

## Leptospiroza: naznake promjene kliničke slike u Hrvatskoj

**Mirjana BALEN TOPIJ, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Antun BEUS, doc. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog**

Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran  
Mihaljević«, Zagreb

**Ključne riječi**  
*leptospiroza  
Republika Hrvatska  
epidemiologija  
kliničke manifestacije*

**Key words**  
*leptospirosis  
Republic of Croatia  
epidemiology  
clinical presentation*

**Primljeno:** 2005-11-09

**Received:** 2005-11-09

**Prihvaćeno:** 2005-12-08

**Accepted:** 2005-12-08

### Uvod

Leptospiroza je zoonoza uzrokovana gram negativnim bakterijama iz roda spiroheta. Bolest je rasprostranjena diljem svijeta, osim Arktika i Antarktika, i uostalost joj raste idući od subpolarnih prema tropskim područjima. Iako prvi službeni opis bolesti potječe iz 1886. godine, od njemačkog liječnika Adolfa Weila iz Heilderberga [1], koji je bolest opisao trijasom simptoma: »splenomegalije, icterice i nefritisa«, smatra se da je bolest prisutna u Europi još od 18. stoljeća. U Europu je vjerojatno unesena iz Euroazije seobom (takora *Rattus norvegicus* [2]. Premda

Stručni članak

Leptospiroza ponovno postaje zanimljiva bolest diljem svijeta zbog promjene epidemiološkog oblika bolesti – epidemijskog pojavljivanja u urbanoj populaciji, u (portala, rekreativaca, vojnika i putnika na međunarodnim destinacijama, te zbog promjena kliničke slike bolesti, u smislu sve češće pojave teške plućne hemoragije kao najsmrtonosnije kliničke manifestacije leptospiroze. U Republici Hrvatskoj je prema službenim podacima službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od 1990.–2004. godine prijavljeno 1251 (raspon: 12–154 godišnje) oboljelih od leptospiroze, od toga je 18 bolesnika umrlo. U promatranom razdoblju bolest se uglavnom pojavljivala sporadično. U navedenom razdoblju u našoj je Klinici liječeno 410 (raspon: 12–52 godišnje) bolesnika od leptospiroze, od kojih je sedmero umrlo. Povećani broj oboljelih bilježi se svakih 2–5 godina. U Republici Hrvatskoj za sada ne primjećujemo promjenu epidemiološkog obrasca bolesti, ali postoje neke naznake da i u nas, unatoč napretku intenzivnog liječenja, bolest u posljednje vrijeme ima veću smrtnost.

### Leptospirosis: indications of changes in clinical presentation in Croatia

Professional paper

Leptospirosis has again become an interesting disease around the World because of changes in epidemiological pattern of disease – with appearance of epidemics among urban population, military personnel, athletes, people who participate in recreational activities and international route travellers, and because of changes in clinical patterns of the disease, with severe pulmonary haemorrhage as clinical manifestation of leptospirosis with highest mortality becoming more frequent. According to official data from the Department for Infectious Diseases Epidemiology, Croatian National Institute of Public Health, 1251 (range 12–154 per year) persons with leptospirosis were recorded in Croatia in the period 1990–2004, 18 of whom died. In the observed period, the disease appeared mostly sporadic. Altogether 410 (range: 12–52 per year) patients with leptospirosis were treated in our Clinic, seven of whom died. An increased number of patients is recorded every 2–5 years. Changes in the epidemiological pattern of the disease in the Republic of Croatia are currently not observed, but there are some data which suggest that despite of intensive care medicine developments, the disease shows a tendency of higher mortality.

drevni narodi nisu poznavali uzročnika, niti patogenezu, oni su bolesti nadjenuli epidemiološki posve korektna nazivlja – tako je bolest u Kini poznata kao »bolest beračari« , u Japanu kao »sedmodnevna groznica« i »jesenska groznica«, a u Europi je nazvana »bolest u beračarske trstike«, »bolest u svinjogojaca«, »blatnom groznicom« itd. U nekim zemljama svijeta, kao što su Kina, Indija, Brazil, Salvador leptospiroza i danas predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Primjerice u Kini je 1999. godine prijavljeno više od 500 000 oboljelih, u Brazilu 28 360, u Indiji oko 2 000 [3], pri čemu treba imati na umu problem podprijavljivanja bolesti u većini zemalja. Opsežan rad s

ciljem spoznavanja recentnog morbiditeta i mortaliteta ove bolesti, potaknut prvim međunarodnim sastankom Udruženja za leptospirozu održanog 1996. g. u Nantesu (Francuska), objavljen je 1999. g. [4]. Leptospiroza u novije vrijeme postaje »reemergentna« svojim epidemijским pojavljivanjem u urbanim sredinama velikih gradova zemalja u razvoju, gdje su bolesnici stanovnici slamo-va, a kao glavni izvor infekcije navode se takori [5]. Uzrok tome je ekonomski uvjetovano naglo koncentriranje stanovništva u gradove, s brzim širenjem gradske periferije, koje ne stigne pratiti sanitacija okoline i razvoj infrastruktura. Nehigijenski uvjeti života, prenapučenost, bujanje populacije (takora, a isto i prirodne nepogode kao što su uragani i obilne kiše s poplavama, pridonose epidemijском širenju leptospiroze. Epidemijско pojavljivanje bolesti bilježi se i u nekim novim populacijama ljudi, kao što su (portali natjecatelji i rekreativci na slatkovodnim vodama. Poznate su epidemije u triatlancima na jezeru Springfield u savezним državama Illinois i Wisconsin (Sjedinjene Američke Države) 1998. g. pri čemu je oboljelo 60 natjecatelja, a u njih 30 je bolest i laboratorijski potvrđena [6], te epidemija na Borneu 2000. g. među 300-tinjak natjecatelja »EcoChallenge Sabah Expedition Race«, gdje je oboljelo više od njih 150 [7]. Leptospiroza postaje i bolest putnika [8], a navodi se i kao značajan uzrok pobola u vojnika koji su došli iz razvijenih zemalja u tropska područja [9].

Osim u epidemiologiji, opisuju se i promjene u kliničkoj slici bolesti. Zabrinjavajuća su izvješća o sve većoj pojavi teških plućnih hemoragija u oboljelih od leptospiroze [10–14], koje završavaju smrtno u čak 50 % bolesnika, za razliku od teškog Weilovog sindroma koji uzrokuje smrtni ishod u oko 10 % bolesnika. Grupa autora iz Velike Britanije objavila je 2005. g. prikaz bolesnika s teškom plućnom hemoragijom tijekom leptospiroze uspješno liječenog primjenom ekstrakorporealne membranske oksigenacije [15]. Zanimljivu novost donosi i članak danskih autora iz 2001. g., koji upućuje na mogućnost da leptospire uzrokuju kronične bolesti u životu [16]. U tom su članku opisana dva bolesnika sa subkonjunktivalnim krvarenjima tijekom 6 mjeseci, povremenim bolima u trbuhu u tijekom 5 mjeseci, jakim glavoboljom i vrtoglavicom u trajanju od 2 mjeseca i konačno štitom u trajanju od jednog mjeseca. U oba bolesnika je izolacijom dokazana *L. fainei*, što predstavlja prve izolate ove serovarijante u ljudi. Put zaražavanja tih bolesnika ostao je nepoznat, a oni su se najvjerojatnije zarazili u Danskoj.

Izvan svijeta se leptospire i leptospiroza intenzivno istražuju. Novost na tom području predstavlja nova klasifikacija leptospira temeljena na genetskim karakteristikama uzročnika, kojom je umjesto dosadašnjih dviju serološki i fenotipski definiranih vrsta (patogena *L. interrogans* i apatogena *L. biflexa*) dosad utvrđeno 17 različitih vrsta leptospira (4 vrste još čekaju ime) [17]. Iako se nova klasifikacija zbog nepristupačnosti dijagnostike, neusklađenosti genetskih vrsta sa serološkim vrstama, serotipovi-

ma i patogenoću zacijelo još dugo neće uvriježiti u svakodnevnoj praksi, ona je jedina taksonomski ispravna. Velikim uspjehom smatraju se rezultati istraživanja iz Pasteurovog instituta u Parizu. Tu je genetski transformirana *L. biflexa* pomoću bakteriofaga s genima *E. coli* 2009. g. [18]. Tako je stvoren mutantni soj *L. biflexa* koji je nepokretan i bez endoflagela 2001. g. [19], a što se smatra značajnim korakom ka stvaranju što efikasnijeg cjepiva. Na području imunizacije nalazimo i druge ohrabrujuće rezultate, kao što su križna zaštita nakon aplikacije lipopolisaharidnih antigena leptospira [20]. Ona bi se eventualno mogla povezati metodama konjugacije s proteinskim nosačem, što je dosad učinjeno s nizom drugih polisaharidnih cjepiva (npr. za *H. Influenzae* tip B i *Streptococcus pneumoniae*). Puno se očekuje i od križne zaštite imunološkog odgovora na proteinske antigene, od kojih su najznačajniji OmpL1 i LipL41 [21, 22], što bi u budućnosti trebalo istisnuti dosadnja mono- i polivalentna cjelostanična cjepiva. Za daljnje proučavanje leptospira neprocjenjivo je postignute sekvencioniranje i dekodiranje cjelokupnog genoma leptospira u Kini, gdje se ovaj projekt bazirao na analizi u Kini naročito učestale i visokopatogene serovarijante – *Leptospira lai*. Nešto kasnije je sličan projekt temeljen na serovarijanti *Leptospira copenhageni* završen i u Brazilu [23].

U liječenju leptospiroze nema novih preporuka; nadalje se preporuča sedmodnevno liječenje doksiciklinom 2×100 mg per os za bolesnike s blažim simptomima, odnosno sedmodnevno liječenje intravenskom primjenom penicilina u dozi od 6 miliona internacionalnih jedinica/dan za teže bolesnike [24]. Osim što se antimikrobno liječenje preporučuje u prvoj, bakteriemičnoj fazi bolesti, kada može povoljno utjecati na klinički tijek bolesti, ono se preporučuje i u drugoj, imunološkoj fazi bolesti, zbog što ranijeg obeskrjećenja bolesnika, i što kraćeg izlučivanja leptospira urinom u okolinu. U kratkotrajnoj preekspozicijskoj profilaksi jednokratna tjedna doza od 200 mg doksiciklina per os pokazala se djelotvornom u smanjenju incidencije klinički manifestne bolesti [25]. Pojedinačne studije ukazuju na nedjelotvornost penicilina i preporučuju doksiciklin u postekspozicijskoj profilaksi nakon laboratorijskog incidenta [26].

Od prvog opisa bolesnika s Weilovim sindromom u Hrvatskoj, koji je opisan u Splitu, a odnosi se na bolesnika iz doline Neretve, prošlo je 70 godina [27]. Od tada su se leptospirozom u Hrvatskoj bavili infektolozi, epidemiolozi i veterinari, čiji su nam radovi pomogli u rasvjetljavanju epidemiologije i klinike leptospiroze u našoj zemlji [27, 28]. Njima se u novije vrijeme pridružio i imunolozi i čumari, što pokazuje multidisciplinarni pristup ovoj bolesti u Hrvatskoj.

## Ispitanici i metode

Ovim retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeni su bolesnici s dijagnozom leptospiroze. Dijagnoza je u

bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« u Zagrebu (KZIB) postavljena na temelju rezultata seroloških testova (mikroaglutinacije), ili na temelju kliničkih obilježja bolesti.

Podaci su dobiveni od Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za godine 1990.–2004., te iz godišnjih Izvješća o poslovanju Klinike za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« za godine 1990.–2004., te iz njenog Arhiva za godine 1997.–2004.

## Rezultati

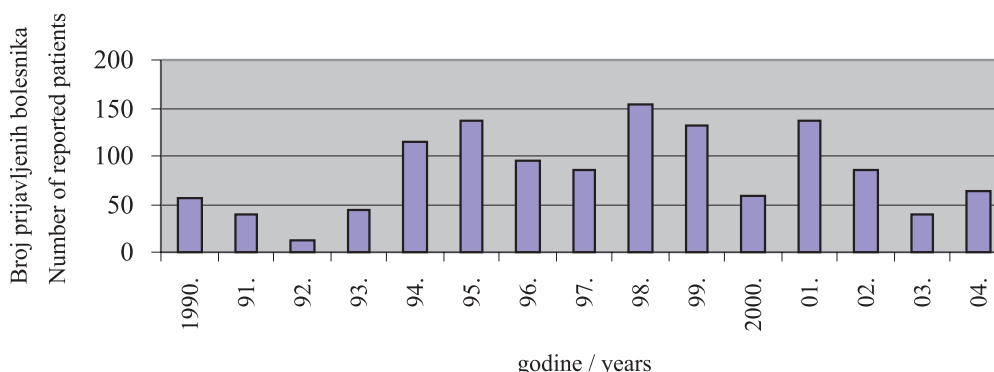
Prema službenim podacima HZJZ u Republici Hrvatskoj je u razdoblju od 1990.–2004. g. prijavljen ukupno 1251 bolesnik s leptospirozom (raspon po godinama: 12–154) (slika 1), od toga ih je 1,44 % (18/1251) umrlo (tablica 1). U tom razdoblju zabilježena je jedna epidemija humane leptospiroze u Republici Hrvatskoj, i to 1999. g. u okolici Slunja, gdje se 7 mještana jednog sela zarazilo kontaminiranom bunarskom vodom.

U istom razdoblju je u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« liječeno 410 bolesnika s leptospirozom (raspon po godinama (12–51) (slika 2), od toga ih je 1,71 % (7/410) umrlo (tablica 2). Jedan bolesnik liječen 1990. g. umro je zbog intracerebralnog krvarenja tijekom lep-

tospiroze, dok je ostalih 6 bolesnika umrlo od multiplog zatajenja organa tijekom teške Weilove bolesti. Među njima je jedan bolesnik razvio sindrom teške plućne hemoragije.

Detaljniji epidemiološki i klinički podaci dostupni su za 188 bolesnika liječenih u našoj Klinici od 1997.–2004. godine. Raspon dobi među njima bio je 6–75 godina, a prosječna starost 45 godina. 67 % bolesnika (126/188) bilo je u dobi od 30–60 g. (slika 3). Muškarci su predstavljali 80 % (150/188) a žene 20 % (38/188) oboljelih. Najveći broj oboljelih registriran je tijekom ljetnih i jesenjih mjeseci – od lipnja do studenog zabilježeno je 82,5 % (155/188) bolesnika (slika 4). U tom razdoblju umrlo je 1,6 % (3/188) bolesnika, i to od multiplog zatajenja organa tijekom teške Weilove bolesti, a jedan od njih je imao i sindrom teške plućne hemoragije. Među kliničkim manifestacijama dominirala je jetrena lezija (36,5 %; 78/188 bolesnika), zatim lezija bubrega (10,3 %; 22/188 bolesnika), serozni meningitis (8,9 %; 19/188 bolesnika). 4,2 % (9/188) bolesnika imalo je simptome gastroenteritisa, 3,7 % (8/188) je razvilo osip, 3,3 % (7/188) je imalo izražen hemoragični sindrom, a 0,9 % (2/188) kardiološke manifestacije.

U 34 % (64/188) bolesnika bolest je potvrđena serološkim nalazom, a u 61 % (115/188) uzročnik nije potvrđen serološki, dok za ostalih 9 bolesnika nema adekvatnog podatka o etiološkoj dijagnostici.



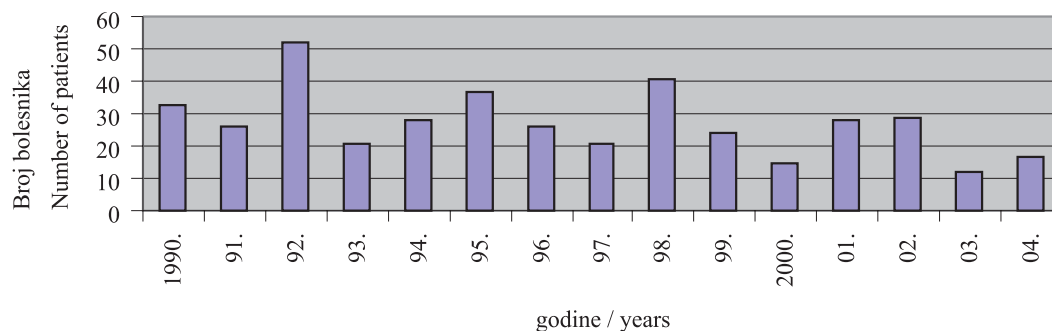
**Slika 1.** Broj bolesnika s leptospirozom prijavljenih HZJZ od 1990.–2004. g.

**Figure 1.** Number of patients with leptospirosis reported to Croatian National Institute of Public Health from 1990–2004

**Tablica 1.** Udio umrlih bolesnika od leptospiroze prijavljenih HZJZ od 1990.–2004. g.

**Table 1.** Proportion of fatalities among patients with leptospirosis reported to Croatian National Institute of Public Health from 1990–2004

godina / year	1990.	91.	92.	93.	94.	95.	96.	97.	98.	99.	2000.	01.	02.	03.	04.
prijavljeni / reported	56	40	12	44	114	137	95	85	154	131	58	137	85	39	64
umrli / deaths					3	1	2	1	2	4	1		2	1	1



**Slika 2.** Broj bolesnika s leptospirozom liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« od 1990.–2004. g.  
**Figure 2.** Number of patients with leptospirosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi« from 1990–2004

**Tablica 2.** Udio umrlih bolesnika od leptospiroze među bolesnicima liječenim u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« od 1990.–2004. g.

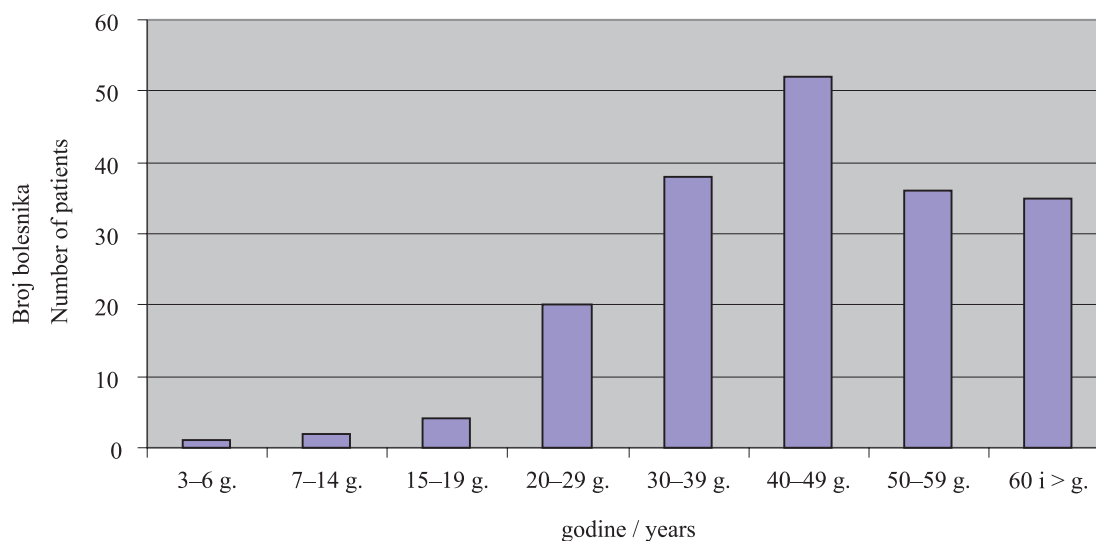
**Table 2.** Proportion of deaths among patients with leptospirosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi« from 1990–2004

godina year	1990.	91.	92.	93.	94.	95.	96.	97.	98.	99.	2000.	01.	02.	03.	04.
prijavljeni reported	33	26	52	21	28	37	26	21	41	24	15	28	29	12	17
umrli deaths	1 ICH*			1 MODS**		1 MODS	1 MODS			1 MODS			1 MODS SPH***		1 MODS

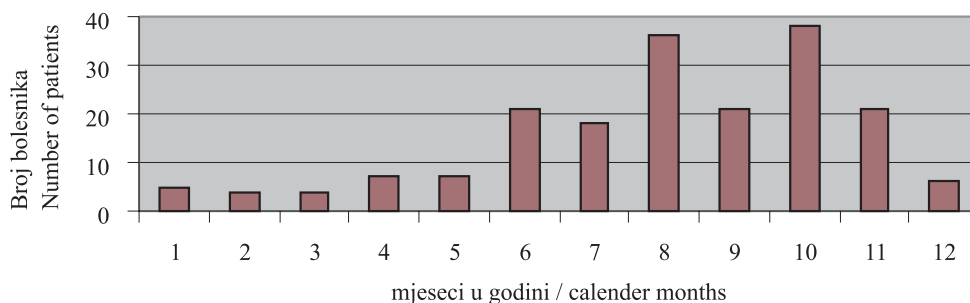
\*Intracerebralno krvarenje (intracerebral haemorrhage)

\*\*Multiorganska disfunkcija (multiorgan dysfunction)

\*\*\*Sindrom teške plućne hemoragije (severe pulmonary haemorrhage syndrome)



**Slika 3.** Dobna raspodjela bolesnika s leptospirozom liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« od 1997.–2004. g.  
**Figure 3.** Age distribution among patients with leptospirosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi« from 1997–2004



**Slika 4.** Sezonska raspodjela bolesnika s leptospirozom liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi« od 1997.–2004. g

**Figure 4.** Seasonal distribution of patients with leptospirosis treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevi« from 1997–2004

## Rasprava

Endemnost leptospiroze u dolinama velikih rijeka naročito središnje i sjeverne Hrvatske je dobro potkrijepljena [30, 31]. U posljednjih 15 godina uočava se povećanje broja bolesnika s leptospirozom prijavljenih HZJZ svakih 2–5 g. U jednakim intervalima i istim godinama zabilježeni su i povećani broj bolesnika s leptospirozom liječenih u ovoj Klinici. Iznimku čini 1992. godina, kada su prema godišnjem izvješću o poslovanju u ovoj Klinici liječena 52 bolesnika, a iz Hrvatske ih je službeno prijavljeno 12. Ta nepodudarnost, kao i činjenica da je u ovoj Klinici zabilježen po jedan smrtni slučaj među bolesnicima s leptospirozom 1990. i 1993. godine, koji nisu zabilježeni među prijavljenima HZJZ, odraz je podprijavljivanja, što predstavlja problem u epidemiološkim razmatranjima ove bolesti i u drugim zemljama svijeta. U Republici Hrvatskoj je u promatranom razdoblju zabilježena jedna manja epidemija humane leptospiroze 1999. g. u okolici Slunja, gdje se razboljelo 7 mještana jednog sela koji su dolazili u kontakt s kontaminiranom vodom iz jednog seoskog bunara, što pokazuje da je humana leptospiroza u ovoj zemlji još uvijek u velikoj većini slučajeva sporadna bolest koja do sada nije prijetila epidemijским pojavljivanjem, ali ukazuje na to da su sanitacija okoline i razvoj suvremenih komunalnih infrastruktura važni preduvjeti za kontrolu ove bolesti.

U nizu zemalja se povećan broj oboljelih i epidemijско pojavljivanje već uz količinu padalina, pojavu uragana i poplava, što pogoduje čišćenju leptospira na širem području i povećava mogućnost kontakta čovjeka s kontaminiranim površinskim vodama [32]. Tako su zabilježene epidemije leptospiroze nakon velike poplave u Nikaragvi 1995. g. [33] te nakon uragana u Porto Riku 1996. g. [35]. No da povezanost epidemija i poplava nije jednostavna, govori i činjenica da nakon uragana »Mitch« koji je 1998. g. pogodio središnju Ameriku uključujući i Nikaragvu, nije uslijedila epidemija leptospiroze kako se strahovalo [35]. U nas pojava leptospiroze, a i drugih zoonoza kojima

su glavni rezervoari sitni glodavci (kao što je hemoragijska groznica s bubrenim sindromom), ide u korak s takozvanim »mišjim godinama« – godinama u kojima je populacija sitnih glodavaca osobito brojna. Prema istraživanjima naših autora s Fakulteta za šumarstvo [36] koji su od rujna 1999. g. do lipnja 2003. g. proučavali gustoću populacije sitnih glodavaca na 17 lokacija u šumama Sliva Save, i gdje su u navedenom periodu zamkama ulovili 2151 glodavca, zaključeno je da gustoća populacije ovisi prvenstveno o rodosti plodova bukvice i hrasta u prethodnoj sezoni.

Navedeni istraživači su u promatranom razdoblju izmjerili maksimalnu gustoću glodavaca u ožujku 2001. g. (82 jedinke po hektaru). Iste je godine HZJZ-u prijavljeno 137, a u ovoj Klinici liječeno 28 bolesnika s leptospirozom. Minimalna gustoća glodavaca izmjerena je u travnju 2003. g. (12 jedinki po hektaru), a iste je godine HZJZ prijavljeno 39, a u ovoj Klinici liječeno 12 bolesnika s leptospirozom. Uočava se dakle pozitivna povezanost između gustoće šumskih glodavaca i broja bolesnika s leptospirozom u našem podneblju, u razdoblju kada nisu zabilježene veće varijacije u količini padalina, niti posljednje poplave.

Među bolesnicima s leptospirozom prijavljenih HZJZ umrlo ih je 1,44 %, dok je među liječenicima u ovoj Klinici umrlo njih 1,71 %. Nešto viši postotak umrlih u ovoj Klinici vjerojatno se može pripisati tome što se u njoj koncentriraju teški bolesnici i iz ostalih područja Hrvatske, a ne samo iz zagrebačke regije. Ukupno gledajući postotak umrlih među našim bolesnicima odgovara izvješćima iz drugih zemalja; 1999. g. taj postotak je u Brazilu bio 0,8 %, u Indiji od 0,7–13,9 %, u Tajlandu 5 % [3]. Među 187 bolesnika liječenih u KZIB od 1997.–2004. g. zabilježen je jedan bolesnik, od 36 godina, koji je uz zatajenje bubrega i jetre, hemoragijsku dijatezu te sindrom akutnog respiratornog distresa razvio i sindrom teške plućne hemoragije, te je unatoč intenzivnom liječenju umro u 2002. g. Uspoređujući podatke iz literature za razdoblje od 1947.–1975. g. prema kojima je u 29 godina u ovoj

Klinički slučajevi 1151 bolesnik s leptospirozom, od kojih je njih 11 imalo sliku Weilovog sindroma, a umro je samo jedan bolesnik kojem je neposredni uzrok smrti bio akutni miokarditis [37], te podatak da je od 1990. –2004. g. u našoj Klinici liječeno 410 bolesnika, od kojih ih je 7 umrlo, zaključujemo da se relativno gledano po godini broj bolesnika s leptospirozom liječenih u KZIB smanjuje, ali je udio umrlih među njima znatno veći. Isto se može u usporedbom od 1947.–1975. g. u našoj Klinici liječenih bolesnika s onima koji su slučajno prijavljeni HZJZ od 1990.–2004. g. – u prvoj grupi je od 1151 bolesnika umro jedan (0,09%), a u potonjoj grupi ih je od 1251 umrlo 18 (1,44%), unatož boljoj mogućnosti intenzivnog liječenja iivotno ugroženih bolesnika.

Prema epidemiološkim parametrima se bolesnici liječeni u KZIB od 1997.–2004. g. ne razlikuju od grupa bolesnika opisanih u klasičnoj infektološkoj literaturi iz zemalja umjerenog klimatskog pojasa – leptospiroza je i u nas pretežno bolest muškaraca, a je u zreloj iivotnoj dobi – u radno aktivnog stanovništva, a bolest se najčešće javlja u ljetnim i jesenjim mjesecima [24].

Prema kliničkim parametrima ista grupa bolesnika se također ne razlikuje od bolesnika opisanih u klasičnoj infektološkoj literaturi – bolest je kod njih najčešće bila zahvaćena jetra (36% bolesnika), zatim bubrezi (10% bolesnika), dok su meningitis, gastroenteritis i osip rjeđe zastupljeni [24]. Potencijalno letalne kardiološke komplikacije su u promatranih bolesnika rijetke (0,9% bolesnika), kao i hemoragični sindrom (3,3% bolesnika), dok je sindrom teške plućne hemoragije, uz zatajenje jetre, bubrega i hemoragijsku dijatezu, zabilježen u jednog od 188 bolesnika, kod kojeg je imao smrtni ishod.

Razlog da je bolest tijekom hospitalizacije serološki dokazana u samo 64/188 (34%) bolesnika jest dinamika pojave aglutinina, koji se u visokim titrovima pojavljuju tek u 2.–3. tjednu bolesti. Zbog toga je prvi serum uzet u ranoj fazi bolesti obično imunološki negativan na leptospire.

## Zaključak

Za sada se u Hrvatskoj ne uočavaju promjene epidemiološkog obrasca leptospiroze u ljudi i ona do sada nije predstavljala epidemiju prijetnju urbanom stanovništvu.

Na temelju usporedbe podataka o broju liječenih i umrlih osoba može se zaključiti da leptospiroza i u nas postaje klinički teška bolest s većim smrtnim ishodom, unatož većim mogućnostima intenzivnog liječenja.

## Literatura

- Weil A. 1886. Ueber eine eigentuemliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende akute Infektionskrankheit. Dtsch. Arch. Klin. Med. 39:209–232.
- Alston JM, Broom JC. 1958. Leptospirosis in man and animals. E. & S. Livingstone, Edinburgh, U.K.
- Vinetz JM. Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis 2001; 14:527–538.
- Smythe L. Leptospirosis worldwide, 1999. Wkly Epidemiol Rec 1999; 74:237–242.
- Ko, A. I., M. Galvao Reis, C. M. Ribeiro Dourado, W. D. Johnson, L. W. Riley, and the Salvador Leptospirosis Study Group. 1999. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Lancet 354:820–825.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Update: leptospirosis and unexplained acute febrile illness among athletes participating in triathlons – Illinois and Wisconsin, 1998. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 47:673–676.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2000. Outbreak of acute febrile illness among participants in EcoChallenge Sabah 2000–Malaysia, 2000. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 49:816–817.
- van Creel R, Speelman P, Gravekamp C, Terpstra WJ. Leptospirosis in travelers. Clin Infect Dis 1994; 19:132–134.
- Lederberg J., R. E. Shope, and S. C. Oaks (ed.). 1992. Emerging infections: microbial threats to health in the United States. National Academy Press, Washington, D.C.
- Zaki SR, Shieh W-J. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illnesses and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995. The Lancet 1996;347:535–536.
- Yersin C, Bovet P, Merien F, et al. Pulmonary haemorrhage as a predominant cause of death in leptospirosis in Seychelles. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94:71–76.
- Martinez-Garcia MA, de Diego-Damia A, Menedez-Villanueva R, Lopez-Hontagas JL. Pulmonary involvement in leptospirosis. Eur J Microbiol Infect Dis 2000; 19:471–474.
- Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, et al. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. Clin Infect Dis 1999; 29:1561–1563.
- Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Piere JL, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis 1997; 25:720–724.
- Arokianathan D, Trower K, Pooboni S, Sosnowski A, Moss P, Thaker H. Leptospirosis: a case of a patient with pulmonary haemorrhage successfully managed with extra corporeal membrane oxygenation. J Infect. 2005;50(2):158–62.
- Petersen AM, Boye K, Blom J, et al. First isolation of *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge from two human patients with Weils syndrome. J Med Microbiol 2001; 50:96–100.
- Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, et al. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. Nov. And four new *Leptospira* genomospecies. Int J Syst Bacteriol 1999; 49:839–858.
- Girons IS, Bourhy P, Ottone C, et al. The LE1 bacteriophage replicates as a plasmid within *Leptospira biflexa*: construction of an *L. Biflexa-E.coli* shuttle vector. J Bacteriol 2000; 182:5700–5705.
- Picardeau M, Brenot A, Saint Girons I. First evidence for gene replacement in *Leptospira* spp. Inactivation of *L. biflexa* fla B results in non-motile mutants deficient in endoflagella. Mol Microbiol 2001; 40:189–199.
- Matsuo K, Isogai E, Araki Y. Control of immunologically cross-reactive leptospiral infection by administration of lipopolysaccharides from a nonpathogenic strain of *Leptospira biflexa*. Microbiol Immunol 2000; 44:887–890.
- Sonrier C, Branger C, Michel V, et al. Evidence of cross-protection within *Leptospira interrogans* in an experimental model. Vaccine 2000; 19:86–94.

- [22] Haake DA, Mazel MK, McCoy AM, et al. Leptospiral outer membrane proteins OmpL1 and LipL41 exhibit synergistic immunoprotection. *Infect Immun* 1999; 67:6572–6582.
- [23] Gamberini M, Gomez RM, Atzingen MV, Martins EA, Vasconcelos SA, Romero EC, Leite LC, Ho PL, Nascimento AL. Whole-genome analysis of *Leptospira interrogans* to identify potential vaccine candidates against leptospirosis. *FEMS Microbiol Lett* 2005;244(2):305–13.
- [24] Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 296–326.
- [25] Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13:249–255.
- [26] Gilks CF, Lambert ES, Broughton ES, Baker CC. Failure of penicillin prophylaxis in laboratory acquired leptospirosis. *Postgrad Med J* 1988; 64:236–238.
- [27] Antunović Mikoš S. O prvom slučaju Weilove bolesti na našem Primorju (The first case of Weil's disease on our coastal region). *Lij vjes* 1935; 57:377.
- [28] Mihaljević F, Fališević J. Leptospiroze kod ovjeka. Zagreb: Naklada Zbora liječnika Hrvatske i Centralnog higijenskog zavoda, 1952.
- [29] Zaharija I, Fališević J, Borčić B, Modrić Z. Leptospiroze: 30-godišnje istraživanje i izučavanje u SR Hrvatskoj. Zagreb: Jumena, 1982.
- [30] Borčić B, Kovacic H, Sebek Z, Aleraj B, Tvrtković N. Small terrestrial mammals as reservoir of leptospires in the Sava valey (Croatia). *Folia Parasitol* 1982;29:177–82.
- [31] Borčić B, Kovacic H, Sebek Z, Aleraj B, Tvrtković N. Small terrestrial mammals as reservoir of leptospires in the Drava valey (Croatia). *Vet Arhiv* 1983;53:41–9.
- [32] Kupek E, de Sousa Santos Favarsani MC, de Souza Philippi JM. The relationship between rainfall and human leptospirosis in Florianopolis, Brazil, 1991–1996. *Braz J Infect Dis* 2000; 4: 131–134.
- [33] Trevejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA, et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary haemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis* 1998; 178:1457–1463.
- [34] Sanders EJ, Rigau-Perez JG, Smits HL. Leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1996. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 61:399–404.
- [35] Campanella N. Infectious diseases and natural disasters: the effects of Hurricane Mitch over Villanueva municipal area, Nicaragua. *Public Health Rev* 1999; 27:311–319.
- [36] Margaletić J, Božić M, Grubesić M, Glavas M, Bäumler W. Distribution and abundance of small rodents in Croatian forests. *J Pest Sci* 2005;78:99–103.
- [37] Beus A, Hirtler R, Beus I. A fatal case of leptospiral myocarditis. *Lij vjes* 1978; 100:349–352.