz susjednih zemalja predstavlja trajnu opasnost, te se zbog toga treba nastaviti

održavati cjepni pojas za silvatičnu bjesnoću i redovno cijepljenje pasa za urbanu bjesnoću sve dok se infekcija ne eliminira i u susjednim zemljama.<sup>35</sup>

#### 1.5.1. Svjetski dan borbe protiv bjesnoće- 28. rujna

28. rujna obilježava se Svjetski dan bjesnoće, to je prvi i jedini svjetski dan zajedničkog djelovanja i svijesti o prevenciji bjesnoće. Obilježava se svake godine kako bi se podigla svijest o prevenciji bjesnoće i istaknuo napredak u borbi protiv ove strašne bolesti. To je prilika da se ujedine u djelovanju zajednica, pojedinci, nevladine organizacije i vlade, te razmijene iskustva u radu.<sup>36</sup>

Datum 28. rujna je odabran jer se taj dan obilježava i godišnjica smrti Louis Pasteura, francuskog kemičara i mikrobiologa koji je razvio prvo cjepivo protiv bjesnoće.

Danas su sigurna i učinkovita životinjska i ljudska cjepiva među važnim alatima koji postoje kako bi se eliminiralo umiranje ljudi od bjesnoće dok je svijest o problemu bjesnoće ključni pokretač uspjeha zajednice da se uključi u učinkovitu prevenciju bjesnoće.<sup>37</sup>

Iako je bjesnoća bolest koje je u potpunosti preventibilna, tisuće ljudi umire od te bolesti diljem svijeta svaki dan. Svjetski dan bjesnoće je prilika da se razmisli o nastojanjima svih nas da kontroliramo ovu smrtonosnu bolest i da se podsjetimo borba još uvijek nije završena. Nekoliko glavnih svjetskih zdravstvenih organizacija, uključujući Svjetsku zdravstvenu organizaciju (WHO), Svjetsku organizaciju za zdravlje životinja (OIE) i Organizaciju za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda (FAO), ujedinite su se u borbi za eliminaciju smrtnosti ljudi bjesnoće od bjesnoće koju prenose psi do 2030. godine.<sup>38</sup>

#### 1.5.2. „Zero human rabies deaths by 2030.“- WHO, OIE, FAO, GARC

U prosincu 2015. Svjetska organizacija za zdravlje životinja (engl. *World Organization for Animal Health*, OIE) i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, engl. *World Health Organization*, WHO), u suradnji s Organizacijom za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda (engl. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*, FAO) i uz podršku Globalnog saveza za kontrolu bjesnoće (engl. *Global Alliance for Rabies Control*, GARC), zajednički su organizirali globalnu konferenciju o bjesnoći na kojoj je sudjelovalo gotovo 300 sudionika. Donesen je globalni okvir za eliminaciju bjesnoće u ljudi koju prenose psi do 2030. godine (Slika 8).<sup>39</sup>

Predložen je višestruki i sveobuhvatan pristup kojim se osigurava:

- dostupnost cjepiva i imunoglobulina za ljude;
- pravovremen tretman za žrtve ugriza;

- masovno cijepljenje pasa u rizičnim područjima,
- povećana komunikacija, svijest i obrazovanje o bjesnoći.

Uspjeh se zasniva i ovisi o provedbi pet stupova eliminacije bjesnoće (**STOP-R**): socio-kulturnih, tehničkih, organizacijskih i političkih pristupa, te resursa. Socio-kulturni pristup potiče promicanje odgovornog ponašanja vlasnika pasa i vještinu upravljanja populacijom pasa, uključujući cijepljenje pasa. Tehnički pristup bi trebao ojačati sustav zdravstvene zaštite životinja i sustav javnog zdravstva, kako bi se osiguralo održivo, sigurno, učinkovito i dostupno cijepljenje pasa i ljudi s cjevivima i imunoglobulinima. Tehnički pristup također bi trebao promicati i provoditi masovno cijepljenje pasa kao najisplativiju intervenciju kako bi se postigla eliminacija ljudske bjesnoće posredovana psima. Dobar organizacijski sustav osigurat će dovoljnu količinu sigurnih cjeviva protiv bjesnoće za pse putem banki cjeviva. Politička obveza bit će presudna u promicanju koncepta *One Health* i međusektorskoj koordinaciji putem nacionalnih i regionalnih mreža, dok će provedba nužno zahtijevati ulaganja u strategiju eliminacije bjesnoće.

**GLOBAL FRAMEWORK FOR THE ELIMINATION OF DOG-MEDIATED HUMAN RABIES**

*Dog-mediated human rabies kills tens of thousands of people every year worldwide. Freedom from dog-mediated human rabies is a global public good and is feasible with currently available tools.*

In accordance with the consensus of the Global Conference (Geneva, 10-11 December 2015), this framework provides a coordinated approach and vision for the global elimination of dog-mediated human rabies. It is intended to harmonize actions and provide adaptable, achievable guidance for country and regional strategies.

**The five pillars of rabies elimination (STOP-R)**

- 1 SOCIO-CULTURAL**  
Rabies control involves a wide range of stakeholders including the general public. The socio-cultural context influences rabies perceptions and dog-keeping practices of at-risk populations. Understanding the context guides approaches to motivate behavioural change and plan feasible delivery of services.  
**Includes activities for:**  
- Awareness: build awareness of dog-mediated rabies as a preventable global public health problem including through participation in initiatives such as World Rabies Day and the EndRabiesNow campaign  
- Responsible dog ownership: promote responsible dog ownership and dog population management practices, including dog vaccination, in accordance with OIE standards  
- Bite prevention and treatment: develop and implement education programmes on bite prevention and first aid for both children and adults  
- Post-exposure prophylaxis: increase awareness and understanding of post-exposure prophylaxis (PEP) imperatives and options including intracranial administration  
- Community engagement: encourage community involvement and engagement in activities to eliminate dog-mediated rabies
- 2 TECHNICAL**  
Effective animal health and public health systems are required to eliminate dog-mediated human rabies. These systems must be strengthened and resourced appropriately, and gaps identified and filled.  
**Includes activities for:**  
- Vaccination: ensure safe, efficacious and accessible dog and human vaccines and immunoglobulins, and promote and implement mass dog vaccination as the most cost-effective intervention to achieve dog-mediated human rabies elimination  
- Logistics: collect data on needs forecasts to inform the vaccine procurement system and to create and sustain the logistics and infrastructure required for effective delivery and implementation of mass dog vaccination programmes and PEP administration  
- Diagnostic: create capacity and capability for rapid and accurate rabies and infrastructure of other programmes and initiatives, as appropriate, well-equipped laboratories and trained personnel  
- Surveillance: support improved surveillance, sampling, reporting, and data-sharing  
- Technical support: provide guidance and technical support for the development and tailoring of regional and national plans, including promoting the use of existing tools  
- Proof of concept: support proof-of-concept programmes, and then scale up through leveraging of success
- 3 ORGANIZATION**  
The One Health approach of close collaboration is applied. Leadership, partnership and coordination for rabies elimination activities arise from the human health and animal health sectors and other stakeholders.  
**Includes activities for:**  
- One Health: promote the One Health approach and intersectoral coordination through national and regional networks  
- Good governance: establish good governance, including clear roles, chain of command, measurable outcomes and timelines  
- Harmonization: align work plans and activities with national and regional priorities and approaches fostering synergies among sectors  
- Coordination: coordinate and combine human resources, logistics and infrastructure of other programmes and initiatives, as appropriate, where feasible  
- Indicators and performance: identify targets and their indicators to support performance measurement, including surveillance and validation data, to identify areas requiring attention or extra support  
- Monitoring and evaluation: support monitoring and evaluation of national plans to ensure timely and cost-effective delivery
- 4 POLITICAL**  
Success depends on political will and support for elimination of dog-mediated human rabies. Political will results from recognition of rabies elimination as a national, regional and global public good.  
**Includes activities for:**  
- Political support: political support is essential and most relevant during and following country instability (political upheaval, natural disasters, etc.)  
- International support: encourage countries to request a resolution on dog-mediated human rabies elimination through the World Health Assembly (WHA) and the General Assembly of Delegates (GAD)  
- Legal frameworks: establish and enforce appropriate legal frameworks for rabies notification and elimination  
- Demonstrating impacts: demonstrate the compelling case for mass dog vaccination programmes and their impact on protecting and saving human lives  
- Multi-stakeholder engagement: support active national and regional engagement and cooperation to commit to a rabies elimination programme and promote the exchange of lessons learnt and experiences to leverage resources and engagement
- 5 RESOURCES**  
Rabies elimination activities frequently span several years and therefore require sustained, long-term support.  
**Includes activities for:**  
- Case for investment: promote the case for investment in dog-mediated human rabies elimination to persuade countries, policy makers and donors of the feasibility, merit and value of investing in rabies elimination strategies  
- Business plans: prepare business plans based on the Global Framework for Dog-mediated Human Rabies Elimination Investment: encourage different forms of investment and partnerships (private and public investment) to leverage resources and engagement  
**CRITICAL SUCCESS FACTORS**  
- Long-term political and social commitment  
- Community engagement  
- Sufficient vaccination of 70% of the at-risk dog population  
- Proof of concept: start small, scale up  
- Sufficient resources, expertise and infrastructure  
- Promote vaccine banks and other strategies for acquisition of rabies immunoglobulins to ensure sufficient supply of quality-assured rabies vaccines and human immunoglobulins  
- Robust metrics, rural and at-risk populations  
- Conduct performance measurement at all levels  
- Identify, train and motivate implementation personnel

**STRATEGIC VISION: zero human deaths from dog-mediated rabies by 2030 in participating countries**

Slika 8. Globalni okvir za eliminaciju bjesnoće u ljudi koju prenose psi do 2030; Dostupno na: [http://www.who.int/rabies/control/Poster\\_Global\\_framework\\_for\\_the\\_elimination\\_of\\_dog-mediated\\_human\\_rabies.pdf](http://www.who.int/rabies/control/Poster_Global_framework_for_the_elimination_of_dog-mediated_human_rabies.pdf)

Projekt *One Health* je jedinstveni pristup osmišljavanju i provedbi programa, politika, zakonodavstva i istraživanja u kojem se ostvaruje multisektorska komunikacija i suradnja kako bi se postigli što bolje i obuhvatniji rezultati u području javnog zdravlja.<sup>40</sup>

Područja rada u kojima je pristup *One Health* posebno bitan su sigurnost hrane, kontrola zoonoza (bolesti koje se mogu širiti između životinja i ljudi, kao što su gripa, bjesnoća i groznica Rift Valley) i suzbijanje rezistencije na antibiotike.



### 1.5.3. Kontrola bjesnoće u prirodnim žarištima

U Europi preko 80% svih slučajeva bjesnoće porijeklom je od različitih vrsta divljih životinja (silvatična bjesnoća), a u preko 80% slučajeva prenosioci su crvene lisice (*Vulpes vulpes*), iz obitelji *Canidae*.<sup>35,41</sup>

U prošlosti su konvencionalne metode suzbijanja bjesnoće u lisica imale za cilj smanjenje populacije lisica, odnosno održavanje gustoće lisičje populacije ispod određene razine (gustoća/km<sup>2</sup> na nekom području). Pri tome su se koristile metode poput intenzivnog odstrela, hvatanja u zamku, trovanja, plinjenja. Međutim, sve te metode pokazale su se bezuspješnima u kontroli lisičje populacije, a time i u kontroli silvatične bjesnoće. Stoga je na inicijativu Svjetskog društva za kontrolu bjesnoće uz podršku Svjetske zdravstvene organizacije i Svjetske organizacije za zdravlje životinja usvojen modul kontrole silvatične bjesnoće korištenjem oralnog cjepiva protiv bjesnoće (ORV).

Oralno cijepljenje lisica protiv bjesnoće razvijeno je prije 40 godina, a prvo terensko ispitivanje uspješno je provedeno u Švicarskoj 1978., te ubrzo zatim u Njemačkoj, Francuskoj i Belgiji. Od tada se ova metoda dokazala kao jedini učinkovit način za uklanjanje bjesnoće kod lisica, jer ako se bjesnoća eliminiira kod lisica, nestaje i kod domaćih životinja. Bjesnoća kod rakunskih pasa unesenih u istočne dijelove Europe može se uspješno eliminirati istom metodom kao i kod lisica. Zahvaljujući ovoj metodi godišnji broj slučajeva bjesnoće u Europi pao je s 21 000 u 1990. godini na 5400 u 2004., te na 1143 u 2013. godini. U većini dijelova zapadne i srednje Europe bjesnoća je uspješno kontrolirana i iskorijenjena, a neke zemlje stekle su i status zemlje slobodne od bjesnoće (engl. rabies-free Country) kao što su Finska i Nizozemska (1991.)<sup>42</sup>, Italija (1997.)<sup>43</sup>, Švicarska (1998.)<sup>44</sup>, Francuska (2000.)<sup>43</sup>, Belgija i Luksemburg (2001.)<sup>42</sup>, Češka (2004.)<sup>45</sup>, Njemačka (2008.)<sup>46</sup> i Austrija (2008.)<sup>47</sup> proglašeni su službeno slobodnima od kopnene bjesnoće. 2008. godine Francuska je izgubila status zemlje slobodne od bjesnoće, zbog uvezenog slučaja bjesnoće psa s ograničenom sekundarnom transmisijom, te ga je ponovno vratila 2010. godine.<sup>48</sup> Program oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće u Republici Hrvatskoj započeo je 1991. godine i trajao je do 1996. godine, kada je zbog Domovinskog rata te nedovoljnih financijskih sredstava bio prekinut. Ukupno je odrađeno 11 cjepnih kampanja, a upotrijebljeno je 533 900 cjepnih mamaka. Programom su bile obuhvaćene Istarska, Primorsko-goranska, Zagrebačka, Karlovačka, Krapinsko-zagorska, Varaždinska, Međimurska županija i Grad Zagreb.<sup>32,35</sup>

Drugi puta se u Republici Hrvatskoj započelo s programom oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće 1998. godine, ali je bilo obuhvaćeno samo područje grada Zagreba i Zagrebačke županije.

Treći puta se, osiguranjem financijskih sredstava iz IPA fonda i fondova Europske unije, započelo s programom oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće u jesen 2010. godine, kada je provedena samo jedna, jesenska kampanja bacanja mamaka.<sup>35</sup>

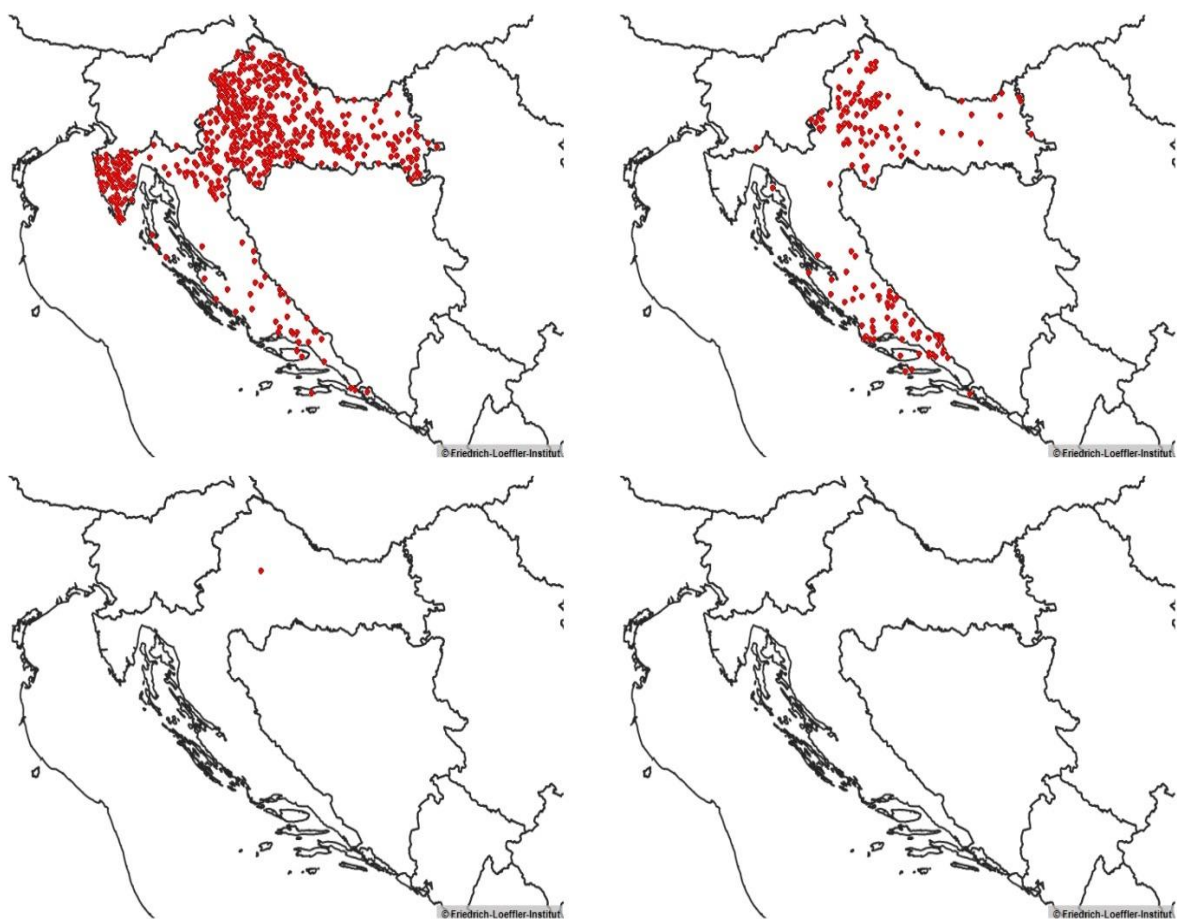
Od tada se financiranje svih aktivnosti provodi na način da 75% sredstava podmiruje Europska komisija, a 25% troškova plaća se iz Državnog proračuna Republike Hrvatske.<sup>32</sup>

Od 2011. godine, na čitavom području Republike Hrvatske, program oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće provodi se dva puta godišnje, u proljeće i u jesen.<sup>32</sup>

Jesenskom akcijom cilj je postići imunost lisica prije sezone parenja, dok se proljetna akcija provodi oko dva mjeseca nakon štenjenja lisica, kako bi se procijepila njihova mladunčad. Mamci su u potpunosti neškodljivi za druge divlje i domaće životinje, a u sebi sadrže potrebnu dozu cjepiva. U Republici Hrvatskoj mamci se polažu pomoću zrakoplova i helikoptera, koji su dokazani kao najučinkovitije i ekonomski najisplativije sredstvo za raspodjelu cjepnih mamaka. Kako se navodi na službenim stranicama Uprave za veterinarstvo i sigurnost hrane, iz zrakoplova se, pomoću specijalnih uređaja s ugrađenim GPS sustavom, izbacuje jedan po jedan mamak. Na jednom kvadratnom kilometru zrakoplov napravi dvije paralelne linije leta međusobne udaljenosti 500 m. Na površini od 1 km<sup>2</sup> polaže se 25 mamaka, čime se osigurava udaljenost između dva mamka od 80 m. Mamci su se tijekom 2011. godine polagali na površini od 35 000 km<sup>2</sup> te je tijekom dvije kampanje distribuirano 1 750 000 mamaka. Tijekom 2012. godine raspodjela mamaka se provela na sjevernom dijelu Republike Hrvatske u proljeće te na cijelom području Republike Hrvatske u jesen, izuzev jadranskih otoka te je tijekom svake kampanje položeno 1 413 550 cjepnih mamaka, tj. 2 827 100 godišnje. U 2013. i 2014. godini oralna vakcinacija lisica provela se na cijelom području Republike Hrvatske, osim jadranskih otoka.<sup>32</sup>

Za cijepljenje lisica u Hrvatskoj rabi se cjepivo koje sadrži atenuirani virus bjesnoće, soj SAD Bern. Cjepivo je u obliku otopine upakirano u plastično-aluminijsku kapsulu koja se nalazi u središtu hranjivog mamka. Mamak je izrađen od smjese ribljeg brašna te ima specifičan i intenzivan miris i okus koji je privlačan za divlje životinje. Tamno-smeđe je boje i izgledom podsjeća na kolačić. Privučene mirisima, lisice pronalaze mamke, zagrizu ih i probiju kapsulu. Dodirom ledirane sluznice usta s otopinom cjepiva započinje djelovanje cjepiva na imuni sustav životinje te u razdoblju od 21 dan životinje razviju imunitet koji ih štiti od bjesnoće najmanje 12 mjeseci. Mamak sadrži antibiotik tetraciklin (150 mg po mamku), koji se odlaže u zubima te predstavlja marker koji služi za dokaz da je lisica cijepljena. Uspjeh oralne vakcinacije prati se

tzv. razinom obuhvata ili upotrebom cjepiva (engl. vaccine uptake). Omjer visokog unosa govori u prilog da je ciljana populacija (prvenstveno lisica, a potom i drugih divljih životinja) u visokoj mjeri pojela mamke za oralnu vakcinaciju lisica protiv bjesnoće. Niski unos znači da je unos odnosno konzumacija mamaka od ciljanih životinjskih vrsta bila niska.<sup>35</sup> Za 2011. godinu, razina obuhvata iznosila je 31,56 %, 2012., 56,41 %; 2013., 54,78 %; 2014., 71,65 %; 2015., 82,63 %.<sup>32</sup>



Slika 9. Kretanje silvatične bjesnoće u Republici Hrvatskoj za 2010., 2012., 2014. i 2015. godinu. Izvor: Friedrich-Löffler Institut, Njemačka; Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/queries/maps.aspx>

Primarno zahvaljujući ovoj metodi, broj pozitivnih izolata u lisica i ostalih divljih, ali i domaćih životinja smanjivao se iz godine u godinu, pa je tako do 2010. godine prosječno godišnje bilo i do 1200 pozitivnih životinja<sup>32</sup>. Od 2010. godine taj broj pao je ispod 700 (11,1%), već 2011. godine ispod 400 (7,2%), 2013. godine ispod 40 (0,6%), da bi 2014. godine u cijeloj Republici Hrvatskoj bio izoliran jedan jedini slučaj pozitivne bijesne životinje (lisice).

Tablica 3. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj od 2010. do 2015. godine.<sup>35</sup>

<b>Godina</b>	<b>Pretraženo</b>	<b>Zaraženo</b>	<b>% zaraženih</b>
2010	5871	652	11,1
2011	5225	375	7,2
2012	5767	166	2,9
2013	6473	37	0,6
2014	4488	1	0,02
2015	7196	0	0

To je ujedno i zadnji zabilježen slučaj bjesnoće kod životinja u RH (Tablica 3, Slika 9).<sup>35</sup> Zbog tog postignuća očekivalo se da će Republika Hrvatska 2018. godine biti proglašena zemljom slobodnom od bjesnoće, što se nažalost nije ostvarilo.

#### 1.5.4. Kontrola urbane bjesnoće

Cijepljenje pasa, odnosno pasa i mačaka kao kućnih ljubimaca, protiv bjesnoće jedna je od najvažnijih preventivnih mjera u suzbijanju bjesnoće, tim više ako se sjetimo činjenice da su psi odgovorni za 99% prijenosa bjesnoće u Svijetu.<sup>40</sup> Polovica globalne ljudske populacije, posebno u zemljama u razvoju, živi u područjima koja su endemična za pseću bjesnoću i u opasnosti je od zaraze bjesnoćom.<sup>14</sup> Da bi se neko enzoootsko ili epizootsko područje oslobodilo bjesnoće pasa, potreban je dobro organiziran program za registraciju pasa, brza masovna imunizacija i hvatanje i cijepljenje pasa litalica, te njihovo smještanje u azile, ili u nerazvijenim i zemljama u razvoju nažalost i dalje eliminacija populacije pasa litalica. U nacionalnim programima iskorjenjivanja bjesnoće pasa prioritet treba dati područjima za koja je poznato da su glavna žarišta infekcije. Takva su žarišta obično u širim područjima većih gradova u kojima treba provesti masovno cijepljenje pasa u što kraćem vremenu. Program masovnog cijepljenja treba imati cjepni obuhvat od najmanje 70% pasa cjelokupne populacije u određenom području.<sup>12</sup>

Danas kada velika područja Europe dobivaju status slobodnih od bjesnoće, cijepljenje kućnih ljubimaca ostaje važan dio prevencije. Putovanje s kućnim ljubimcima iz zemalja s endemskom bjesnoćom divljih životinja i/ili pasa je rizik za javno zdravlje u Europi i može rezultirati ponovnom infekcijom oslobođenih područja. Stoga su uvedeni strogi zakoni i propisi za kontrolu kretanja kućnih ljubimaca, npr. psi, mačke i tvorovi moraju se cijepiti prije putovanja, te se mora postići dovoljan imunološki odgovor.<sup>40</sup>

Dostupna su mnoga učinkovita cjepiva protiv bjesnoće kod životinja koja pružaju značajno trajanje imuniteta.

U Republici Hrvatskoj je 1948. godine započelo prvo cijepljenje pasa protiv bjesnoće, a 1950. godine provedena je eliminacija kompletne nekontrolirane pseće populacije, te je od 1950. godine urbana bjesnoća eradikirana u RH. Danas je u RH zakonska obveza cijepljenje pasa protiv bjesnoće sa navršena 3 mjeseca starosti, te revakcinacija svake godine, a od 2004. godine uvedeno je obvezno mikročipiranje svih novo okoćenih pasa, radi bolje kontrole pseće populacije.<sup>49</sup> Cijepljenje mačaka i tvorova nije zakonska obveza, već se provodi na zahtjev vlasnika životinje.

#### 1.5.5. Prevencija bjesnoće kod ljudi

##### 1.5.5.1. Kategorizacija ugriza

U zemljama ili područjima enzootskim za bjesnoću, izloženost sumnjivim ili potvrđenim bijesnim životinjama SZO je kategorizirala u 3 kategorije (Tablica 4.), te sukladno izloženosti preporučila vrstu i način postekspozicijske profilakse.

U Republici Hrvatskoj koristi se drugačija kategorizacija ugriza, podijeljena u 4 indikacijske skupine s obzirom na status životinje i vlasnika životinje:

- **Grupa A-** ozljeda od dokazano bijesne životinje (ugriz, ogrebotina, obalavljeni kontakt slinom) ili općenito kontakt s dokazano bijesnom životinjom ili kontaminiranim materijalom. Predstavlja apsolutnu indikaciju za cijepljenje protiv bjesnoće,
- **Grupa B-** ozljeda od životinje sumnjive na bjesnoću, kada se veterinarskim pregledom ustanovi bjesnoća, kada nakon ugriza životinja pobjegne, uginu ili bude ubijena. U ovu kategoriju ulaze i one životinje koje vlasnik ubije s ciljem da ih se ne može staviti pod veterinarski nadzor. Ova kategorija također predstavlja indikaciju za cijepljenje protiv bjesnoće,
- **Grupa C-** ozljeda od ubijene, uginule, odlutale ili divlje životinje. U svakodnevnom radu velika većina ugriza ne predstavlja teške ozljede tako da se indikacija za cijepljenje rjeđe postavlja. Nastoji se utvrditi kako je do ozljede došlo: na голу kožu ili preko odjeće, te se temeljem toga postavlja indikacija za cijepljenje protiv bjesnoće,
- **Grupa D-** ozljeda od životinje poznatog vlasnika koja je nakon 10 dana veterinarskog nadzora ostala zdrava. Prilikom obrade ugriza izdaje se nalog za veterinarski pregled životinje koja je zadala ozljedu. Obično se radi o životinjama poznatih vlasnika (najčešće pasa i mačaka) i ne predstavlja indikaciju za cijepljenje. U određenim situacijama se i u

ovoj grupi postavlja indikacija za cijepljenje, npr. kada vlasnik ne želi staviti životinju pod veterinarski nadzor, kada životinja nije cijepljena protiv bjesnoće i ne može se doći do njezinog vlasnika, kada je ozlijeđena osoba hospitalizirana, a vlasnik psa pobjegne tako da ostane nepoznat, te kada vlasnik ubije životinju, sakrije lešinu, te tako onemogućiti analizu životinje na bjesnoću u nadležnoj veterinarskoj organizaciji.

S obzirom na kategoriju ugriza, bilo prema SZO-u ili kategorizaciji u RH, donosi se odluka o provođenju postekspozicijske profilakse.

Tablica 4.: Kategorizacija izloženosti i preporučena postekspozicijska profilaksa prema SZO. *Preuzeto sa: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Rabipur-SPC.pdf>*

<b>Kategorija izloženosti</b>	<b>Vrsta izloženosti domaćoj ili divljoj<sup>a)</sup> životinji za koju se sumnja ili je potvrđeno da je bjesna, ili životinji koja nije dostupna za testiranje</b>	<b>Preporučena postekspozicijska profilaksa</b>
I	Diranje ili hranjenje životinja  Lizanje neoštećene kože  Doticaj neoštećene kože sa sekretom ili ekskretom bjesne životinje ili osobe	Nije potrebno, ukoliko su dostupni vjerodostojni podaci o slučaju
II	Blagi ugriz nepokrivene kože  Male ogrebotine ili abrazije bez krvarenja	Odmah dati cjepivo <sup>b)</sup> Prestati s liječenjem ako životinja ostane zdrava tijekom razdoblja promatranja od 10 dana <sup>c)</sup> ili ako je u pouzdanom laboratoriju, primjenom prikladne dijagnostičke tehnike, dokazano da je životinja negativna na bjesnoću.
III	Jednostruke ili višestruke transdermalne ugrizne ozljede <sup>d)</sup> ili ogrebotine, lizanje oštećene kože.  Kontaminacija sluznica slinom (npr. lizanje).  Izloženost šišmišima <sup>e)</sup> .	Odmah dati cjepivo protiv bjesnoće i imunoglobulin protiv bjesnoće, po mogućnosti što je prije moguće nakon početka postekspozicijske profilakse. Imunoglobulin protiv bjesnoće može se injicirati do 7 dana nakon primjene prve doze cjepiva. Prestati s liječenjem ako životinja ostane zdrava tijekom razdoblja promatranja od 10 dana ili ako je u pouzdanom laboratoriju, primjenom prikladne dijagnostičke tehnike, dokazano da je životinja negativna na bjesnoću.

<sup>a)</sup> Nakon izloženosti štakorima, kunićima ili zečevima nije rutinski potrebna postekspozicijska profilaksa protiv bjesnoće.

<sup>b)</sup> Ako je naizgled zdravi pas ili mačka u ili iz niskorizičnog područja stavljen na promatranje, odgoda liječenja može biti opravdana.

c) Ovo razdoblje promatranja odnosi se samo na pse i mačke. Uz iznimku kod ugroženih vrsta, druge domaće ili divlje životinje sumnjive na bjesnoću treba odmah usmrtili i njihovo tkivo testirati na prisutnost antigena bjesnoće prikladnim laboratorijskim tehnikama.

d) Ugrizi, naročito oni na glavi, vratu, licu, šakama i genitalijama spadaju u izloženost kategorije III jer su gusto inervirana područja.

e) Treba uzeti u obzir provođenje postekspozicijske profilakse ako je došlo do kontakta između čovjeka i šišmiša, osim ako izložena osoba može sa sigurnošću isključiti mogućnost ugriza, ogrebotina ili kontakta sa sluznicama.

#### 1.5.5.2. Obrada rane

Obrada ugrizne rane uključuje toaletu rane i tzv. 3A postupak.

Toaleta (čišćenje) rane uključuje prvu pomoć, te hitno i temeljito ispiranje mjesta ugriza tekućom vodom i sapunom ili deterdžentom, te potom nanošenje 70% alkohola ili povidon jodida ili nekog drugog dezinficijensa u trajanju minimalno 15 minuta. Ovaj postupak ima najveću učinkovitost ako se primjeni neposredno nakon ugriza, dakle od same ugrizene osobe ili bilo koga tko joj pruža prvu pomoć.

Nakon toaleta rane, osoba bi se trebala javiti u nadležnu medicinsku ustanovu u kojoj se potom provodi 3A postupak koji uključuje:

- anamnestički ili heteroanamnestički podatak o antitetaničkoj zaštiti i provođenje same antitetaničke imunoprofilakse i seroprofilakse, a sukladno službenim smjernicama,
- ovisno o karakteru rane i vrsti životinje koja je zadala ugriz indicira se antibiotska, odnosno antimikrobna zaštita,
- te se na kraju odlučuje o potrebi antirabične imunoprofilakse i seroprofilakse, a ovisno o anamnestičkim podacima o okolnostima, načinu i lokaciji ugriza, te karakteristikama životinje koja je ugriz zadala.

Ranu ne bi trebalo šivati, ali ukoliko je šivanje nužno prethodno je potrebno u rubove rane aplicirati seroprofilaksu, sukladno smjernicama, te bi šavi trebali biti opušteni, te ne smiju kompromitirati krvotok i drenažu tkiva ozlijeđenog područja.

#### 1.5.5.3. Postekspozicijska profilaksa bjesnoće

Zahvaljujući relativno dugoj inkubaciji i relativno brzom imunosnom odgovoru nakon cijepljenja suvremenim cjepivima, koji nastupa već 7 dana nakon početka cijepljenja, zaštita od bjesnoće je 100%, što čini temelj postekspozicijske zaštite ljudi.<sup>14,50</sup>

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije 3 vrste cjepiva odobrene su za antirabičnu zaštitu ljudi <sup>21</sup>:

1. Cjepivo proizvedeno na humanim diploidnim stanicama (HDC cjepivo),
2. Cjepivo proizvedeno na pročišćenim stanicama pilećih embrija (PCECV cjepivo)
3. Cjepivo proizvedeno na pročišćenim Vero stanicama- bubrežne epitelne stanice afričkog zelenog majmuna (PVRV cjepivo).

Za sva odobrena cjepiva postoji praćenje nuspojava, pa se tako cjepiva uzgojena na staničnoj kulturi smatraju sigurnima i dobrom se podnose, iako postoji određeni broj prijava nuspojava nakon primarnog cijepjenja, ovisno o sustavu praćenja. Nakon intramuskularnog cijepjenja s HDC cjepivom uočene su blage i samoograničene lokalne reakcije, kao što su bol na mjestu injekcije, crvenilo i otekline, a javljaju se u 21-74% cijepjenih osoba.<sup>14</sup> Blage sistemske reakcije, kao što su povišena temperatura, glavobolja, vrtoglavica i gastrointestinalni simptomi, javljaju se u 5-40% cijepjenih osoba.<sup>14</sup> Sistemska preosjetljivost nakon revakcinacija javlja se u 6% cijepjenih osoba. Kod cjepiva na pročišćenim stanicama, sistemske reakcije preosjetljivosti postaju vrlo rijetke. Kod PCECV i PVRV cjepiva, stope lokalnih i blagih sistemskih reakcija slične su onima kod cjepiva s ljudskim diploidnim stanicama, ali nisu zabilježene nikakve sistemske reakcije preosjetljivosti. U usporedbi s intramuskularnim cijepjenjem, primjena intradermalno je barem jednako sigurna i dobro se podnosi.<sup>14</sup>

S obzirom da je bjesnoća smrtonosna bolest, nema kontraindikacija za postekspozicijsku profilaksu.

Postekspozicijska antirabična profilaksa kod ljudi provodi se gore navedenim cjepivima prema 4 sheme odobrene od Svjetske zdravstvene organizacije<sup>51</sup> i Savjetodavnog tijela za cijepjenje i imunoterapijske postupke (engl. *Advisory Comitte on Immunization and Practice, ACIP*) <sup>52</sup>, a cijepjenje treba započeti što prije, odnosno kod prvog dolaska osobe u medicinsku ustanovu.

1. Modificirana Essenska shema cijepjenja provodi se u 4 doze od 0,5 ili 1 ml, na dane 0,3,7 i 14 od ugriza, te se aplicira u deltoidni mišić kod odraslih ili u anterolateralni dio bedra kod djece.
2. Essenska shema cijepjenja provodi se u 5 doza od 0,5 ili 1 ml, na dane 0,3,7,14 i 28 (30) od ugriza, a aplicira se u deltoidni mišić kod odraslih ili u anterolateralni dio bedra kod djece.
3. Zagrebačka shema cijepjenja provodi se u 4 doze od 0,5 ili 1 ml, na dane 0, 7 i 21 od ugriza, s tim da se nulti dan apliciraju 2 doze cjepiva, svaka u jedan deltoidni mišić (ili bedro kod djece), a u preostale dane aplicira se po jedna doza cjepiva.



4. Intradermalno cijepljenje provodi se prema 2 sheme:

- Tajlandska intradermalna shema Crvenog križa provodi se u 8 doza od 0,1 ml, na dva različita mjesta, na dane 0, 3, 7 i 28, dakle 2 doze po svakoj posjeti,
- Oxfordska intradermalna shema provodi se u 4 doze od 0,1 ml, na dane 0, 3, 7 i 21, u dozama 8-4-1-1.

Mjesto primjene je najčešće deltoidni mišić lijeve ruke i supraskapularno područje desne ruke, odnosno različita limfna drenažna mjesta. Intradermalne sheme vrlo su komplicirane za rutinsku primjenu, jer cjepivo dano intradermalno mora stvoriti vidljivu i opipljivu kvržicu na koži, a u slučaju da je doza dana subkutano ili intramuskularno, intradermalnu dozu treba ponoviti. Cjepiva koja se mogu koristiti kod intradermalne sheme cijepljenja su PCECV i PVRV cjepiva.

U Ujedinjenom Kraljevstvu također se koristi 4 dozna intramuskularna shema cijepljenja u od 0,5 ili 1 ml, ali u dane 0, 3, 7 i 21, što je zapravo varijanta Zagrebačke sheme cijepljenja, ali pacijent mora jedan puta više doći u antirabičnu ambulantu.<sup>53</sup>

Za osobe koje su imunokompromitirane preporuča se cijepljenje prema Essenskoj shemi uz obveznu primjenu imunoglobulina, te provjera imunološkog odgovora 14 dana nakon zadnje primljene doze cjepiva. Titar protutijela trebao bi biti veći od 0,5 IU/ml, a ukoliko zaštitni titar nije postignut po potrebi i odluci liječnika može se dati još doza cjepiva.<sup>14</sup>

Prema preporukama SZO osobe koje su prethodno već cijepljene protiv bjesnoće, u slučaju ponovne medicinske indikacije za cijepljenjem, ne primaju cijelu imunoprofilaksu i seroprofilaksu, već primaju samo 2 docjepne doze na dane 0 i 3.<sup>51</sup>

U Republici Hrvatskoj, prema Pravilniku o načinu provođenja imunoprofilakse, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti osobe koje su prethodno unutar 3 godine cijepljene protiv bjesnoće trebaju primiti 3 docjepne doze na dane 0,3 i 7, a ukoliko je prošlo više od 3 godine trebaju primiti kompletnu imunoprofilaksu i seroprofilaksu.<sup>54</sup>

#### 1.5.5.4. Pasivna imunizacija protiv bjesnoće

Sukladno kategorizaciji izloženosti bjesnoći preporučenoj od SZO-a, kategorija III (ugrizi na glavi, vratu, licu, šakama i genitalijama spadaju u visokorizičnu izloženost jer su ta područja gusto inervirana) i trebaju primiti i pasivnu imunizaciju protiv bjesnoće.

Pasivna imunizacija, odnosno seroprofilaksa provodi se s 2 vrste antirabičnog imunoglobulina<sup>51</sup>:

- Humani antirabični imunoglobulin (HRIG) daje se u količini od 20 IJ/kg tjelesne težine i
- Konjski antirabični imunoglobulin (ERIG) daje se u količini od 40 IJ/kg tjelesne težine.

Pasivna imunizacija se provodi infiltracijom rane imunoglobulinima što prije nakon ugriza, da bi se postigla neutralizacija virusa. Cijela doza, ili što veći dio doze treba se infiltrirati u ranu i oko rane, a preostali dio može se aplicirati intramuskularno, na mjesto udaljeno od inokulacije ugrizne rane (npr. u prednji dio bedra).<sup>51</sup>

Ukoliko imunoglobulin nije dostupan prilikom prvog posjeta ambulanti, primjena mu se može odgoditi do 7 dana nakon ugriza.<sup>14</sup>

Preporučena doza imunoglobulina se ne smije prekoračiti, ali ako je ona nedovoljna za infiltraciju svih ozlijeđenih mjesta na tijelu, preporučena doza se može 2 do 3 puta razrijediti s fiziološkom otopinom.

Ozbiljnije nuspojave nisu zabilježene kod primjene imunoglobulina, međutim u 5-40% osoba koje su primile konjski imunoglobulin zabilježena je serumska bolest. Kod novijih, pročišćenih životinjskih imunoglobulina učestalost serumske bolesti pala je na 1-6% osoba. Nema dokaza da bi izvođenje testa preosjetljivosti prije aplikacije konjskog imunoglobulina moglo predvidjeti nastanka serumske bolesti. Anafilaksa nakon aplikacije konjskog imunoglobulina zabilježena je u 2 na više od 150 000 osoba koje su primile konjski imunoglobulin, a budući da je bjesnoća fatalna bolest, korist od aplikacije imunoglobulina nesumnjivo nadmašuje rizik od moguće anafilakse, tim više što bi svaki zdravstveni djelatnik koji provodi postekspozicijsku profilaksu trebao biti educiran za provođenje anafilaktičke terapije.<sup>14</sup>

#### 1.5.5.5. Suradnja s veterinarskim službama

Suradnja s veterinarskim ambulanta, Veterinarskim fakultetom, Hrvatskim veterinarskim institutom, Upravom za veterinarstvo i sigurnost hrane pri Ministarstvu poljoprivrede, Veterinarskom inspekcijom pri Državnom inspektoratu osnova je rada svake antirabične ambulante, i sistematičan pristup rješavanju problema bjesnoće, a u skladu sa svjetskim trendovima i One Health pristupom zoonozama.

Svako regionalna jedinica ili administrativno područje ima svoju nadležnu ugovorenu veterinarsku službu, odnosno ambulantu, a popis istih redovno na svojim mrežnim stranicama objavljuje Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane pri Ministarstvu poljoprivrede na *web* adresi.<sup>55</sup>

Zdrav pas ili mačka koji su ugrizli čovjeka moraju se staviti pod veterinarski nadzor na 10 dana od dana ugriza, pri čemu veterinar izlazi na teren nulti, peti i deseti dan i provodi klinički pregled životinje na bjesnoću. Glavni cilj veterinarskog nadzora je isključiti znakove encefalitisa kod životinje, jer to znači da virusa bjesnoće nema ni u slini promatrane životinje.

U slučaju pojave znakova bjesnoće kod životinje veterinar o istome mora odmah obavijestiti nadležnog epidemiologa koji je uputio zahtjev za nadzor nad životinjom, da bi se moglo što prije pristupiti provođenju postekspozicijske profilakse. Životinja kod koje se uoče znakovi bjesnoće mora se eutanazirati, nakon čega se provodi dekapitacija, te se glava životinje u ledenici šalje u laboratorij Hrvatskog veterinarskog instituta na analizu.

U slučaju da je osobu ugrizla divlja životinja ili šišmiš, a mogu se uhvatiti ili su ranjeni, također se eutanaziraju i šalju u laboratorij Hrvatskog veterinarskog instituta na analizu.

Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane redovito prati epizootiološku situaciju silvatične bjesnoće u RH, eradikacija bjesnoće se sistematski provodi godišnje na čitavom teritoriju, a uveden je i Lyssacan elektronički software za registraciju pasa, koji ujedno služi i kao zapis vlasnika i njihovih pasa koji su cijepljeni protiv bjesnoće.

U slučaju potrebe, a sukladno epizootiološkoj situaciji, odluku o proširenju obveze cijepljenja kućnih ljubimaca ili domaćih životinja, ili promjenu učestalosti docjepljivanja donosi Ministar poljoprivrede Republike Hrvatske.

#### 1.5.5.6. Zakonska regulativa

Rad u antirabičnoj ambulanti i suradnja s veterinarskim službama temelji se na Međunarodnim zdravstvenim propisima (engl. *International Health Regulations*, IHR) Svjetske zdravstvene organizacije i 2 ključna zakona Republike Hrvatske, a to su Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, 113/08, 43/09, 130/17, 114/18, 47/20, 134/20, 143/21)<sup>56</sup> i Zakon o veterinarstvu (NN 82/13, 148/13, 115/18, 52/21).<sup>49</sup>

IHR (2005) je međunarodni pravni instrument za globalnu javnozdravstvenu sigurnost koji je donijela Svjetska zdravstvena organizacija, te je obvezujući za 194 zemlje svijeta, uključujući sve zemlje članice SZO-a.<sup>57</sup> Iznimno je bitan alat kojim se pokušavaju spriječiti akutni javnozdravstveni rizici koji imaju potencijal za prelazak granica i koji su prijetnja za cijeli svijet, a

glavni obrazac za procjenu rizika za međunarodnu sigurnost je algoritam koji se nalazi u *Annexu 2 IHR-a*.

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske donosi Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, a njime je reguliran:

- način ranog otkrivanja izvora zaraze i putova prenošenja zaraze,
- laboratorijsko ispitivanje uzročnika zaraznih bolesti,
- način komunikacije epidemiologa s veterinarskim službama,
- prijevoz, izolacija i liječenje oboljelih od bjesnoće,
- obveza cijepljenja protiv bjesnoće osoba koje su profesionalno izložene bjesnoći,
- te obveznoj protuepidemijskoj dezinfekciji u slučaju izbijanja epidemije bjesnoće.

Iz Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti proizlazi četiri pravilnika kojima se propisuje sprečavanje širenja i prevencija bjesnoće u ljudi:

- Pravilnik o uvjetima kojima moraju udovoljavati zdravstvene ustanove koje obavljaju laboratorijsko ispitivanje uzročnika zaraznih bolesti i verifikaciju laboratorijskog ispitivanja uzročnika zaraznih bolesti radi utvrđivanja dijagnoze (NN 23/94),
- Pravilnik o načinu provođenja imunoprofilakse, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti, te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi (NN 164/04),
- Pravilnik o načinu provedbe obvezatne dezinfekcije, dezinfekcije i deratizacije (NN 35/07),
- Pravilnik o uvjetima kojima moraju udovoljavati zdravstvene ustanove koje obavljaju imunizaciju protiv žute groznice i bjesnoće (NN 23/94).

Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske donosi Zakon o veterinarstvu kojim se regulirano:

- popisivanje, označavanje i zaštitno cijepljenje pasa protiv bjesnoće,
- postupanje nakon postavljanja sumnje na postojanje bijesne životinje,
- postupanje sa životinjama koje su ozlijedile ljude,
- postupak eutanazije, prijevoza i postupanja s lešinom životinje sumnjive na bjesnoću do laboratorija radi dokazivanja bjesnoće,
- laboratorijska procedura i metode dokazivanja bjesnoće,
- propisivanje mjera na zaraženom i ugroženom području na kojem se dokaže bjesnoća,
- cijene provođenja trokratnog veterinarskog pregleda, itd...

Iz Zakona o veterinarstvu proizlazi jedanaest pravilnika, naputaka i naredbi kojima se propisuje sprečavanje širenja i prevencija bjesnoće u životinja:

- Pravilnik o mjerama za suzbijanje i iskorjenjivanje bjesnoće kod životinja (NN 32/00),
- Naredba o provedbi oralne vakcinacije lisica na području RH (NN 47/12),
- Naputak o načinu provođenja Naredbe o provedbi oralne vakcinacije lisica na području RH (NN9/13),
- Pravilnik o uvjetima kojima moraju udovoljavati sabirni centri, sajmovi, prijevoznici životinjama i trgovci životinjama (NN 98/08),
- Pravilnik o visini naknada za veterinarske preglede živih životinja u unutarnjem prometu i svjedodžbi o zdravstvenom stanju i mjestu podrijetla životinje (NN 104/08 i 80/12),
- Pravilnik o uvjetima kojima moraju udovoljavati veterinarske organizacije veterinarska praksa i veterinarska služba u sustavu provedbe veterinarske djelatnosti (NN 45/09, 80/10 i 153/11),
- Pravilnik o označavanju pasa (NN 72/10),
- Pravilnik o ovlašćivanju službenih i referentnih laboratorija u području provedbe veterinarske djelatnosti (NN 102/10),
- Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja dezinfekcije, dezinfekcije i deratizacije u veterinarskoj djelatnosti (NN 139/10),
- Pravilnik o načinu prijave bolesti životinje (NN 62/11 i 114/11),
- Pravilnik o načinu praćenja zoonoza i uzročnika zoonoza (NN 42/13).

#### 1.5.5.7. Preekspozicijska profilaksa bjesnoće

Preekspozicijska profilaksa preporuča se<sup>51</sup>:

- svim osobama koje su zbog svog zanimanja u kontinuiranom, čestom ili povećanom riziku za izloženost virusu bjesnoće, kao što su na primjer veterinari, osoblje u laboratorijima, voditelji azila za napuštene životinje, lovci,
- turistima i putnicima koji putuju u područja gdje je bjesnoća endemska,
- te osobama koja žive u područjima endemskim za bjesnoću.

Za preekspozicijsku profilaksu preporučaju se ista cjepiva kao i za postekspozicijsku profilaksu.

Do 2018. godine SZO preporučala je 2 sheme cijepjenja<sup>51</sup>:

- Intramuskularnu shemu prema kojoj se osoba cijepi u dane 0, 7 i 21 (ili 28), sa 0,5 ili 1 ml cjepiva,
  - Intradermalnu shemu prema kojoj se osoba cijepi dane 0, 7 i 21 (ili 28), sa 0,1 ml cjepiva.
- Uz napomenu da se intradermalna shema ne može koristiti istovremeno s primjenom

antimalarične profilakse klorkinom, već se u tom slučaju mora primijeniti intramuskularna shema.

Korelat zaštite za titar protutijela protiv bjesnoće nije definiran. Minimalna razina protutijela koju povijesno preporučuje ACIP je ona koja rezultira potpunom neutralizacijom virusa bjesnoće pri razrjeđenju seruma 1:5 korištenjem RFFIT testa. Ovo je približno jednako titru od 0,1-0,3 IJ/mL, iako većina objavljenih studija koristi vrijednost od 0,5 IJ/mL kao korelat zaštite. Stoga osobe koje podliježu obvezi provjere titra protutijela moraju primiti docjepljivanje (engl. *booster*) dozu ukoliko im je titar protutijela <0,5 IJ/mL.<sup>58</sup>

Docjepna doza bila je preporučena za<sup>51</sup>:

- osobe koje su u stalnom riziku od izloženosti virusu bjesnoće jer rade u dijagnostičkim, istraživačkim laboratorijima ili laboratorijima za proizvodnju cjevica, trebale su mjeriti titar protutijela svakih 6 mjeseci, te ukoliko bi on pao ispod 0,5 IJ/ml potrebno je primiti docjepnu dozu,
- osobe koje rade sa životinjama (veterinari, lovci, voditelji azila), trebale su mjeriti titar protutijela svake 2 godine te primiti docjepnu dozu ukoliko titar padne ispod 0,5 IJ/ml,
- osobe koje žive u području ili putuju u područja s endemičnom bjesnoćom nisu trebali docjepljivanje nakon uredno provedenog primarnog cijepljenja.

2018. godine SZO donosi nove smjernice temeljem kojih se preekspozicijska profilaksa provodi samo u dane 0 i 7 i za intramuskularnu i za intradermalnu shemu, a preporuke za docjepljivanje ostaju iste.<sup>50,58</sup>

2022. godine ACIP donosi nove preporuke za preekspozicijsku profilaksu, sa potpuno novim kategorijama rizika.<sup>58</sup> Nova preporuka glasi da sve osobe za koje je indicirana preekspozicijska profilaksa za bjesnoću primaju 2 intramuskularne doze HDCV-a ili PCECV-a na dan 0 i 7.

Radna skupina redefinirala je kategorije rizika u pet skupina, pri čemu kategorija 1 uključuje osobe s najvećim rizikom, a kategorija 5 one s najnižim rizikom (Slika 10). Osobe koje spadaju u novodefiniranu kategorija rizika 1 trebaju raditi provjeru titra svakih 6 mjeseci, a oni u novodefiniranoj kategoriji rizika 2 trebaju kontrolirati titar protutijela na bjesnoću svake 2 godine. Za osobe u kategoriji rizika 3 ACIP preporuča kontrolu titra protutijela tijekom 1 do 3 godine nakon dovršetka primarnog cijepljenja s 2 doze (i docjepnu dozu ako je titar <0,5 IJ/mL) ili da preventivno prime jednokratnu intramuskularna doza cjevica protiv bjesnoće tijekom 21 dan do 3 godine nakon završetka primarne serije s 2 doze. Ove preporuke jednako se odnose i na imunokompetentne i imunokompromitirane osobe; međutim, PrEP koji se daje

imunokompromitiranim osobama zahtijeva dodatna mjere opreza zbog mogućeg slabijeg imunološkog odgovora.

TABLE. Rabies preexposure prophylaxis recommendations — United States, 2022

Risk category	Nature of exposure	Typical population*	Relevant disease biogeography†	Recommendations	
				Primary PrEP <sup>5</sup> immunogenicity	Long-term immunogenicity <sup>¶</sup>
1. Elevated risk for unrecognized <sup>**</sup> and recognized <sup>††</sup> exposures including unusual or high-risk exposures	Exposure, often in high concentrations, might be recognized or unrecognized, might be unusual (e.g., aerosolized virus)	Persons working with live rabies virus in research or vaccine production facilities or performing testing for rabies in diagnostic laboratories	Laboratory	IM rabies vaccine on days 0 and 7	Check titers every 6 months; booster if titer <0.5 IU/mL <sup>55</sup>
2. Elevated risk for unrecognized <sup>**</sup> and recognized <sup>††</sup> exposures	Exposure typically recognized but could be unrecognized; unusual exposures unlikely	Persons who frequently 1) handle bats, 2) have contact with bats, 3) enter high-density bat environments, or 4) perform animal necropsies (e.g., biologists who frequently enter bat roosts or who collect suspected rabies samples)	All geographic regions where any rabies reservoir is present, both domestic and international	IM rabies vaccine on days 0 and 7	Check titers every 2 years; booster if titer <0.5 IU/mL <sup>55</sup>
3. Elevated risk for recognized <sup>††</sup> exposures, sustained risk <sup>¶¶</sup>	Exposure nearly always recognized; risk for recognized exposures higher than that for the general population and duration exceeds 3 years after the primary vaccination	Persons who interact with animals that could be rabid <sup>***</sup> ; occupational or recreational activities that typically involve contact with animals include 1) veterinarians, technicians, animal control officers, and their students or trainees; 2) persons who handle wildlife reservoir species (e.g., wildlife biologists, rehabilitators, and trappers); and 3) spelunkers Selected travelers. PrEP considerations include whether the travelers 1) will be performing occupational or recreational activities that increase risk for exposure to potentially rabid animals (particularly dogs) and 2) might have difficulty getting prompt access to safe PEP (e.g., rural part of a country or far from closest PEP clinic)	All domestic and international geographic regions where any rabies reservoir is present  International geographic regions with rabies virus reservoirs, particularly where rabies virus is endemic in dog populations	IM rabies vaccine on days 0 and 7	1) One-time titer check during years 1–3 after 2-dose primary series; booster if titer <0.5 IU/mL <sup>55</sup> or 2) booster no sooner than day 21 and no later than year 3 after 2-dose primary series <sup>†††</sup>

See table footnotes on the next page.

TABLE. (Continued) Rabies preexposure prophylaxis recommendations — United States, 2022

Risk category	Nature of exposure	Typical population*	Relevant disease biogeography†	Recommendations	
				Primary PrEP <sup>5</sup> immunogenicity	Long-term immunogenicity <sup>¶</sup>
4. Elevated risk for recognized <sup>††</sup> exposures, risk not sustained <sup>¶¶</sup>	Exposure nearly always recognized; risk for exposure higher than for general population but expected to be time-limited (≤3 years from the 2-dose primary PrEP vaccination series)	Same as for risk category 3 (above), but risk duration ≤3 years (e.g., short-term volunteer providing hands-on animal care or infrequent traveler with no expected high-risk travel >3 years after PrEP administration)	Same as for risk category 3 (above)	IM rabies vaccine on days 0 and 7	None
5. Low risk for exposure	Exposure uncommon	Typical person living in the United States	Not applicable	None	None

Abbreviations: IM = intramuscular; IU = international units; PEP = postexposure prophylaxis; PrEP = preexposure prophylaxis.

\* Nature of exposure and type of work performed are the most important variables to consider when determining a person's risk category. The examples provided are intended to be a guide, but ultimately categorizations should be done on a case-by-case basis with nature of exposure considered. Some persons might be categorized into a different risk group from those suggested by the provided examples. For example, most veterinarians are in risk category 3 because they are at risk for recognized exposures after direct contact with animals. However, a veterinary pathologist who often performs necropsies on mammals suspected to have had rabies might have risk for rabies virus exposure that is more consistent with risk category 2 than risk category 3; such persons should follow the recommendations for the risk category with which their activities best fit. Similarly, most spelunkers do not often enter high-density bat caves; those who do may follow the recommendations for risk category 2 rather than risk category 3. Persons involved in the diagnosis of rabies virus, but for whom the frequency of handling rabies virus-infected tissues is low, or the procedures performed do not involve contact with neural tissue or opening of a suspected rabid animal's calvarium could consider following the recommendations for risk category 2 rather than those for risk category 1.

† Local or state health departments should be consulted for questions about local disease biogeography.

‡ Primary immunogenicity refers to immunogenicity that peaks 2–4 weeks after completing the recommended primary vaccination schedule. Persons without altered immunity are expected to mount appropriate responses, and checking titers is not routinely recommended. Persons with altered immunity are advised to confirm, through laboratory testing, a rabies antibody titer ≥0.5 IU/mL ≥1 week after booster vaccination (but ideally, 2–4 weeks after completing the recommended schedule) and before participating in high-risk activities. Individual laboratories set facility-specific rules about whether acceptable antibody titers should be laboratory-confirmed for all personnel, regardless of whether personnel have altered immunity.

¶ Long-term immunogenicity refers to the ability to mount an anamnestic response to rabies virus >3 years after completion of the primary rabies vaccination series.

¶¶ Unrecognized exposures are those that recipients might not know occurred; for example, a small scratch during an inconspicuous personal protective equipment breach might not be noticed by persons testing neural tissue from a rabid animal or persons conducting ecologic studies on bats in the field.

†† Recognized exposures are bites, scratches, and splashes that are usually registered by a person because the exposure is unusual (e.g., contact with a bat) or painful (e.g., bite or scratch from a raccoon).

55 When rabies antibody titers are <0.5 IU/mL, a booster vaccination should be provided. Antibody titers to verify booster response need not be checked after these boosters are administered to persons who are immunocompetent. For persons who are immunocompromised, the indicated antibody titer should be verified ≥1 week (ideally, 2–4 weeks) after administration of every booster vaccination.

¶¶ Sustained risk is elevated risk for rabies >3 years after the completion of the primary rabies PrEP vaccination schedule.

\*\*\* Rabies virus is unlikely to persist outside a deceased animal's body for an extended time because of virus inactivation by desiccation, ultraviolet irradiation, and other factors. Risk from transmission to persons handling animal products (e.g., hunters and taxidermists) is unknown but presumed to be low (risk category 5); direct skin contact with saliva and neural tissue of mammals should be avoided regardless of profession.

††† Checking titers after recommended booster doses is not indicated unless the recipient has altered immunity.

Slika 10. ACIP smjernice za preekspozicijsku profilaksu bjesnoće- Sjedinjene američke države, 2022. Dostupno na [10.6.2022.]: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/pdfs/mm7118-H.pdf>

## 2. CILJ RADA

Cilj ovoga rada je prikazati antirabičnu djelatnost na području Krapinsko-zagorske županije u razdoblju, od 2008. do 2018. godine. Prikaz će obuhvaćati:

1. prikaz broja ugriza za svaku godinu,
2. prikaz raspodjele ozljeda prema indikacijskim kategorijama,
3. prikaz životinjskih vrsta koje su zadale najviše ozljeda,
4. prikaz učestalosti ugriza s obzirom na dio tijela,
5. prikaz broja obrađenih ugriza kod ljudi od dokazano bijesnih životinja i broja cijepljenih osoba protiv bjesnoće,
6. zaključak o antirabičnoj djelatnosti u Krapinsko-zagorskoj županiji u promatranom razdoblju.

Sveukupan cilj nam je utvrditi promjenu u postavljanju indikacija za cijepljenje ljudi protiv bjesnoće od uvođenja oralnog cijepljenja lisica protiv bjesnoće na području Krapinsko-zagorske županije (KZŽ) u razdoblju od 2008. do 2018. god.



### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Materijali

U radu su korišteni podaci iz povijesti bolesti pregledanih i obrađenih pacijenata u higijensko-epidemiološkim ambulantama Zavoda za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije, i podaci o antirabičnoj djelatnosti iz Referentnog centra za bjesnoću ministarstva zdravstva RH pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“.

Podaci o broju stanovnika u Krapinsko-zagorskoj županiji i Hrvatskoj preuzeti su sa stranica Državnog zavoda za statistiku iz baza podataka o procjeni broja stanovnika u promatranom razdoblju. Procjene broja stanovnika izračunate su na temelju podataka dobivenih popisivanjem stanovništva 2001. i 2011. godine, prirodnog kretanja i migracijskog salda.<sup>59</sup>

#### 3.2. Metode

Podaci u radu bit će opisani deskriptivnim statističkim metodama, tabelarno i grafički. Iz podataka će se:

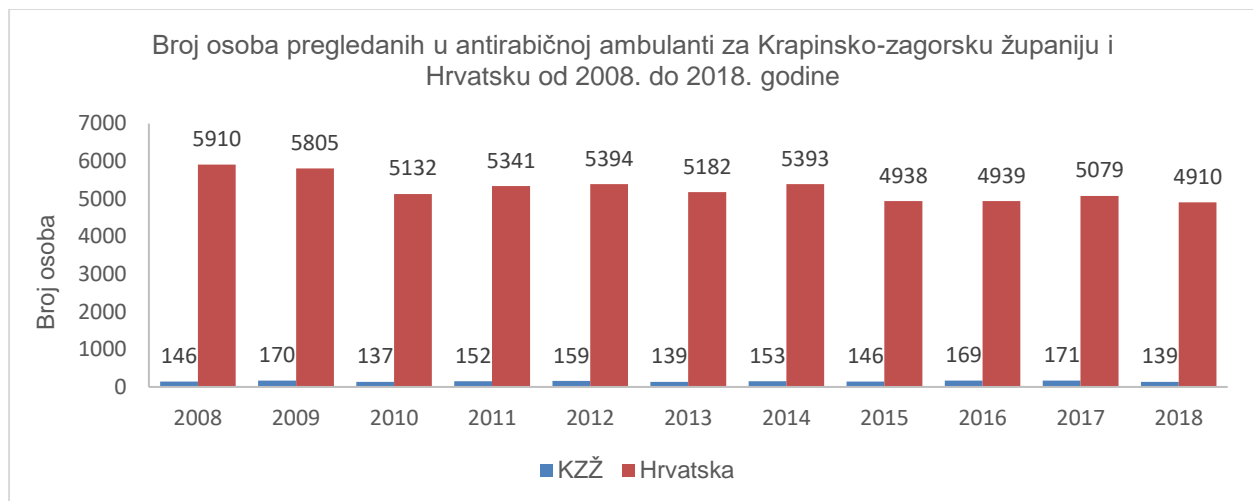
- a. prikazati broj ugriza za svaku godinu u promatranom razdoblju za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku,
- b. prikazati raspodjelu ozljeda prema indikacijskim kategorijama za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku,
- c. prikazati koja životinjska vrsta zadaje najviše ozljeda za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku,
- d. prikazati učestalost ugriza s obzirom na dio tijela za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku,
- e. prikazati broj obrađenih ugriza kod ljudi od dokazano bijesnih životinja, i broj cijepljenih osoba protiv bjesnoće za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku,
- f. donijeti zaključak o antirabičnoj djelatnosti u Krapinsko-zagorskoj županiji u razdoblju od 2008. do 2018. godine.

Obrada podataka biti će napravljena u Office Excel programskom rješenju.

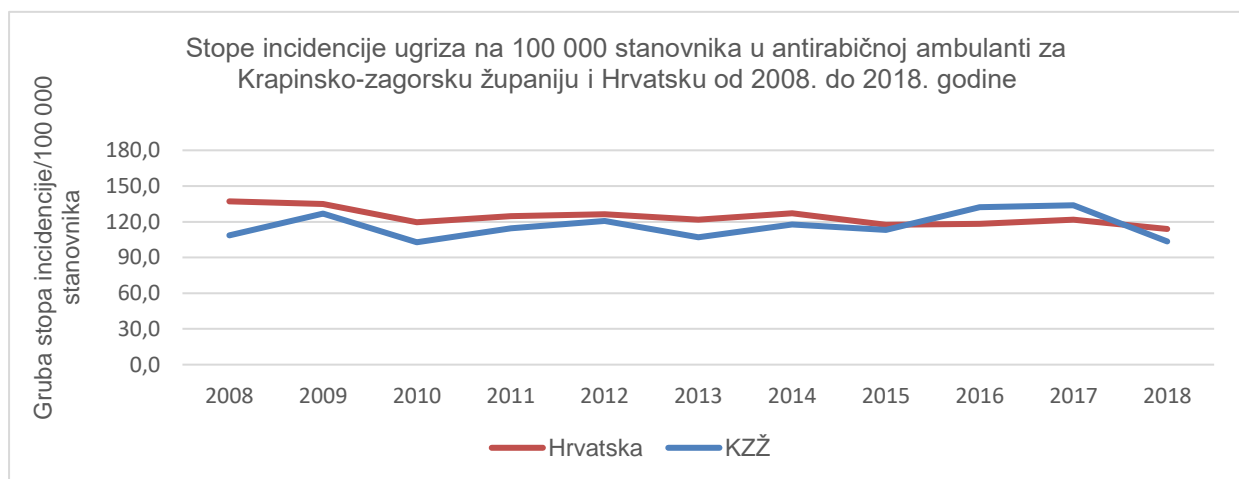
#### 4. REZULTATI

Rezultati ovog rada pokazuju da se u jedanaestogodišnjem razdoblju, od 2008. do 2018. godine u antirabičnim ambulanta u Republici Hrvatskoj prosječno godišnje pregledalo između 5000 i 6000 osoba zbog ozljeda ili ugriza, a u cijelom jedanaestogodišnjem razdoblju 58 023 tisuće osoba. U Krapinsko-zagorskoj županiji u istom razdoblju pregledano je sveukupno 1681 osoba, odnosno između 140 i 170 osoba godišnje, (Grafikon 1). Ako usporedimo grube stope incidencije ugriza za Krapinsko-zagorsku županiju i Republiku Hrvatsku vidimo da se stope podjednako kreću između 90 i 140 ugriza na 100 000 stanovnika godišnje (Grafikon 2).

Grafikon 1. Broj osoba pregledanih u antirabičnoj ambulanti od 2008. do 2018. godine za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku



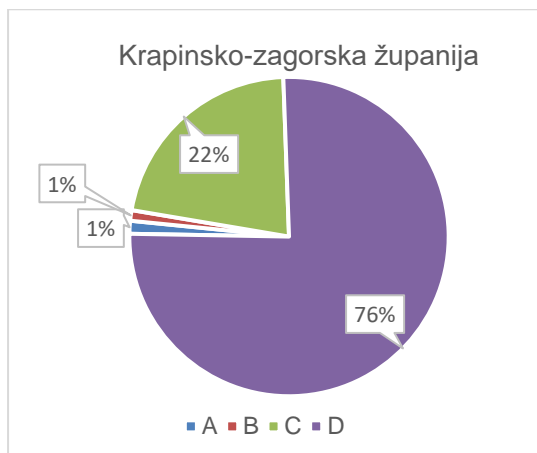
Grafikon 2. Usporedba grubih stopa incidencije ugriza na 100 000 stanovnika u antirabičnoj ambulanti za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku od 2008. do 2018. godine



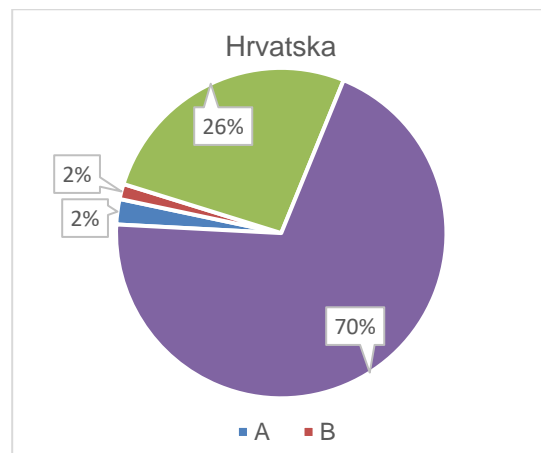
Uspoređujući raspodjelu ozljeda prema indikacijskim kategorijama A, B, C i D za Krapinsko-zagorsku županiju (Grafikon 3.) i Republiku Hrvatsku (Grafikon 4) vidimo da je preko 70% ugriza zadano od životinja koje su nakon 10 dana nadzora ostale zdrave (kategorija D), oko 25% obrađenih ugriza zadano je od životinja koje su ubijene, uginule ili odlutale (kategorija C), a tek 1-2% obrađenih ugriza zadano je od dokazano bijesnih ili životinja sumnjivih na bjesnoću (kategorija A i B).

Ovakva raspodjela po kategorijama nije se mijenjala kroz cijelo jedanaestogodišnje razdoblje od 2008. do 2018. godine i ne razlikuje se za Krapinsko-zagorsku županiju (Grafikon 5) i Republiku Hrvatsku (Grafikon 6).

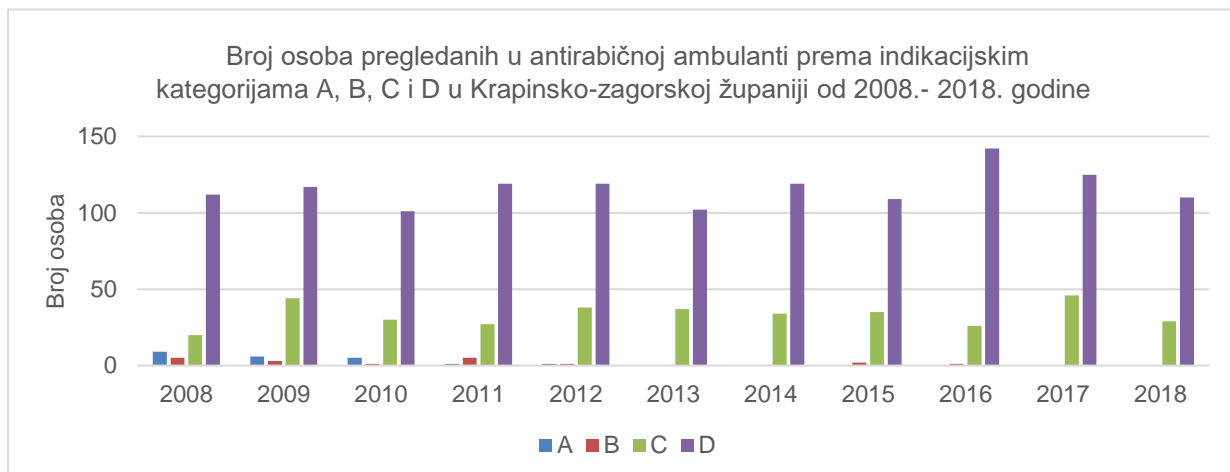
Grafikon 3. Postotak raspodjele ozljeda prema kategorijama ugriza u KZŽ od 2008. do 2018. godine



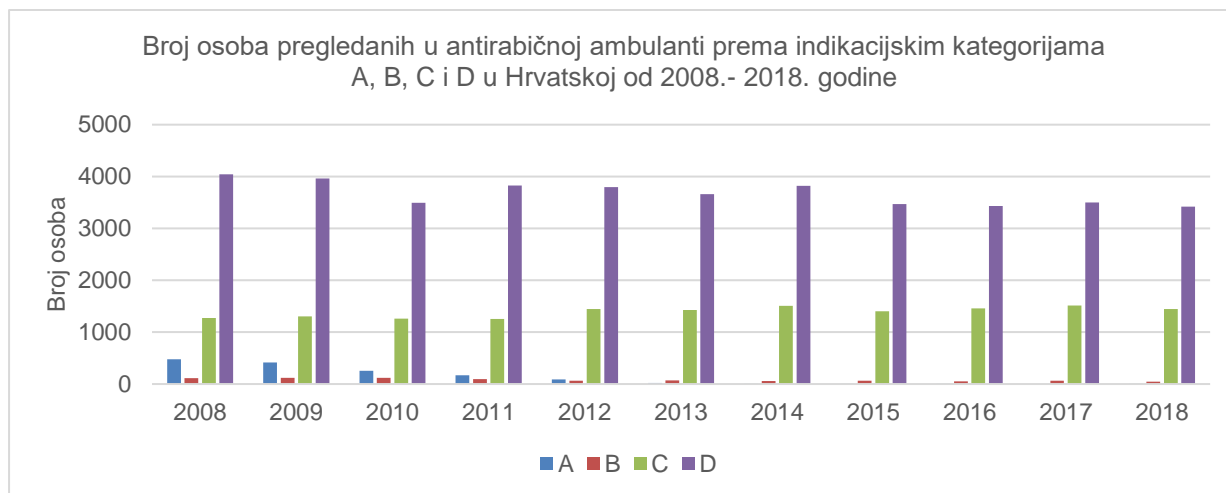
Grafikon 4. Postotak raspodjele ozljeda prema kategorijama ugriza u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine



Grafikon 5. Broj osoba pregledanih u antirabičnoj ambulanti prema indikacijskim kategorijama A, B, C i D u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008.- 2018. godine

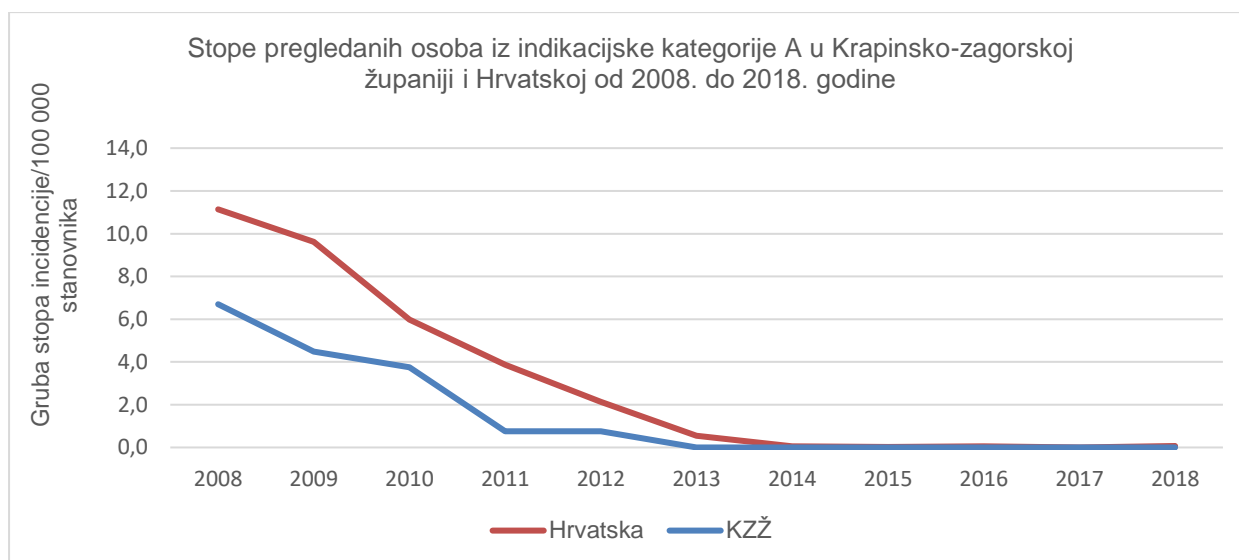


Grafikon 6. Broj osoba pregledanih u antirabičnoj ambulanti prema indikacijskim kategorijama A, B, C i D u Hrvatskoj od 2008.- 2018. godine

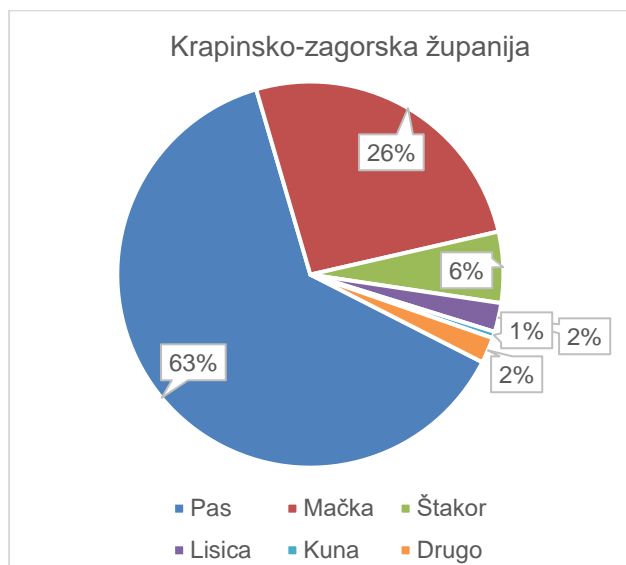


Od 2008. do 2014. godine gruba stopa pregledanih osoba od dokazano bijesnih životinja kontinuirano pada, ali je i u tom periodu kontinuirano 2 puta veća za Republiku Hrvatsku, nego za Krapinsko-zagorsku županiju, da bi od 2014. godine došla na nulu i za Krapinsko-zagorsku županiju i za Republiku Hrvatsku (Grafikon 7).

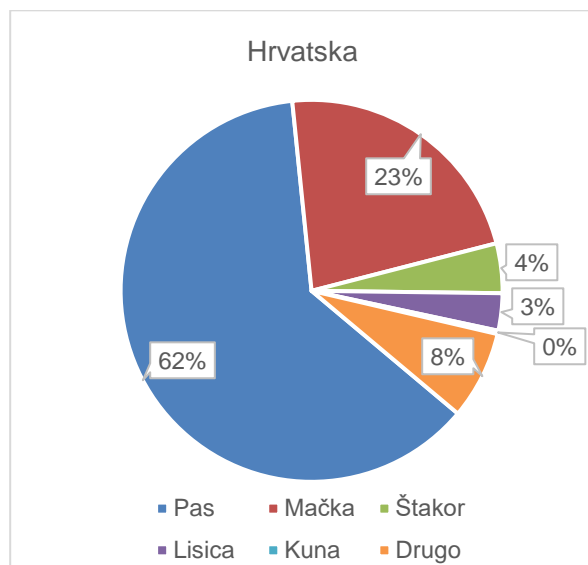
Grafikon 7. Usporedba grubih stopa incidencije ugriza od dokazano bijesnih životinja (indikacijska kategorija A) na 100 000 stanovnika u antirabičnoj ambulanti za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku od 2008. do 2018. godine



Grafikon 8. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na životinjsku vrstu koja je ozljedu zadala u KZZ od 2008. do 2018. godine



Grafikon 9. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na životinjsku vrstu koja je ozljedu zadala u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine

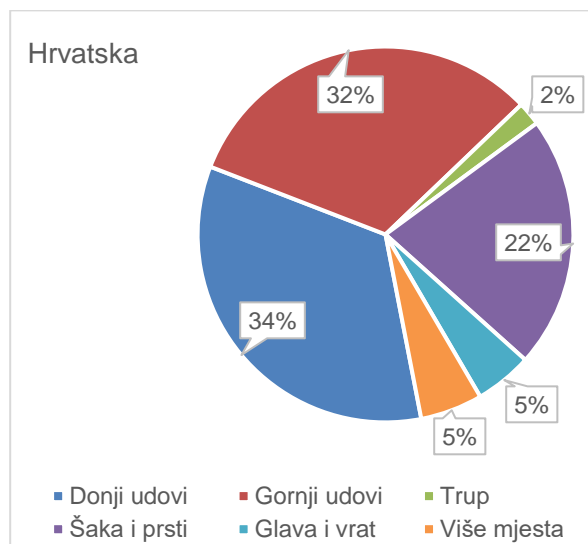


Životinja koja je najčešće zadavala ugrize u promatranom razdoblju u Krapinsko-zagorskoj županiji (Grafikon 8) i Republici Hrvatskoj (Grafikon 9) bila je pas (60%), mačka (oko 25%), štakor (oko 8%) i lisica (2-3%).

Grafikon 10. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na dio tijela na kojem je ozljeda zadobivena u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008. do 2018. godine

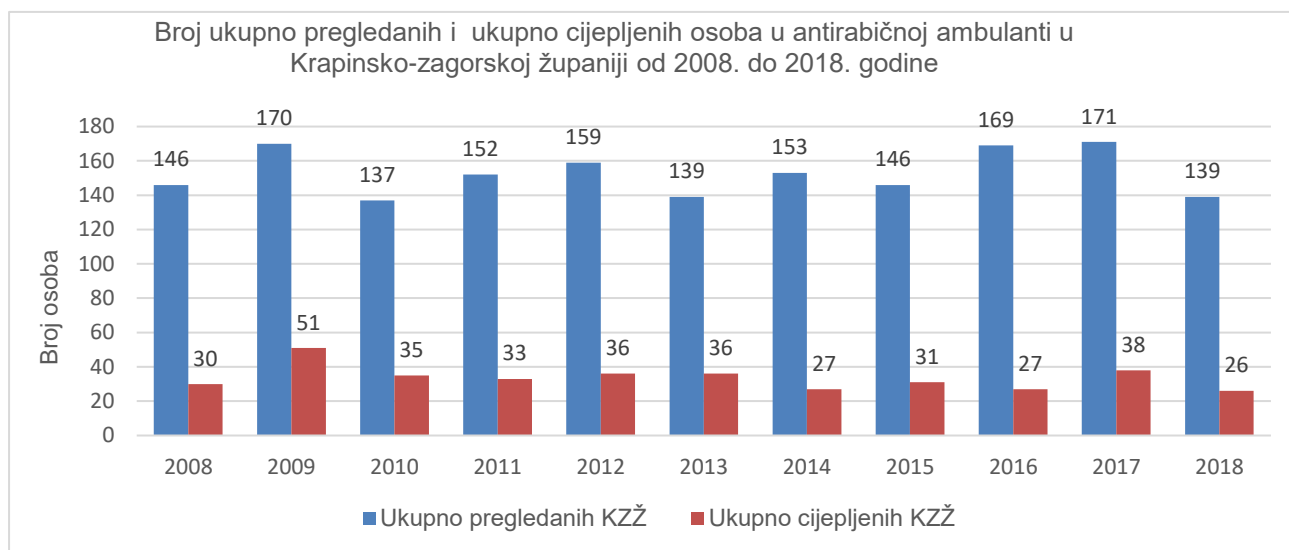


Grafikon 11. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na dio tijela na kojem je ozljeda zadobivena u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine

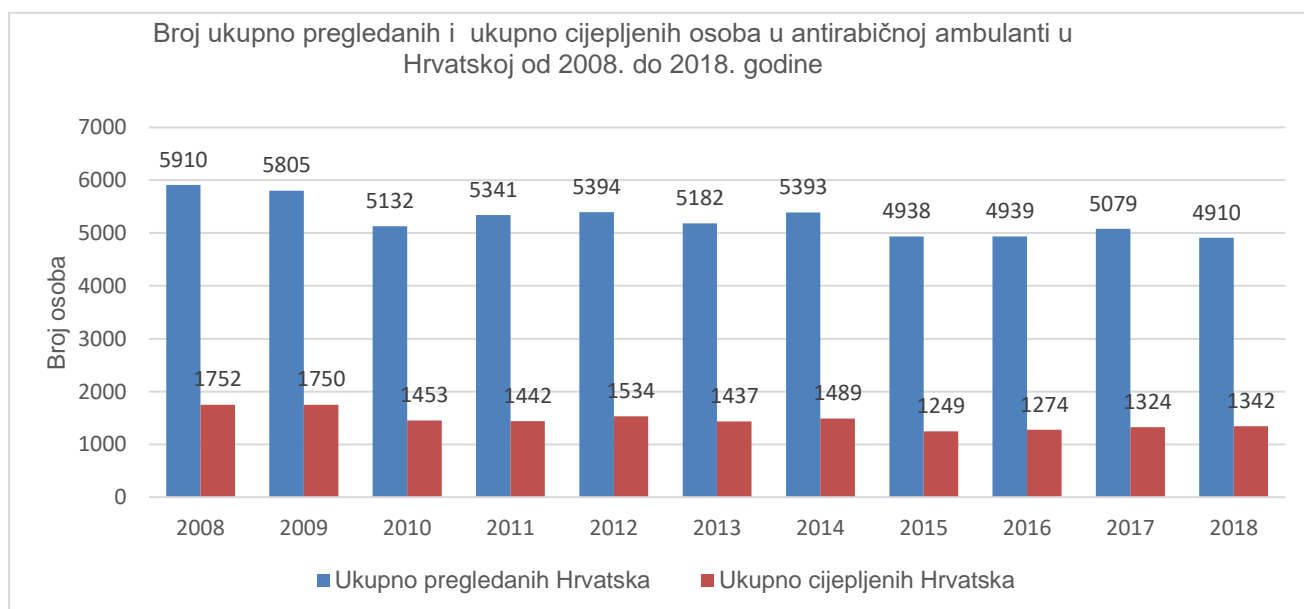


Dio tijela na kojem je ozljeda najčešće zadobivena su donji udovi (35%), gornji udovi (32%), šaka i prsti (23%), glava i vrat (4%), trup (2%), a u 2-5% slučajeva ugriz je zadan na više mjesta po tijelu, te je redoslijed učestalosti ozlijeđenih dijelova tijela bio podjednak za Krapinsko-zagorsku županiju (Grafikon 10) i Republiku Hrvatsku (Grafikon 11) u cijelom promatranom razdoblju.

Grafikon 12. Broj ukupno pregledanih i ukupno cijepljenih osoba u antirabičnoj ambulanti u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008. do 2018. godine

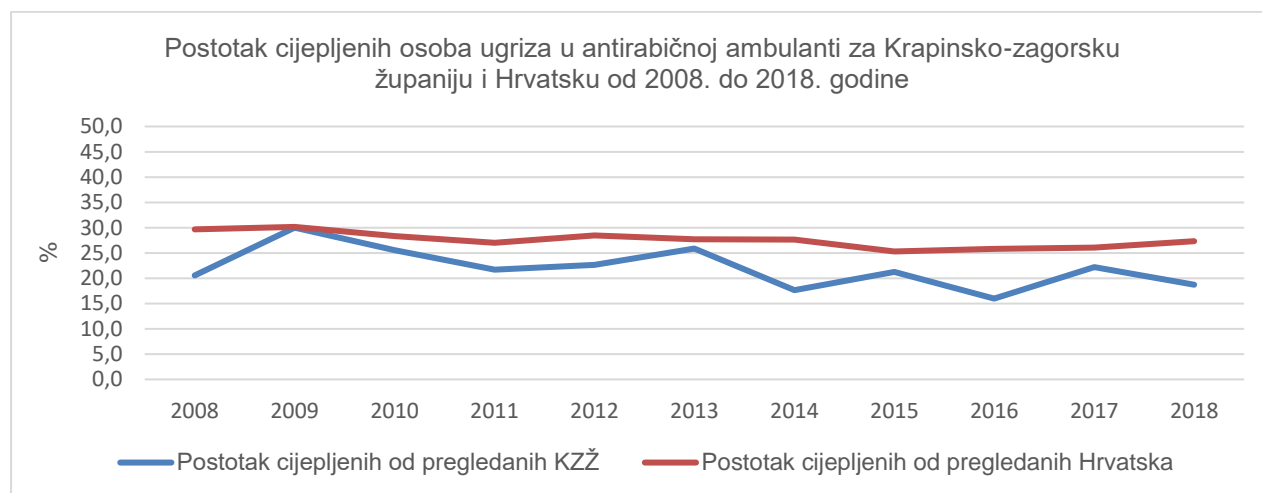


Grafikon 13. Broj ukupno pregledanih i ukupno cijepljenih osoba u antirabičnoj ambulanti u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine



Kao što je već navedeno, broj ukupno pregledanih osoba zbog ugriza u Krapinsko-zagorskoj županiji u promatranom razdoblju kretao se između 140 i 170 osoba godišnje, a od toga je PEP bila potrebna kod 25 do 50 osoba (Grafikon 12), dok se za Republiku Hrvatsku broj ukupno pregledanih osoba kretao između 5000 i 6000 osoba godišnje, u kojih je između 1250 i 1750 bilo potrebno primijeniti PEP. (Grafikon 13) Ako ove brojeve stavimo u udijeke, možemo zaključiti da se u promatranom razdoblju u Krapinsko-zagorskoj županiji postotak cijepljenih od pregledanih osoba kretao između 15% i 30%, sa zamjetnim padom ispod 20% nakon 2014. godine, dok je za Republiku Hrvatsku kontinuirano oko 30%. (Grafikon 14)

Grafikon 14. Postotak cijepljenih osoba od ukupno pregledanih zbog ugriza u antirabičnoj ambulanti za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku od 2008. do 2018. godine

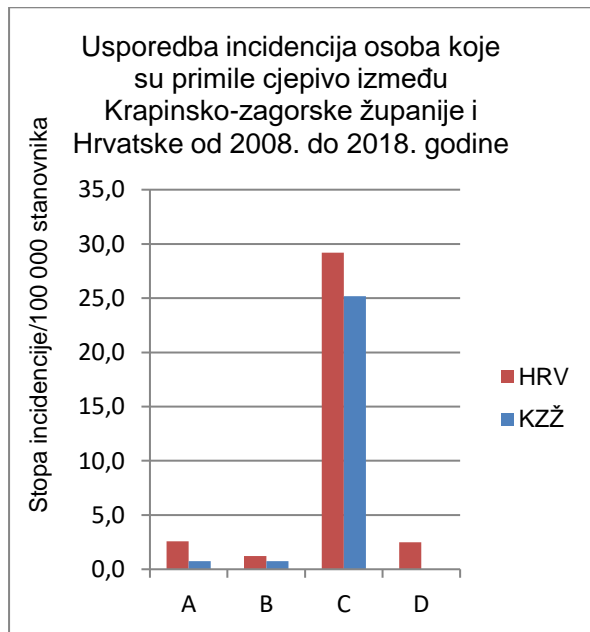


Najveći broj osoba koje su primile PEP u promatranom razdoblju i u Krapinsko-zagorskoj županiji (Tablica 5) i u Republici Hrvatskoj (Tablica 6) spada u skupinu osoba koje su zadobile ugriz od životinje koja je ubijena, uginula ili odlutala (kategorija C), a potom slijede ozljede od dokazano bijesnih ili životinja sumnjivih na bjesnoću (kategorija A i B). Razlika između Krapinsko-zagorske županije i Republike Hrvatske je što u Krapinsko-zagorskoj županiji u cijelom promatranom razdoblju PEP nikada nije primila osoba koje je ugriz zadobila od životinje koja je nakon 10 dana veterinarskog nadzora ostala zdrava, dok je u Republici Hrvatskoj cijepljenje provedenoj u toj indikacijskoj kategoriji.

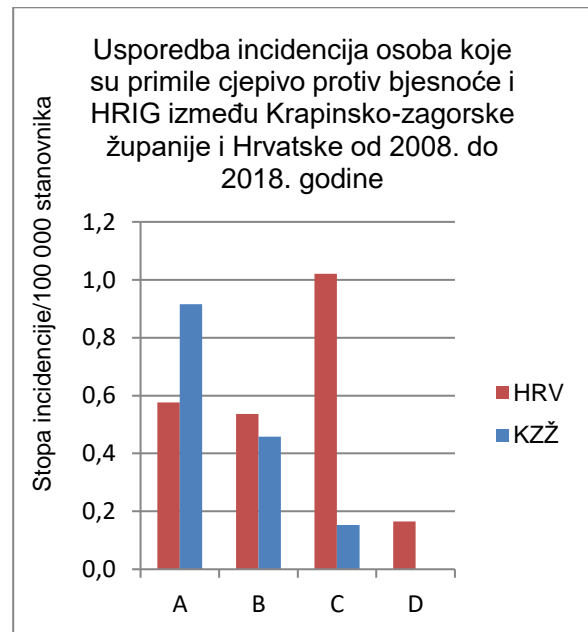
Usporedbom grubih stopa za indikacijske kategorije A i B možemo zaključiti da je učestalost primjene postekspozicijske imunoprofilakse dva puta rjeđa za Krapinsko-zagorsku županiju, nego za Republiku Hrvatsku, dok je za indikacijsku kategoriju C stopa približno jednaka (Grafikon 15).

Postekspozicijska imunoprofilaksa i seroprofilaksa aplicirana je češće u Krapinsko-zagorskoj županiji, nego u Republici Hrvatskoj samo za indikacijsku kategoriju A, dok je u indikacijskoj kategoriji B aplicirana podjednako, a u indikacijskoj kategoriji C čak 6 puta rjeđe u Krapinsko-zagorskoj županiji, nego u Republici Hrvatskoj (Grafikon 16).

Grafikon 15. Usporedba grubih stopa incidencije osoba koje su primile cjepivo protiv bjesnoće prema kategorijama ugriza između Krapinsko-zagorske županije i Hrvatske od 2008. do 2018. godine



Grafikon 16. Usporedba grubih stopa incidencije osoba koje su primile cjepivo protiv bjesnoće i HRIG prema kategorijama ugriza između Krapinsko-zagorske županije i Hrvatske od 2008. do 2018. godine



U cijelom razdoblju iz indikacijske kategorije A cijepljeno je 10 osoba, a iz indikacijske kategorije B također 10 osoba, dok je iz indikacijske kategorije C cijepljeno 330 osoba. Za razliku od Republike Hrvatske (Tablica 6), u Krapinsko-zagorskoj županiji u promatranom razdoblju niti jedna osoba nije primila postekspozicijsku antirabičnu profilaksu u indikacijskoj kategoriji D (Tablica 5). Ta se razlika još bolje zamjećuje kada se usporede grube stope incidencije između Krapinsko-zagorske županije i Republike Hrvatske za osobe koje su primile postekspozicijsku antirabičnu imunoprofilaksu (Grafikon 15) i postekspozicijsku antirabičnu imunoprofilaksu i



seroprofilaksu (Grafikon 16) gdje vidimo da u Krapinsko-zagorskoj županiji PEP-om nije tretirana niti jedna osoba iz indikacijske kategorije D.

Tablica 5. Podaci antirabične ambulante o broju pregledanih osoba i osoba koje su primile PEP u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008. do 2018. godine

Godina	Broj pregledanih osoba				Ukupno pregledanih KZZ	Ukupno cijepljenih KZZ	Postotak cijepljenih od pregledanih KZZ	Broj osoba cijepljenih cjepivom					Broj osoba cijepljenih cjepivom + HRIG-om				
	A	B	C	D				A	B	C	D	Ukupno	A	B	C	D	Ukupno
2008	9	5	20	112	146	30	20,5	2	5	15	0	22	7	0	1	0	8
2009	6	3	44	117	170	51	30,0	4	0	44	0	48	2	1	0	0	3
2010	5	1	30	101	137	35	25,5	4	0	29	0	33	1	1	0	0	2
2011	1	5	27	119	152	33	21,7	0	4	27	0	31	1	1	0	0	2
2012	1	1	38	119	159	36	22,6	0	1	34	0	35	1	0	0	0	1
2013	0	0	37	102	139	36	25,9	0	0	36	0	36	0	0	0	0	0
2014	0	0	34	119	153	27	17,6	0	0	26	0	26	0	0	1	0	1
2015	0	2	35	109	146	31	21,2	0	0	29	0	29	0	2	0	0	2
2016	0	1	26	142	169	27	16,0	0	0	26	0	26	0	1	0	0	1
2017	0	0	46	125	171	38	22,2	0	0	38	0	38	0	0	0	0	0
2018	0	0	29	110	139	26	18,7	0	0	26	0	26	0	0	0	0	0
UKUPNO	22	18	366	1275	1681	370	22,0	10	10	330	0	350	12	6	2	0	20

Tablica 6. Podaci antirabične ambulante o broju pregledanih osoba i osoba koje su primile PEP u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine

Godina	Broj pregledanih osoba				Ukupno pregledanih Hrvatska	Ukupno cijepljenih Hrvatska	Postotak cijepljenih od pregledanih Hrvatska	Broj osoba cijepljenih vakcinom					Broj osoba cijepljenih vakcinom+ HRIG-om				
	A	B	C	D				A	B	C	D	Ukupno	A	B	C	D	Ukupno
2008	480	113	1276	4041	5910	1752	29,6	364	71	1045	130	1610	75	21	39	7	142
2009	414	121	1307	3963	5805	1750	30,1	326	73	1110	110	1619	60	35	29	7	131
2010	257	119	1263	3493	5132	1453	28,3	207	74	1000	76	1357	33	32	27	4	96
2011	166	93	1257	3825	5341	1442	27,0	116	61	1064	94	1335	38	23	39	7	107
2012	91	62	1445	3796	5394	1534	28,4	56	33	1196	101	1386	32	24	79	13	148
2013	23	71	1425	3663	5182	1437	27,7	17	40	1194	110	1361	6	16	45	9	76
2014	2	59	1509	3823	5393	1489	27,6	1	33	1280	98	1412	0	19	53	5	77
2015	1	66	1402	3469	4938	1249	25,3	0	39	1057	96	1192	1	15	35	6	57
2016	2	51	1456	3430	4939	1274	25,8	2	29	1089	96	1216	0	15	40	3	58
2017	0	65	1516	3498	5079	1324	26,1	0	34	1167	76	1277	0	16	27	4	47
2018	3	43	1443	3421	4910	1342	27,3	3	27	1201	73	1304	0	12	21	5	38
UKUPNO	1439	863	15299	40422	58023	16046	27,7	1092	514	12403	1060	15069	245	228	434	70	977

## 5. RASPRAVA

U razdoblju od 2008. do 2018. godine u antirabičnoj ambulanti Krapinsko-zagorske županije pregledano je 1681 osoba zbog ozljede ili ugriza, odnosno oko 125/100 000 godišnje, što odgovara i stopama u drugim županijama u Republici Hrvatskoj, kao i susjednim zemljama.<sup>26,60,61</sup> Ove stope ugriza značajno se razlikuju od stopa opisanih u nekim drugim dijelovima svijeta. Tako je u Iranu od 2004. do 2014. godine opisano 223/100 000<sup>62</sup>, u Vijetnamu od 2005. do 2015. godine 429/100 000<sup>63</sup>, u Čadu od 2008 do 2009. godine 13/100 000<sup>64</sup>, u Tanzaniji od 2002. do 2006. godine 58/100 000.<sup>65</sup> Ovakva razlika u prijavljenom broju ugriza može se objasniti i velikim populacijama pasa lotalica u područjima s visokom stopom incidencije kao i nižim brojem prijavljenih ugriza od stvarnog broja (podprijavljanje) u zemljama s niskom stopom incidencije. U promatranom jedanaestogodišnjem razdoblju u Krapinsko-zagorskoj županiji u 370 osoba (22%) postavljena je indikacija za postekspozicijskom antirabičnom profilaksom. Humani antirabični imunoglobulin u kombinaciji s antirabičnim cjepivom primilo je 20 osoba (5%), a 350 osoba (95%) primilo je antirabičnu zaštitu samo cjepivom protiv bjesnoće. Ovi podaci podudaraju se s podacima za ostale županije u kojima se broj osoba cijepljenih kombinacijom HRIG-a i antirabičnog cjepiva kreće između 2 do 8%, dok je za cijelu Republiku Hrvatsku također oko 6%.<sup>26</sup> 90% cijepljenih osoba ozlijeđeno je od nepoznate, odlutale, uginule, ubijene ili divlje životinje (indikacijska kategorija C), te po 5% od dokazano bijesne životinje ili kontaminiranim materijalom (indikacijska kategorija A) i životinje sumnjive na bjesnoću (indikacijska kategorija B). Za razliku od ostatka Republike Hrvatske, u Krapinsko-zagorskoj županiji u promatranom razdoblju niti jedna osoba nije primila postekspozicijsku antirabičnu profilaksu radi ozljede od životinje poznatog vlasnika koja je nakon 10 dana veterinarskog nadzora ostala zdrava (indikacijska kategorija D). Cijepljene osobe na razini RH u toj kategoriji najčešće se odnose na ozljede koje su zadobivene u području glave, vrata i lica, i to kod djece; ili se radilo o multiplim ozljedama, pa se zbog potencijalno bržeg prodora do SŽS-a PEP nije mogao odgoditi do nalaza veterinarskog nadzora.<sup>28</sup> Razlika koja je primijećena u primjeni postekspozicijske profilakse za osobe kojima je ugriz zadala životinja koja je nakon 10 dana veterinarskog nadzora ostala zdrava (indikacijska kategorija D) za Krapinsko-zagorsku županiju i Republiku Hrvatsku može se objasniti i različitim shvaćanjem i pristupom toj kategoriji. Naime u nekim antirabičnim ambulantama u RH pod kategorijom D vode se i životinje koje imaju poznatog vlasnika, ali je vlasnik odbio nadzor nad životinjom, ili je životinju ubio, pa se osobe koje su zadobile ugriz u tom slučaju ipak cijepi. U Krapinsko-zagorskoj županiji u indikacijsku kategoriju D uvijek su isključivo svrstavani ugrizi od životinja koje su nakon 10 dana veterinarskog nadzora ostale zdrave, te stoga nije bilo potrebe

primjenjivati antirabičnu profilaksu. Usporedbom s drugim županijama iz okruženja, npr. Varaždinskom i Međimurskom županijom, koje kao i KZŽ graniče sa Republikom Slovenijom, a u kojoj se provodi oralna vakcinacija lisica od 1988. godine<sup>66</sup>, bilježi se isti pristup indikacijskoj kategoriji D, te u tim županijama također nema cijepljenih osoba u toj kategoriji.<sup>26</sup>

Od 2008. do 2018. godine u KZŽ pas je životinja koja je zadala najviše ozljeda, što potvrđuje i literatura u zemljama u okruženju i Svijetu.<sup>26,60,61,64,67</sup> Od 370 osoba koje su primile postekspozicijsku profilaksu, kod 230 osoba (60%) ugriz ili ozljedu uzrokovao je pas. Postekspozicijska antirabična profilaksa najčešće je bila indicirana zbog ozljeda zadobivenih na donjim udovima (36%), gornjim udovima (32%) i šakama i prstima (25%). Ozljede na donjim udovima kao najčešću lokaciju ugriza također opisuju i drugi autori u Hrvatskoj i Svijetu.<sup>26,60,61,64</sup> Od 2011. godine Republika Hrvatska počela je sustavno provoditi kampanju oralne vakcinacije lisica, koja se provodi 2 puta godišnje u proljeće i jesen. Zahvaljujući tome od 2015. godine nema zabilježenih slučajeva bjesnoće u Republici Hrvatskoj, pa tako i Krapinsko-zagorskoj županiji, a kao logičnu i direktnu posljedicu toga od 2013. godine u KZŽ više nema evidentiranih ugriza od dokazano bijesnih životinja (indikacijska kategorija A).

Slijedom navedenog od 2014. do 2018. godine u Krapinsko-zagorskoj županiji udio cijepljenih od pregledanih nije prešao 23% (što je pad od 7-10% s obzirom na razdoblje od 2008. do 2013. godine), unatoč podjednakom ukupnom broju ugriza za cijelo promatrano jedanaestogodišnje razdoblje, a sličan trend prati se i u susjednim županijama, Varaždinskoj i Međimurskoj.<sup>26</sup>

Na razini Republike Hrvatske taj pad nije toliko zamjetan što možemo objasniti činjenicom da je u nekim dijelovima Republike Hrvatske strah i realna prijetnja od bjesnoće još uvijek prisutna. To se odnosi na pogranična područja s Bosnom i Hercegovinom (BIH) i Republikom Srbijom u kojima postoji stalna opasnost od ulaska divljih životinja koje bi potencijalno mogle biti bijesne. Bosna i Hercegovina i Republika Srbija započele su provođenje oralne vakcinacije lisica 2011. godine<sup>68</sup>, međutim od 2018. do 2021. godine BIH zbog financijskih razloga nije provela kampanje, a Republika Srbija je iz istog razloga preskočila jesensku akciju u 2017. i cijelu kampanju za 2020. godinu. Kao posljedica nedosljednog provođenja kampanja u obje zemlje i dalje se pojavljuju slučajevi bjesnoće u životinja (BIH 2020. godine<sup>69</sup>, Republika Srbija 2018. godine<sup>70</sup>).

Životinje koje i dalje zadaju najviše ozljeda i ugriza su psi i mačke, odnosno kućni ljubimci (60%), i nastavak prevencije i edukacije trebaju se nastaviti u tom smjeru. Cijepljenje kućnih ljubimaca i oprez pri putovanju s kućnim ljubimcima u zemlje u kojima je bjesnoća endemska, treba biti prioritet da bi se spriječila zaraza ljubimaca i importiranje, odnosno ponovna pojava i širenje bjesnoće u Republici Hrvatskoj. Najbolji primjer stroge kontrole uvoza životinja u zemlju je

Australija koja kategorizira životinje i trajanje karantene s obzirom na zemlju iz koje životinja dolazi. Ukoliko životinja dolazi iz zemlje slobodne od bjesnoće ili zemlje niskog rizika mora imati potvrdu o provedenom serološkom testiranju (FAVN) ne stariju od 6 mjeseci, te mora provesti 10 dana u karanteni. Ukoliko životinja dolazi iz zemlje u kojoj je visoka incidencija bjesnoće mora provesti u karanteni 6 mjeseci.<sup>71</sup>

Iako smo željno iščekivali proglašenje Republike Hrvatske zemljom slobodnom od bjesnoće 2018. godine, to se nije dogodilo zbog velike granične površine prema zemljama koje nisu dio Europske unije i koje ne provode sistematičnu oralnu vakcinaciju lisica, te se situacija dodatno zakomplicirala proglašenjem pandemije bolesti COVID-19 2020. godine. **Uredbom Komisije Europske unije (2021/620) 15. travnja 2021. godine Republika Hrvatska je proglašena zemljom slobodnom od bjesnoće.**<sup>72</sup> Ovu toliko iščekivanu titulu dočekali smo u jeku četvrtog vala pandemije bolesti COVID-19, te tako važno povijesno i javnozdravstveno postignuće koje jedna zemlja može dobiti nije dobilo dostojan medijski prostor, a čak je i u stručnim krugovima premalo iskomunicirano. Tim više što status zemlje slobodne od bjesnoće nema samo veliki javnozdravstveni značaj, već je izrazito bitna referenca u međunarodnom prometu ljudi, životinja i proizvoda životinjskog podrijetla, što ima direktne implikacije na bolje pozicioniranje i promidžbu Republike Hrvatske u turističkom i gospodarskom smislu.

Bez obzira na potpuni izostanak pacijenata ozlijeđenih od dokazano bijesne životinje koji pratimo od 2013. godine, pa i status zemlje slobodne od bjesnoće od 2021. godine, ukupan broj ozljeda i ugriza, odnosno broj pacijenata koji se javljaju u antirabičnu ambulantu, kako u Krapinsko-zagorskoj županiji tako i u Republici Hrvatskoj, a time i opseg posla liječnika, ostaje podjednak kao i prije desetak godina, samo što sada možemo raditi sa značajno manjim pritiskom i strahom od bjesnoće.

## 6. ZAKLJUČAK

Od 2013. godine u Krapinsko-zagorskoj županiji nema evidentiranih ugriza od dokazano bijesnih životinja (indikacijska kategorija A), a od 2014. do 2018. godine u Krapinsko-zagorskoj županiji zabilježen je pad broja cijepljenih osoba za 7-10% s obzirom na razdoblje od 2008. do 2013. godine, kako kombinacijom imunoprofilakse i seroprofilakse, tako i samo imunoprofilakse, unatoč podjednakom ukupnom broju ugriza za cijelo promatrano jedanaestogodišnje razdoblje.

Uredbom Komisije Europske unije Republika Hrvatska je 15. travnja 2021. godine proglašena zemljom slobodnom od bjesnoće.

Oralna vakcinacija lisica pokazala se kao ključni čimbenik u eliminaciji bjesnoće na nekom području, te je dosljedan nastavak provođenja cijepljenja od presudne važnosti za održavanje statusa zemlje slobodne od bjesnoće.

Bez obzira na status zemlje slobodne od bjesnoće koji sada imamo, od iznimne je važnosti nastaviti provoditi sve metode prevencije bjesnoće. Poučeni primjerima iz prošlosti drugih zemalja Europe, taj status se vrlo lako može izgubiti u slučaju importirane bijesne životinje koja nam prođe ispod radara, i započne sekundarnu transmisiju.

Uz nastavak suradnje humane i veterinarske medicine i potporu županijskih, nacionalnih i europskih vlasti, kroz zakonsku regulativu, provođenje i financiranje oralne vakcinacije lisica i cijepljenje kućnih ljubimaca, veoma je bitno nastaviti provoditi edukaciju o bjesnoći u vidu obilježavanja Svjetskog dana bjesnoće na populacijskoj razini, i pojedinačno u antirabičnim ambulantama, a nosioci edukacije nastavljaju biti županijski zavodi za javno zdravstvo, među kojima i Zavod za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije, i Referentni centar za bjesnoću Ministarstva zdravstva.

## POPIS LITERATURE

1. Priopćenje Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske. Procjene stanovništva Republike Hrvatske u 2008. Zagreb, 13.rujna 2009. Dostupno na: [https://web.dzs.hr/Hrv/publication/2009/7-1-4\\_1h2009.htm](https://web.dzs.hr/Hrv/publication/2009/7-1-4_1h2009.htm) [20.1.2022.]
2. Priopćenje Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske. Procjene stanovništva Republike Hrvatske u 2018. Zagreb, 13.rujna 2019. br. 7.1.3. Dostupno na: [https://web.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2019/07-01-03\\_01\\_2019.htm](https://web.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2019/07-01-03_01_2019.htm) [20.1.2022.]
3. Ministarstvo pravosuđa i uprave. Zakon o lokalnoj i područnoj (regionalnoj) samoupravi (NN 33/01, 60/01, 129/05, 109/07, 125/08, 36/09, 36/09, 150/11, 144/12, 19/13, 137/15, 123/17): Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/132/Zakon-o-lokalnoj-i-podru%C4%8Dnoj-%28regionalnoj%29-samoupravi> [20.1.2022.]
4. Službena web stranica Krapinsko-zagorske županije. Dostupno na: <https://www.kzz.hr/promet-komunalna-infrastruktura/promet> [20.1.2022.]
5. Službena web stranica Zavoda za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije: Dostupno na: <http://www.zzjzkkz.hr/defaultcont.asp?id=2&n=2&o=1> [20.1.2022.]
6. WHO. Rabies Bulletin Europe. Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/node/54> [20.5.2018.]
7. WHO Expert Consultation on Rabies: second report. (WHO Technical Report Series; 982), Geneva, 2012. Classification of Lyssaviruses, p.13-19.
8. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Dostupno na: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus) [20.5.2018.]
9. Hummeler et al., Structure and development of rabies virus in tissue culture. J Virol. 1967 Feb;1(1):152-70.
10. WHO. Rabies Bulletin Europe. Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/virus-structure> [20.5.2018.]
11. Presečki V. i sur. Virologija, Medicinska naklada, Zagreb 2002., str. 216-219.
12. Ropac D. i sur., Epidemiologija zaraznih bolesti, Medicinska naklada, Zagreb 2003., str. 354-361.
13. Ropac D, Puntarić D. i sur., Epidemiologija zaraznih bolesti, Medicinska naklada, Zagreb 2003., str. 145.
14. Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 20th edition. Washington, 2015. p.497-508.
15. WHO. Rabies Bulletin Europe. Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/transmission-and-pathogenesis> [20.5.2018.]
16. Begovac J. i sur. Klinička infektologija, Medicinska naklada, Zagreb 2019., str. 533-538.
17. Vodopija R. Humana antirabična zaštita nekad i danas. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1986. Diplomski rad, str. 6. Tablica 1.
18. MSD Veterinary manual. Dostupno na: <https://www.msdsvetmanual.com/nervous-system/rabies/rabies#:~:text=Commonly%2C%20rabid%20wild%20animals%20may,excitativ%2C%20and%20paralytic%2Fendstage> [27.5.2022.]
19. WHO. Rabies Bulletin Europe. Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/signs-rabies> [27.5.2022.]
20. WHO. Rabies Bulletin Europe. Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/diagnosis-rabies> [1.5.2022.]
21. Vodopija R. Mogućnost podsticanja imunosti na antirabičnu vakcinu na humanim diploidnim stanicama i na vakcinu na stanicama pilećih fibroblasta pomoću Salmonella

- typhi Vi polisaharidne vakcine u odraslih. Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu. 2011. Doktorska disertacija, str. 17-18.
22. Mlinarić-Galinović G. i sur. Antropozoonoze:epidemiološka i klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija, Zagreb, 2010. str. 21-31.
  23. Nadeem M, Panda PK. Survival in human rabies but left against medical advice and death followed - Community education is the need of the hour. J Family Med Prim Care. 2020 Mar 26;9(3):1736-1740. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1079\_19. Retraction in: J Family Med Prim Care. 2021 Jun;10(6):2432. PMID: 32509681; PMCID: PMC7266186.
  24. Ledesma, L. A.; Lemos, E. R.; Horta, M. A. (2020). "Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: the Milwaukee protocol and the Brazilian protocol (Recife)". Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 53: e20200352. doi:10.1590/0037-8682-0352-2020. PMC 7670764. PMID 33174958. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/345771391 Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies the Milwaukee protocol and the Brazilian protocol Recife](https://www.researchgate.net/publication/345771391_Comparing_clinical_protocols_for_the_treatment_of_human_rabies_the_Milwaukee_protocol_and_the_Brazilian_protocol_Recife) [27.5.2022.]
  25. Milwaukee Protocol, version 6 (updated November 2018), Dostupno na: [https://www.mcw.edu/-/media/MCW/Departments/Pediatrics/Infectious-Diseases/Milwaukee\\_protocol.pdf?la=en](https://www.mcw.edu/-/media/MCW/Departments/Pediatrics/Infectious-Diseases/Milwaukee_protocol.pdf?la=en) [27.5.2022.]
  26. Vodopija R. Izvješće referentnog centra za bjesnoću Ministarstva zdravstva RH o antirabičnoj zaštiti u razdoblju od 2014. do 2016. godine. Zagreb, 2016.
  27. Vodopija R., Tešić V., Kosanović Ličina ML., Bedeković T., Sućec I. Rad referentnog centra za bjesnoću te antirabične ambulante Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „dr. Andrija Štampar“ u razdoblju od 2008. do 2013. godine. Infektološki glasnik 34:3, 117-132(2014).
  28. Vodopija R., Primorac D., Boneta J., Sokol K., Vojvodić D. From the archives of the Zagreb antirabies clinic: Hospitalized persons due to animal bites from 1995 to 2006. Acta Medica Croatica, 75 (2021) 217-223.
  29. Vodopija R., Racz A., Pahor Đ. The incidence of jackal bites and injuries in the Zagreb antirabies clinic during the 1995-2014. period. Acta clinica Croatica, Vol. 55, No. 1, 2016. p 151-154.
  30. Arhiva Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
  31. Vodopija R. Humana antirabična zaštita nekad i danas. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1986. Diplomski rad, str. 7. Tablica 2.
  32. Podaci Uprave za veterinarstvo i sigurnost hrane. Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske. Dostupno na: <http://www.veterinarstvo.hr/default.aspx?id=267> [20.5.2018.]
  33. Rabies blueprint. Dostupno na: <https://rabiesblueprint.org/> [1.6.2022.]
  34. World Organization for Animal Health. Rabies. U:OIE terrestrial animal health code, 21.izd. Paris, France: OIE, 2011.
  35. Vodopija R., Sokol L., Lohman Janković I., Sućec I. Oralna vakcinacija lisicaprotiv bjesnoće u Republici Hrvatskoj-koliko smo uspješni do sada? Infektološki glasnik 36:1,17-26 (2016).
  36. Global Alliance for Rabies Control. Dostupno na: <https://rabiesalliance.org/world-rabies-day> [1.5.2018.]
  37. WHO. Rabies. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies> [1.5.2018.]
  38. Global framework for the elimination of dog-mediated human rabies. Dostupno na: [https://apps.who.int/rabies/control/Poster\\_Global\\_framework\\_for\\_the\\_elimination\\_of\\_dog-mediated\\_human\\_rabies.pdf](https://apps.who.int/rabies/control/Poster_Global_framework_for_the_elimination_of_dog-mediated_human_rabies.pdf) [1.5.2018.]
  39. WHO. Global elimination of dog-mediated human rabies. Report of the Rabies Global Conference, Geneva, Switzerland, 10–11 December 2015. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-NTD-NZD-2016.02> [1.5.2018.]

40. WHO. One Health. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/one-health> [1.6.2022.]
41. WHO. Rabies Bulletin Europe. Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/control-rabies> [10.6.2022.]
42. Cliquet F., Aubert M. Elimination of terrestrial rabies in Western European countries. *Dev Biol (Basel)*. 2004;119:185-204.
43. Freuling CM., Hampson K., Selhorst T. et al. The elimination of Fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013;368 (1623);20120142.
44. Zanoni RG, Kappeler A, Müller UM, Müller C, Wandeler AI, Breitenmoser U. Tollwutfreiheit der Schweiz nach 30 Jahren Fuchstollwut. *Schweiz. Arch Tierheilkd*. 2000;142:423–429.
45. Matouch O, Vitasek J. Elimination of rabies in the Czech Republic by oral vaccination of foxes. *Rabies Bull Eur* 2005;29:10–15.
46. Müller T, Bätza HJ, Freuling C, et al. Elimination of terrestrial rabies in Germany using oral vaccination of foxes. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 2012;125(5-6):178–90.
47. Anonymous. Austria and Germany declared "free from terrestrial rabies". *Rabies Bull Eur*. 2008;32, 7
48. Müller T, Demetriou P, Moynagh J, et al. Rabies elimination in Europe: a success story. U: Fooks AR, Müller Tur, Rabies control: towards sustainable prevention at the source, compendium of the OIE Global Conf. on Rabies Control, Incheon-Seoul, 7 – 9 September 2011, Republic of Korea. Paris, France: OIE; 2012. str. 31–44.
49. Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske. Zakon o veterinarstvu (NN 82/13, 148/13, 115/18, 52/21). Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/468/Zakon-o-veterinarstvu> [10.6.2022.]
50. Rabies vaccines: WHO position paper-April 2018. *Weekly epidemiological record*, No 16, 2018, 93, 201-220. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9316> [10.6.2022.]
51. WHO guide for Rabies Pre and Post exposure prophylaxis in humans. Updated 2014. Dostupno na: [https://www.who.int/docs/default-source/searo/india/health-topic-pdf/pep-prophylaxis-guideline-15-12-2014.pdf?sfvrsn=8619bec3\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/searo/india/health-topic-pdf/pep-prophylaxis-guideline-15-12-2014.pdf?sfvrsn=8619bec3_2) [10.6.2022.]
52. ACIP Recommendations. Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies. Dostupno na: [https://www.cdc.gov/rabies/resources/acip\\_recommendations.html](https://www.cdc.gov/rabies/resources/acip_recommendations.html) [10.6.2022.]
53. UK Health Security Agency. Guidelines on managing rabies postexposure (September 2021). Dostupno na: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1037545/Guidelines\\_on\\_rabies\\_post-exposure\\_treatment\\_September\\_2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1037545/Guidelines_on_rabies_post-exposure_treatment_September_2021.pdf) [29.6.2022.]
54. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Pravilnik o načinu provođenja imunoprofilakse, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti, te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi. (NN 103/13 i 144/20). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020\\_12\\_144\\_2777](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_12_144_2777) [10.6.2022.]
55. Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske. Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane. Mreža veterinarskih usluga. Dostupno na: <http://www.veterinarstvo.hr/default.aspx?id=7> [10.6.2022.]
56. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, 113/08, 43/09, 130/17, 114/18, 47/20, 134/20, 143/21). Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/1067/Zakon-o-za%C5%A1titi-pu%C4%8Danstva-od-zaraznih-bolesti> [10.6.2022.]
57. WHO International Health Regulations, 2005. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580410> [10.6.2022.]



58. Use of a modified Preexposure Prophylaxis vaccination schedule to prevent human rabies: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices- USA, 2022.MMRW, May 6, 2022, Vol. 71, No.18.
59. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Metodološka objašnjenja procjene stanovništva Dostupno na: <https://www.dzs.hr> [10.5.2018.]
60. Uzunović S, Skomorac M, Bašić F, Mijač-Musić I. Epidemiological Features of Human Cases After Bites/Scratches From Rabies-suspected Animals in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina. *J Prev Med Public Health*. 2019 May;52(3):170-178. doi: 10.3961/jpmph.18.252. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31163952; PMCID: PMC6549012. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549012/> [30.6.2022.]
61. Vitalia A. Bjesnoća i antirabična zaštita ljudi u Požeško-slavonskoj županiji u razdoblju od 2001. do 2011. godine. Specijalistički rad. Medicinski fakultet u Zagrebu. Listopad 2012.
62. Sharafi AC, Tarrahi MJ, Saki M, Sharafi MM, Nasiri E, Mokhayeri H. Epidemiological study of animal bites and rabies in Lorestan Province in west of Iran during 2004-2014 for preventive purposes. *Int J Prev Med*. 2016;7:104.
63. Lee HS, Thiem VD, Anh DD, Duong TN, Lee M, Grace D, et al. Geographical and temporal patterns of rabies post exposure prophylaxis (PEP) incidence in humans in the Mekong River Delta and Southeast Central Coast regions in Vietnam from 2005 to 2015. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194943.
64. Frey J, Mindekem R, Kessely H, Doumagoum Moto D, Naïssengar S, Zinsstag J, Schelling E. Survey of animal bite injuries and their management for an estimate of human rabies deaths in N'Djaména, Chad. *Trop Med Int Health*. 2013 Dec;18(12):1555-62. doi: 10.1111/tmi.12202. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24118491.
65. Mazigo HD, Okumu FO, Kweka EJ, Mnyone LL. Retrospective analysis of suspected rabies cases reported at bugando referral hospital, mwanza, Tanzania. *J Glob Infect Dis*. 2010 Sep;2(3):216-20. doi: 10.4103/0974-777X.68530. PMID: 20927280; PMCID: PMC2946675.
66. Černe D, Hostnik P, Toplak I. The Successful Elimination of Sylvatic Rabies Using Oral Vaccination of Foxes in Slovenia. *Viruses*. 2021; 13(3):405. <https://doi.org/10.3390/v13030405>. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/3/405/htm> [30.6.2022.]
67. Hostnik P, Toplak I, Barlic-Maganja D, Grom J, Bidovec A. Control of Rabies in Slovenia. *Journal of wildlife diseases*. (2006). 42. 459-65. 10.7589/0090-3558-42.2.459. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/6915324\\_Control\\_of\\_Rabies\\_in\\_Slovenia](https://www.researchgate.net/publication/6915324_Control_of_Rabies_in_Slovenia) [30.6.2022.]
68. Lojkić I, Šimić I, Bedeković T, Krešić N. Current Status of Rabies and Its Eradication in Eastern and Southeastern Europe. *Pathogens*. 2021 Jun 12;10(6):742. doi: 10.3390/pathogens10060742. PMID: 34204652; PMCID: PMC8231232. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8231232/> [30.6.2022.]
69. Re-Emergence of Rabies in Bosnia and Herzegovina. *Rabies Bulletin Europe*. Dostupno na: <https://www.who-rabies-bulletin.org/news/re-emergence-rabies-bosnia-herzegovina> [30.6.2022.]
70. Dostupno na: <https://www.pasterovzavod.rs/en/rabies-surveillance-information-for-animals/> [30.6.2022.]
71. Dostupno na: <https://www.petsabroaduk.co.uk/importing-pets-to-australia/> [30.6.2022.]
72. Europska komisija. Provedbena uredba komisije (EU) 2021/620. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0620&from=EN> [10.6.2022.]

## SAŽETAK NA HRVATSKOM

U svijetu od bjesnoće umire tisuće ljudi svaki dan, iako je u potpunosti preventabilna. Obvezno cijepljenje pasa protiv bjesnoće započelo je u Republici Hrvatskoj (RH) 1948., a od 2010. godine (god.) započelo je oralno cijepljenje lisica. U razdoblju od 2015. do 2018. god. nije bilo laboratorijski potvrđenih slučajeva bjesnoće kod životinja na cijelom području RH.

U ovom radu prikazana je antirabična djelatnost na području Krapinsko-zagorske županije (KZZ) u razdoblju od 2008. do 2018. god. Cilj rada je utvrditi promjenu u postavljanju indikacije za cijepljenje ljudi protiv bjesnoće od uvođenja oralnog cijepljenja lisica protiv bjesnoće.

Korišteni su podaci Referentnog centra za bjesnoću i epidemioloških ambulanti ZZJKZZ.

Od 2013. godine u Krapinsko-zagorskoj županiji nema evidentiranih ugriza od dokazano bijesnih životinja, a od 2014. do 2018. godine u Krapinsko-zagorskoj županiji zabilježen je pad broja cijepljenih osoba za 7-10% s obzirom na razdoblje od 2008. do 2013. godine, kako kombinacijom imunoprofilakse i seroprofilakse, tako i samo imunoprofilakse, unatoč podjednakom ukupnom broju ugriza za cijelo promatrano jedanaestogodišnje razdoblje.

Oralna vakcinacija lisica pokazala se kao ključni čimbenik u eliminaciji bjesnoće na nekom području, te je dosljedan nastavak provođenja od presudne važnosti za održavanje statusa zemlje slobodne od bjesnoće.

## SAŽETAK I NASLOV RADA NA ENGLESKOM

Thousands of people worldwide die from rabies every day, even though it is completely preventable. Mandatory vaccination of dogs against rabies in Croatia began in 1948, and oral vaccination of foxes began in 2010. In the period from 2015 to 2018, there were no laboratory-confirmed cases of rabies in animals in the entire territory.

This paper presents the antirabic activity in Krapina-Zagorje County from 2008 to 2018. The aim is to determine the change in the indication for vaccinating people against rabies since the introduction of oral vaccination of foxes against rabies.

Data was collected from the Reference Center for Rabies and epidemiological clinics in Krapina-Zagorje County.

Since 2013, there have been no recorded bites from proven rabid animals in Krapina-Zagorje County, and from 2014 to 2018, the number of vaccinated people in Krapina-Zagorje County decreased by 7-10% compared to the period from 2008 to 2013, with a combination of immunoprophylaxis and seroprophylaxis, as well as immunoprophylaxis alone, despite the same total number of bites for the entire observed eleven-year period.

Oral vaccination of foxes has proven to be a key factor in the elimination of rabies, and consistent continuation of its implementation is crucial in maintaining the country's rabies-free status.

## ŽIVOTOPIS AUTORA

Rođena 16.12.1983. godine u Zagrebu. Nakon završene klasične osnovne škole i Klasične gimnazije u Zagrebu 2002. godine upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu, tijekom kojeg dobiva Dekanovu nagradu za znanost 2009., te diplomira 2010. godine. Do 2014. godine radi u ordinaciji obiteljske medicine u Stubičkim Toplicama, a tada prelazi u Zavod za javno zdravstvo Krapinsko-zagorske županije, te dobiva specijalizaciju iz epidemiologije. Tijekom specijalizacije postaje stipendistica Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC) u okviru Europskog programa za osposobljavanje za epidemiološke intervencije (EPIET), a 2021. godine postaje specijalistica epidemiologije.

Majka dvojice sinova, Vita i Lukasa.

## POPIS PRILOGA

### Popis slika

Slika 1. Republika Hrvatska kao zemlja članica EU .....	4
Slika 2. Županije u RH, sa svojim sjedištima, površinom i brojem stanovnika .....	4
Slika 3. Prikaz RH podijeljene u županije, crvenom bojom izdvojena Krapinsko-zagorska županija .....	5
Slika 4. Prikaz Krapinsko-zagorske županije podijeljene na gradove i općine.....	5
Slika 5. Virus bjesnoće .....	9
Slika 6. Način širenja virusa bjesnoće kroz tijelo čovjeka.....	11
Slika 7. Način širenja virusa bjesnoće u tijelu životinje.....	12
Slika 8. Globalni okvir za eliminaciju bjesnoće u ljudi koju prenose psi do 2030 .....	20
Slika 9. Kretanje silvatične bjesnoće u Republici Hrvatskoj za 2010., 2012., 2014. i 2015. godinu .....	23
Slika 10. ACIP smjernice za preekspozicijsku profilaksu bjesnoće- Sjedinjene američke države, 2022 .....	35

### Popis tablica

Tablica 1. Raznolikost i taksonomija Lyssavirusa .....	8
Tablica 2. Broj smrtnih slučajeva od bjesnoće u ljudi od 1941. do 1950. godine u RH.....	17
Tablica 3. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj od 2010. do 2015. godine.....	24
Tablica 4. Kategorizacija izloženosti i preporučena postekspozicijska profilaksa prema SZO...26	
Tablica 5. Podaci antirabične ambulante o broju pregledanih osoba i osoba koje su primile PEP u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008. do 2018. godine .....	45
Tablica 6. Podaci antirabične ambulante o broju pregledanih osoba i osoba koje su primile PEP u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine .....	45

### Popis grafikona

Grafikon 1. Broj osoba pregledanih u antirabičnoj ambulanti od 2008. do 2018. godine za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku.....	38
Grafikon 2. Usporedba grubih stopa incidencije ugriza na 100 000 stanovnika u antirabičnoj ambulanti za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku od 2008. do 2018. godine .....	38
Grafikon 3. Postotak raspodjele ozljeda prema kategorijama ugriza u KZZ od 2008. do 2018. godine.....	39

Grafikon 4. Postotak raspodjele ozljeda prema kategorijama ugriza u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine.....	39
Grafikon 5. Broj osoba pregledanih u antirabičnoj ambulanti prema indikacijskim kategorijama A, B, C i D u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008.- 2018. godine .....	39
Grafikon 6. Broj osoba pregledanih u antirabičnoj ambulanti prema indikacijskim kategorijama A, B, C i D u Hrvatskoj od 2008.- 2018. godine .....	40
Grafikon 7. Usporedba grubih stopa incidencije ugriza od dokazano bijesnih životinja (indikacijska kategorija A) na 100 000 stanovnika u antirabičnoj ambulanti za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku od 2008. do 2018. godine.....	40
Grafikon 8. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na životinjsku vrstu koja je ozljedu zadala u KZŽ od 2008. do 2018. godine .....	41
Grafikon 9. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na životinjsku vrstu koja je ozljedu zadala u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine .....	41
Grafikon 10. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na dio tijela na kojem je ozljeda zadobivena u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008. do 2018. godine.....	41
Grafikon 11. Postotak učestalosti ugriza s obzirom na dio tijela na kojem je ozljeda zadobivena u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine .....	41
Grafikon 12. Broj ukupno pregledanih i ukupno cijepljenih osoba u antirabičnoj ambulanti u Krapinsko-zagorskoj županiji od 2008. do 2018. godine.....	42
Grafikon 13. Broj ukupno pregledanih i ukupno cijepljenih osoba u antirabičnoj ambulanti u Hrvatskoj od 2008. do 2018. godine.....	42
Grafikon 14. Postotak cijepljenih osoba od ukupno pregledanih zbog ugriza u antirabičnoj ambulanti za Krapinsko-zagorsku županiju i Hrvatsku od 2008. do 2018. godine...	43
Grafikon 15. Usporedba grubih stopa incidencije osoba koje su primile cjepivo protiv bjesnoće prema kategorijama ugriza između Krapinsko-zagorske županije i Hrvatske od 2008. do 2018. godine.....	44
Grafikon 16. Usporedba grubih stopa incidencije osoba koje su primile cjepivo protiv bjesnoće i HRIG prema kategorijama ugriza između Krapinsko-zagorske županije i Hrvatske od 2008. do 2018. godine.....	44