

VIRUSI KOJI SE PRENOSE HRANOM

Foodborne viruses



Stevanović, V., Lj. Barbić, T. Vilibić-Čavlek, L. Lazarić-Stefanović, J. Kučinar, V. Starešina, N. Turk, L. Kozračinski

Sažetak

Patogeni koji se mogu prenositi hranom uključuju crijevne bakterije, viruse, parazite, bakterije koje proizvode toksine i prione. Od navedenih patogena najčešći uzročnici bolesti koje se prenose hranom jesu virusi. U ovom su radu pregledno prikazani virusi koji se prenose hranom s posebnim naglaskom na načine širenja i mogućnosti profilakse kao najvažnijim područjima u kojima sudjeluje veterinarska struka. U navedenom području, kao i u javnom zdravstvu u cjelini, samo bliska suradnja veterinarske i liječničke struke može rezultirati uspostavom cjelovitog sustava nadzora i suzbijanja zaraznih bolesti s ciljem očuvanja zdravlja ljudi. Prvi korak pritom jest dostupnost najnovijih spoznaja i informacija o rizicima i mjerama zaštite širem krugu stručnjaka u svrhu sprečavanja nastanka epidemija uzrokovanih virusima koji se prenose hranom, što je i bio cilj ovog preglednog prikaza.

Ključne riječi: Virusi, hrana, javno zdravstvo, zoonoze

Abstract

Foodborne pathogens include bacteria, viruses, parasites, toxin producing bacteria and prions. Of these, by far the most common causes of foodborne illness are viruses. In this article a review is given of the most important food borne viruses with the emphasis on the modes of transmission and prophylaxis as the most important areas where veterinary practitioners are included. In these areas and in protecting public health in general only close collaboration between human and veterinary medical specialists will result in establishing an optimal system for surveillance and prevention of foodborne infections in humans. The aim of this article is to present new information regarding risk factors and protection measures to a wide number of professionals, as a step in the prevention of epidemics caused by foodborne viruses.

Key words: Viruses, Food, Public Health, Zoonoses

UVOD

Patogeni koji se mogu prenositi hranom uključuju crijevne bakterije, viruse, parazite, bakterije koje proizvode toksine i prione. Od navedenih patogena najčešći uzrok bolesti koje se prenose hranom jesu virusi. U Sjedinjenim Američkim Državama oni uzrokuju dvije trećine svih bolesti koje su vezane uz konzumiranje

hrane (Mead i sur., 1999.). U Europi se, prema broju zaraženih osoba i epidemija koje izazovu, pripadnici roda *Norovirus* i virus hepatitisa A smatraju najvažnijim patogenima koji se prenose hranom (Cliver, 1997.). Norovirusi su u Europi bili odgovorni za više od 85 % epidemija nebakterijskih gastroenteritisa između 1995. i 2000. godine (Lopman i sur., 2003.).

Vladimir STEVANOVIĆ, dr. med. vet., asistent, dr. sc. Ljubo BARBIĆ, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Vilim STAREŠINA, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Nenad TURK, dr. med. vet., redoviti profesor dr. sc. Lidija KOZAČINSKI, dr. med. vet. redovita profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Heinzelova 55, 10000 Zagreb; dr. sc. Tatjana VILIBIĆ ČAVLEK, dr. med., primarius, spec. mikrobiolog, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb; mr. sc. Lorena LAZARIĆ STEFANOVIĆ, dr. med., spec. mikrobiolog, Jasmina KUČINAR, dr. med., spec. mikrobiolog, Služba za mikrobiologiju, Zavod za javno zdravstvo Istarske županije, Nazorova 23, 52000 Pula

Izvor infekcije za pojedine viruse gotovo je isključivo kontaminirana hrana i kao takvi pripadaju izvornim patogenima koji se prenose hranom (norovirus, virus hepatitisa A, virus hepatitisa E i rotavirusi skupine B i C). Ostalim je virusima kontaminirana hrana samo jedan od mogućih načina širenja infekcije i obično služi kao *vehiculum* (Cliver, 1997.; Tauxe, 2002.; Koopmans i Duizer, 2004.).

Hrana se može kontaminirati virusima na nekoliko načina:

- kontaktom s ljudskim ili životinjskim izmetom ili vodom koja je kontaminirana fecesom
- kontaktom s rukama ili predmetima onečišćenim fecesom
- kontaktom s povraćenim sadržajem te rukama, vodom i predmetima onečišćenim povraćenim sadržajem
- kontaktom s okolišem u kojemu je boravila inficirana osoba
- aerosolom (Cliver, 1997.; Koopmans i Duizer, 2004.).

Iako je infekcija ljudi najčešće posljedica konzumiranja namirnica kontaminiranih tijekom pripreme, ne smije se smetnuti s uma i zoonotski potencijal pojedinih uzročnika i infekcija ljudi proizvodima animalnog podrijetla dobivenim od zaraženih životinja, kao što su mlijeko i meso (Cliver, 1997.).

Nekoliko je značajki virusa kao mikroorganizama, koje im olakšavaju širenje hranom. Iako se ne umnožavaju u hrani, virusi mogu kontaminirati hranu koja ne mijenja organoleptička svojstva te je kontaminaciju teže otkriti.

Za razliku od bakterija, značajno manji broj virusnih čestica dovoljan je da uzrokuje infekciju, te se stoga virusne bolesti uzrokovane hranom izrazito lako šire i vrlo je teško utvrditi njihovu prisutnost (Bajonet i Chippaux-Hyppolite, 1998.; Koopmans i Duizer, 2004.).

Virusi koje najčešće nalazimo u hrani vrlo su stabilni u okolišu i otporniji su na dezinfekcijska sredstva i postupke, promjene pH i toplinu nego vegetativni oblici bakterija. Nadalje, ti se virusi obično nalaze u izmetu inficirane osobe u iznimno velikom broju te izvor infekcije osim oboljele osobe ili životinje postaju i svi predmeti i prostori u njezinoj okolini (Koopmans i Duizer, 2004.). Zato i ne čudi što je većina epidemija bolesti uzrokovanih virusima u hrani bila posljedica rukovanja hranom od strane zaraženih osoba, a ne posljedica kontaminacije tijekom industrijske obrade (Bidawid i sur., 2000.).

Virusi su specifični s obzirom na vrsnu dispoziciju i tropizam prema određenom tipu stanica unutar

samog domaćina, što uvjetuje donekle podudarnu kliničku sliku kod infekcija nastalih konzumiranjem virusima kontaminirane hrane. Virus koji uzrokuje "trovanje hranom" prvo se umnožavaju u stanicama organa probavnog sustava, a zatim mogu inficirati i druga tkiva i organe, kao što su jetra ili središnji živčani sustav, i uzrokovati simptome koji su tipični za bolesti tih organa ili sustava. Potrebno je naglasiti da virusi koji se prenose hranom postaju sve važniji javnozdravstveni problem. Stoga u nastavku prikazujemo najučestalije i najvažnije virusne infekcije koje se mogu prenositi hranom kako bi dodatno informirali veterinare, posebice one čija je djelatnost vezana uz sigurnost hrane i koji su nezamjenjiv dio u sustavu javnoga zdravstva.

NOROVIRUSNA INFEKCIJA

Etiologija

Porodica *Caliciviridae* sadržava četiri roda malih, okruglih virusa, bez ovojnice, koji sadržavaju jedan pozitivni lanac ribonukleinske kiseline (RNK). Rod *Norovirus* sadržava više seroloških skupina virusa koji se molekularnim metodama mogu podijeliti u pet genomske skupine s najmanje 20 podskupina. Skupina virusa koja je do 2002. godine bila poznata pod nazivom *Norwalk-like* virusi preimenovana je u rod *Norovirus*, a *Sapporo-like* virusi u rod *Sapovirus* (Matson i Szucs, 2003.). Ti se virusi ne mogu uzgojiti u staničnim kulturama niti postoji životinjski model za infekciju norovirusima ili za norovirusni gastroenteritis što uvelike otežava dolazak do novih spoznaja (Hutson i sur., 2004.).

Prvi opisani norovirus, virus Norwalk, dobio je ime nakon epidemije "bolesti zimskog povraćanja" opisane 1968. u Norwalku, SAD (Adler i Zickl, 1969.). Infekcija norovirusima poznata je i pod drugim nazivima kao što su virusni gastroenteritis, akutni nebakterijski gastroenteritis, otrovanje hranom i želučana gripa (Marinculić i sur., 2009.).

Širenje i klinička slika

Norovirusi često uzrokuju sporadična obolijevanja ili epidemije akutnog gastroenteritisa u djece i odraslih, posebice u poluzatvorenim okruženjima kao što su škole, bolnice, domovi umirovljenika, brodovi i slično (Caul, 1996.a; Caul, 1996.b; Hedlund i sur., 2000.; Lopman i sur., 2002.). Lakom širenju infekcije pogoduje mala infekcijska doza (10 – 100 virusnih čestica), velik broj ljudi koji služe kao rezervoari uzročnika, otpornost u okolišu, mogućnost prijenosa na više različitih načina i kratkotrajna imunost nakon preboljenja infekcije (maksimalno do 18 mjeseci) (Koopmans

i Duizer, 2004.). Nakon infekcije virus se izlučuje izmetom već nakon 15 sati i izlučivanje može trajati do dva tjedna. Kod asimptomatskih kliconoša izlučivanje može trajati i dulje (Ushijima, 2002.). Virus je prisutan i u povraćenom sadržaju zaraženih osoba (Bednar i sur., 1999.). Iako se mislilo da se pojavljuje samo u ljudi, sličan, ako ne i isti virus izoliran je i iz goveda i svinja te one, uz ljude, mogu predstavljati rezervoar u prirodi (Dastjerdi i sur., 1999.; Liu i sur., 1999.).

Najčešći način kontaminacije hrane jest preko osobe koja izlučuje virus, a sudjeluje u njezinoj pripremi. Isto je tako, budući da je uzročnik otporan na prisutnost klora u vodi, infekcija moguća i vodom za piće, ali i vodom iz bunara, potoka i bazena, kao posljedica fekalne kontaminacije (Votava i sur., 2003.; Koopmans i Duizer, 2004.).

Školjke su također važan izvor zaraze, jer filtracijom vode mogu zadržavati znatne količine uzročnika u škrgama (Lees, 2000.).

Bolest se može prenijeti i u izravnom kontaktu sa zaraženom osobom kao i kontaminiranim predmetima i boravkom u istoj prostoriji (Koopmans i Duizer, 2004.). Inkubacija bolesti je kratka, od 4 do 77 sati, a najčešće 24 do 48 sati (Marinculić i sur., 2009.). Klinička je slika relativno blaga i očituje se kao mučnina, povraćanje, vodenasti proljev i abdominalni bol. Kod djece je češće povraćanje, a kod odraslih proljev. Najčešće prolazi spontano nakon 12 do 60 sati, uz eventualnu rehidraciju i nadoknadu elektrolita. U prirodnim uvjetima u 30 % osoba bolest je asimptomatska (Marinculić i sur., 2009.).

Proširenost

Norovirus uzrokuje 96 % akutnih nebakterijskih gastroenteritisa. U Nizozemskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu 5 – 17 % kliničkih slučajeva koji su se očitovali proljevom bilo je uzrokovano norovirusima, a u SAD-u čak 50 % (Lopman i sur., 2002.). U Republici Hrvatskoj 2006. godine prijavljeno je 11 epidemija s 511 oboljelih osoba (Marinculić i sur., 2009.). U 2012. godini, primjerice, samo u Istarskoj županiji potvrđena je jedna, a tijekom 2013. godine dvije epidemije uzrokovane norovirusima.

Od pregledanih uzoraka stolice u Laboratoriju za enteroviruse Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) norovirusi su ustanovljeni u 7,3 % uzoraka.

Ove podatke treba uzeti s rezervom, jer iako zasigurno postoji velik broj klinički oboljelih osoba na području Republike Hrvatske, čiji simptomi odgovaraju norovirusnoj infekciji, zbog blage kliničke slike i kratkog tijeka bolesti rijetko se upotrebljavaju potvrdne dijagnostičke metode.

Sapovirusi

Seroepidemiološka istraživanja u odraslih ljudi dokazuju da su pripadnici roda *Sapovirus* prisutni diljem svijeta (Nakata i sur., 2000.). Na infekciju su prijemljiva djeca do dobi od pet godina u kojih mogu uzrokovati inaparentnu infekciju i koja se epidemiološki ne povezuje s konzumiranjem morskih plodova (Lees, 2000.). Akutni gastroenteritisi u ovoj se populaciji za sada povezuju s mješovitim infekcijama sapovirusa, astrovirusa i norovirusa (Buesa i sur., 2002.; Martinez i sur., 2002.).

ENTEROVIRUSNA INFEKCIJA

Etiologija

Pripadnici roda *Enterovirus* jesu mali RNK-virusi koji pripadaju porodici *Picornaviridae*. Rod se dijeli u pet velikih skupina: poliovirusi, *coxsackie A* virusi, *coxsackie B* virusi, *echovirusi* i novootkriveni enterovirusi s velikim brojem serotipova unutar svake od njih. Svoje su ime dobili na osnovi sposobnosti da se umnožavaju u sluznici crijeva. Enterovirusi su izrazito heterogena skupina koja zahvaljujući mutacijama i rekombinacijama virusnog genoma evoluirala vrlo brzo, mijenjajući kliničku sliku i epidemiološke značajke (Santti i sur., 1999.).

Širenje i klinička slika

Ljudski enterovirusi jesu ubikvitarni virusi koji se prenose fekalno-oralnim kruženjem. Do infekcije najčešće dolazi nakon konzumacije kontaminirane hrane i vode. Iako se enterovirusi umnožavaju u sluznici probavnog sustava, ne uzrokuju gastroenteritis. Nakon inkubacije od 3 do 7 dana, odnosno 7 do 14 dana za polioviruse, infekcija se može očitovati vrlo različitim simptomima. Najčešće prolazi asimptomatski, osobito u djece, ali se mogu razviti i nespecifični simptomi nalik na influencu, različiti osipi, respiratorni simptomi prehlade, ulceracije po sluznici nepca, tonzilarnoj jamici i uvuli – *herpangina*, ulceracije po dlanovima, sluznici usta i tabanima (engl. *Hand, foot and mouth disease*), konjunktivitis, miokarditis, meningitis i meningoencefalitis, mlohava kljenut – poliomijselitis, bornholmska bolest – bol u mišićima prsnoga koša, sindrom kroničnog umora i drugi (Mlinarić-Galinović i sur., 1991.; Michos i sur., 2007.).

Na sjevernoj polulopti klinički slučajevi *non-polio* enterovirusnog meningitisa pojavljuju se u ljetnim mjesecima i početkom jeseni, uz istodobno kruženje nekoliko serotipova koji se izmjenjuju iz godine u godinu (Cabrerizo i sur., 2008.).

Zaražena osoba izlučuje velike količine infektivnog virusa u okoliš, a izlučivanje može trajati i nekoliko tjedana, pa i mjeseci nakon prestanka kliničkih simptoma.

ma. Stolicom se može dnevno izlučivati i 10^7 virusnih čestica (Hovi i sur., 2012.). Iako se ti virusi uglavnom šire fekalno-oralnim kruženjem, pojedini se šire i aerosolom, što može utjecati na još lakšu kontaminaciju prostora i predmeta u blizini zaražene osobe (Bednar i sur., 1999.). Ti su virusi vrlo otporni u okolišu i dokazano je da na svježem povrću i voću zadržavaju virulenciju tijekom nekoliko dana u uvjetima čuvanja tih namirnica u domaćinstvima (Kurdziel i sur., 2001.).

Proširenost

Enterovirusi su ubikvitarni, prošireni po svijetu, osim poliovirusa koji je intenzivnim mjerama kontrole i eradikacije doveden do granice potpunog nestanka (anonimno, 2009.) te se endemijski pojavljuje u svega četiri države svijeta: Indiji, Pakistanu, Afganistanu i Nigeriji, iz kojih se povremeno širi u susjedne države.

U razdoblju od 2000. do 2009. godine u Laboratoriju za enteroviruse HZJZ potvrđena je infekcija *non-polio* enterovirusima u 394/1880 testiranih kliničkih uzoraka bolesnika upućenih sa sumnjom na enterovirusnu infekciju. Srednja životna dob oboljelih osoba bila je oko 6 godina, a najčešća uputna dijagnoza bila je serozni meningitis u gotovo 60 % slučajeva, enterokolitis u 8,4 % slučajeva i febrilna bolest s osipom ili bez njega u 6,3 % oboljelih. Infekcije su se najčešće pojavljivale u razdoblju između srpnja i studenog. Od svih enterovirusa najčešći uzrok infekcije bili su *echovirusi*, zatim *coxsackie B* i *coxsackie A*, a rjeđe su dokazani *echovirus 22 – parechovirus 1* i enterovirus 71 (Ljubin-Sternak i sur., 2011.). Tijekom 2012. i 2013. godine od svih zaprimljenih uzoraka stolice u Laboratoriju za enteroviruse u 19,2 % utvrđeni su *echovirusi*, u 1,8 % *coxsackie virusi*, a u 2,2 % ostali enterovirusi.

ROTAVIRUSNA INFEKCIJA

Etiologija

Rotavirusi pripadaju porodici *Reoviridae*, rodu *Rotavirus*. Njihov se genom sastoji od 11 segmenata dvolančane RNK. Segmentirani genom objašnjava njihovu izrazitu genetičku varijabilnost i mogućnost mješovitih infekcija u istom domaćinu (Votava i sur., 2003.). Rotavirusi su svrstani u sedam seroloških skupina (A – G). Rotavirusi skupine A su, nadalje, svrstani u 16 G-serotipova te 15 P-serotipova. Bolest u ljudi uzrokuju pripadnici skupina A, B i C (Acha i Szyfres, 2003.).

Brojne životinjske vrste mogu biti inficirane rotavirusima, koji se razlikuju od ljudskih sojeva, međutim moguća je genetska rekombinacija između ljudskih i životinjskih sojeva virusa i takvi su rekombinantni sojevi izolirani i iz ljudi i iz životinja (Bajolet and Chippaux-Hyppolite, 1998.; Okitsu-Negishi i sur., 2004.).

Širenje i klinička slika

Rotavirusi uzrokuju akutni gastroenteritis. Infekcija se najčešće pojavljuje kao rotavirusna infekcija virusom skupine A u djece i poznata je pod nazivom dječji proljev, zimski proljev, akutni virusni gastroenteritis i akutni nebakterijski zarazni gastroenteritis (Marinculić i sur., 2009.).

Virusi su relativno otporni na uvjete okoliša. Mogu preživjeti tjednima u vodi za piće i vodi za rekreacijsko plivanje te najmanje četiri sata na ljudskim rukama. Otporni su i na uobičajene dezinficijense koji se rabe za dezinfekciju radnih površina i dezinfekciju ruku (Ansari i sur., 1991.). Širenju infekcije pogoduje i vrlo mala infekcijska doza (100 virusnih čestica) te uz otpornost na dezinficijense mogu biti velik problem uzrokujući bolničke infekcije na pedijatrijskim odjelima (Marinculić i sur., 2009.). Rotavirusi se najčešće šire fekalno-oralnim putem i vjerojatno onečišćenim predmetima i površinama, kontaminiranom hranom i vodom, ali i mesom zaraženih životinja te aerogeno (Bajolet i Chippaux-Hyppolite, 1998.). U stolici se virus izlučuje u velikim količinama od prvog dana proljeva (10^8 – 10^{11} virusnih čestica po gramu fecesa) te su oboljele osobe najvažniji izvor infekcije (Bajolet i Chippaux-Hyppolite, 1998.; Koopmans i Duizer, 2004.).

Nakon ingestije virusnih čestica i pasaže kroz želučac virus se vezuje za zrele enterocite i u njima se umnožava. Infekcija rotavirusima može biti asimptomatska ili se očitovati kao blaga bolest, ali i kao teška infekcija koja dovodi do dehidracije i smrti oboljele osobe. Inkubacija najčešće traje 18 – 36 sati, a zatim uslijedi nagli porast tjelesne temperature (u 53 – 89 % oboljelih) i povraćanje (u 89 – 97 % oboljelih). Proljev traje obično 5 do 7 dana (Rivest i sur., 2004.; Leung i sur., 2005.). Za razliku od svih ostalih gastroenteritisa, kod rotavirusnog gastroenteritisa najčešće je prisutan i porast tjelesne temperature te povraćanje i dijareja. Dojenčad u dobi do tri mjeseca oboljeva s izrazito blagim kliničkim simptomima, zbog zaštite kolostralnom imunošću. U djece u dobi od tri mjeseca do pet godina bolest može biti različita intenziteta, a najteži su oblici obično u djece u dobi od tri mjeseca do dvije godine. Nakon preboljenja bolesti moguća je ponovna infekcija, ali su simptomi znatno blaži (Jiang i sur., 2002.).

Proširenost

Ljudski rotavirusi, osobito skupina A, smatraju se najvažnijim uzrokom virusnog gastroenteritisa u dojenčadi i male djece (od šest mjeseci do tri godine starosti) diljem svijeta (Bajolet i Chippaux-Hyppolite, 1998.). Protutijela za rotaviruse prisutna su u gotovo sve djece do dobi od pet godina, a mortalitet je visok

samo u zemljama u razvoju i može iznositi i do 20 % (Glass i sur., 2006.). Rotavirusi iz skupina B i C mogu uzrokovati gastroenteritis i u odraslih (Bridger, 1994.).

Rotavirusi su dokazani u 8,2% uzoraka stolice testiranih u Laboratoriju za enteroviruse HZJZ tijekom 2012. i 2013. godine.

ASTROVIRUSNA INFEKCIJA

Etiologija

Astrovirusi pripadaju porodici *Astroviridae* koja sadržava dva roda: *Astrovirus* i *Mamastrovirus*, koji uzrokuju infekcije u ptica i sisavaca. To su mali virusi, bez lipidne ovojnice, koji sadržavaju jednolančanu RNK. Prvi su put opisani u uzorcima stolice djece i svoje ime su dobili zbog izdanaka koji im daju izgled zvijezde s pet ili šest krakova (Madeley i Cosgrove, 1975.). Infekcije astrovirusima do sada su opisane u ljudi, ali i goveda, ovaca, mačaka, pasa, divljih i domaćih svinja, jelena, kokoši, pura i drugih životina (Jonassen i sur., 2003.). Ljudski astrovirusi dijele se u osam srodnih serotipova, a svi pripadaju jednoj vrsti HastV-A, međutim nedavno je otkrivena i sasvim nova vrsta astrovirusa HastV-MLB (Finkbeiner i sur., 2008.).

Širenje i klinička slika

Astrovirusi uzrokuju akutni gastroenteritis u djece mlađe od dvije godine. Nakon inkubacije od 1 do 3 dana bolest se najčešće očituje blagim vodenastim proljevom koji nakon 2 do 4 dana prođe spontano, a mogu se pojaviti i glavobolja, vrućica, povraćanje i bolovi u trbuhu (Mendéz i Arias, 2007.). Astrovirusi mogu uzrokovati i ozbiljnije kliničke simptome u starijih ili imunokompromitiranih osoba, ali i u zdravih imunokompetentnih osoba (Liste i sur., 2000.). Ni supkliničke infekcije nisu rijetke (Walter i Mitchell, 2000.).

Infekcija astrovirusima širi se izravnim dodirima sa zaraženom osobom, i to fekalno-oralnim kruženjem (Kurtz i sur., 1979.). Opisane su i epidemije astrovirusnog gastroenteritisa koje se povezuju s kontaminiranom hranom i vodom (Walter i Mitchell, 2000.).

Proširenost

Smatra se da su danas poznati ljudski astrovirusi odgovorni za oko 10 % sporadičnih nebakterijskih dijareja u djece (Glass i sur., 1996.; Soares i sur., 2008.). Iako se astrovirusi mnogo rjeđe ustanove kao uzrok gastroenteritisa od npr. norovirusa ili rotavirusa, treba im pridavati osobitu pažnju sa stanovišta javnoga zdravstva, i to zbog mogućnosti uzrokovanja epidemija u zatvorenim i poluzatvorenim institucijama kao što su bolnice, škole, domovi za starije i slično (Utagawa i sur.,

1994.; Glass i sur., 1996.; Walter i Mitchell, 2000.)

Broj izolata astrovirusa dobivenih iz različitih vrsta životinja i ljudi raste. Filogenetskom analizom genoma tih virusa otkrivena je velika srodnost npr. ovčjih, ljudskih i izolata dobivenih iz kanadske kune. Ovi podaci upućuju na još mnoge nepoznanice u epizootologiji i epidemiologiji astrovirusa te da je velika vjerojatnost da taj virus ima sposobnost prelaska međuvrsne barijere (Kapoor i sur., 2009.). Nedavno je ustanovljena i serokonverzija ljudi na filogenetski udaljeni astrovirus pura, što još više govori u prilog zoonotskom potencijalu i opasnosti od prijenosa infekcije namirnicama animalnog podrijetla ili namirnica kontaminiranih izmetom zaraženih životinja (Melopoulos i sur., 2014.).

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA A

Etiologija

Virus hepatitisa A jest mali RNK-virus bez ovojnice, jedini pripadnik roda *Hepatovirus*, porodica *Picornaviridae*. Tipizacijom uzročnika utvrđena su četiri ljudska i tri genotipa koji uzrokuju infekciju u ostalih primata, ali serološki je jedinstven. Kao i ostali pripadnici ove porodice, patogen u okolišu preživljava tjednima, a osobito je otporan na visoke temperature i nizak pH (Wasley i sur., 2006.).

Širenje i klinička slika

Virus hepatitisa A ima izražen tropizam prema jetri i uzrokuje hepatitis u inficiranih osoba. Inkubacija bolesti je u prosjeku 28 dana, a može biti od 15 do 50 (Krugman, 1970.). U djece mlađe od šest godina infekcija je obično asimptomatska u 70 % slučajeva, a ako se razvije klinički oblik bolesti, rijetko ga prati žutica. Kod odraslih je situacija obrnuta, s najčešće klinički očitovanom infekcijom i žuticom u više od 70 % oboljelih (Hadler i sur., 1980.). Klinički bolest najčešće ima nagli nastup sa simptomima kao što su povišena tjelesna temperatura, slabost, gubitak apetita, tamniji urin i žutica. Bolest najčešće traje do dva mjeseca, ali se u manjem broju slučajeva može produljiti i na razdoblje od šest mjeseci (Glikson i sur., 1992.). Smrtnost je niska i iznosi 0,6 %, odnosno 1,5 % u starijih osoba (Anonimno, 2005.). Nakon preboljenja bolesti imunost je doživotna. Virus se umnožava u hepatocitima i izlučuje putem žuči preko koje dolazi u stolicu. Najveća količina virusa izlučuje se otprilike dva tjedna prije porasta razine jetrenih enzima i nastanka žutice. Nakon toga količina izlučenog virusa se smanjuje i većina je osoba tjedan dana nakon nastanka žutice neinfektivna. Produljeno izlučivanje patogena opisano je u osoba kod kojih je došlo do ponovne pojave simptoma kao i u djece i dojenčadi, ali nikada

ne traje dulje od nekoliko mjeseci (Sjogren i sur., 1987.). Osnovni način širenja jest fekalno-oralno širenje, bilo direktnim kontaktom s inficiranom osobom bilo konzumiranjem kontaminirane hrane i vode (Wasley i sur., 2006.). Najčešće do infekcije dođe nakon bliskog kontakta sa zaraženom osobom, u istom domaćinstvu, a asimptomatski inficirana djeca su glavni izvor infekcije (Staes i sur., 2000.). U razvijenom svijetu najčešći način kontaminacije hrane jest preko zaražene osobe koja sudjeluje u pripremi namirnica koje ne zahtijevaju toplinsku obradu prije konzumiranja (Fiore, 2004.). Namirnice koje se u prehrani upotrebljavaju svježe mogu biti kontaminirane i prilikom njihova branja i distribucije. Dodatan je problem i to što je dokazano da pranje voća i povrća u tekućoj vodi ne uklanja sa sigurnošću virusne čestice (Bell, 2002.). Zbog načina hranjenja školjkaša uzročnik se može pronaći u škrgama te su opisani slučajevi infekcije nakon konzumacije školjki (Halliday i sur., 1991.).

Proširenost

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije godišnje od hepatitisa A oboli oko 1,5 milijuna osoba, međutim prema serološkim istraživanjima broj infekcija vjerojatno je i do 10 milijuna (Wasley i sur., 2006.). Bolest se pojavljuje diljem svijeta, međutim postoji jasna povezanost između endemizacije bolesti i sanitarnih i higijenskih uvjeta kao i drugih pokazatelja razvijenosti neke zemlje (Bell, 2002.). U nerazvijenim područjima gotovo sve osobe bivaju zaražene još u djetinjstvu, kada infekcije najčešće prolaze asimptomatski, ali su zbog imunosti koja nastaje epidemije bolesti rijetke (Wasley i sur., 2006.). U nešto razvijenijim zemljama, zbog boljih higijenskih i drugih uvjeta života, bolest se ne prenosi tako lako te do infekcija obično dolazi kod odraslih osoba ili u starijoj dječjoj dobi, u kojih se češće pojavljuje klinički očitovana bolest. Zbog toga se u tim područjima mogu pojaviti velike epidemije bolesti (Cianciara, 2000.). Najveća zabilježena epidemija bila je 1988. godine u Narodnoj Republici Kini, kao posljedica konzumacije kontaminiranih školjkaša, gdje je oboljelo više od 300 tisuća osoba (Halliday i sur., 1991.). U visoko razvijenim zemljama, kao što su Sjedinjene Američke Države, Kanada i zemlje Europske unije, bolest je rijetka i uglavnom se širi među djecom predškolskog i školskog uzrasta te u odraslih koji su bili u bliskom kontaktu s njima, uz povremeno pojavljivanje ograničenih epidemija nakon konzumiranja kontaminirane hrane (Gil i sur., 1998.; Termorshuizen i sur., 2000.).

U razdoblju između 2008. i 2009. godine utvrđena seroprevalencija hepatitisa A u općoj populaciji Republike Hrvatske bila je 41,6 %. Do dobi od 30 godina

gotovo 90 % populacije nema razvijenu imunost na hepatitis A, za razliku od osoba starijih od 50 godina koje su gotovo sve bili u kontaktu s virusom i razvile imunost. U istraživanom razdoblju ustanovljen je i drastičan pad seroprevalencije hepatitisa A u djece iz ruralnih područja u odnosu na seroprevalenciju od prije 20 godina (Vilibić-Čavlek i sur., 2011.). HZJZ su u razdoblju od 2010. do 2013. godine prijavljena 42 slučaja hepatitisa A, a do srpnja 2014. godine još četiri slučaja.

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA E

Etiologija

Virus hepatitisa E jest mali neobavijeni RNK-virus koji je prema posljednjoj klasifikaciji svrstan u rod *Hepevirus*, porodica *Hepeviridae*, kao jedini predstavnik. Postoji samo jedan serotip virusa, ali su na temelju razlika u virusnom genomu ustanovljena četiri genotipa (Lu i sur., 2006.). Genotip HEV 1 podijeljen je u pet podtipova, genotip HEV 2 u dva, HEV 3 u deset i HEV 4 u sedam.

Genotip 1 izdvojen je u tropskim i suptropskim zemljama Azije i Afrike. Genotip 2 izdvojen je u Meksiku, Nigeriji i Čadu. HEV 3 proširen je po svijetu, uključujući Europu i Sjevernu i Južnu Ameriku, dok se za HEV 4 smatra da se pojavljuje samo u Aziji. Genotipovi 1 i 2 uzrokuju infekcije samo u ljudi i vrlo često su odgovorni za velike epidemije u zemljama u razvoju s lošim sanitarnim uvjetima. HEV 3 i 4 izolirani su iz više različitih vrsta životinja i ljudi i mogu se povezati s pojedinačnim slučajevima hepatitisa E i u zemljama u razvoju i u visokorazvijenim zemljama (Vasickova i sur., 2005.).

Širenje i klinička slika

Iako se virus umnožava u enterocitima, primarni tropizam ima prema hepatocitima. Najčešće infekcija prolazi asimptomatski, osobito u djece (Buti i sur., 2008.). Kod kliničkih slučajeva inkubacija iznosi 3 do 8 tjedana, u prosjeku 40 dana (Purcell i Emerson, 2008.). U početku simptomi su nespecifični i nalik su na influencu: povišena tjelesna temperatura, bolovi u mišićima, slabost, bol u trbuhu, mučnina i povraćanje. Ta početna faza traje jedan do deset dana, a zatim slijedi faza bolesti sa pojavom žutice i tamnijeg urina koja može trajati od 15 do 40 dana. Rijetko kad bolest prijeđe u kronični oblik. Fulminantni hepatitis pojavljuje se u trudnica i u posljednjem trimestru trudnoće smrtnost može biti i do 20 %, međutim još nisu u potpunosti jasni razlozi (Bhatia i sur., 2008.).

Virus hepatitisa E najčešće se širi fekalno-oralnim kruženjem. Direktna prijenos kontaktom sa zaraže-

nom osobom dokazan je u svega 1 – 2 % slučajeva unutar obiteljske zajednice (Vasickova i sur., 2007.). Kontaminacija vode za piće životinjskim ili ljudskim fecesom česta je u zemljama u razvoju i vjerojatno je najvažniji izvor infekcije (Balayan i sur., 1983.; Ashbolt, 2004.). Dodatan izvor infekcije, osobito u razvijenim zemljama, jest nedovoljno termički obrađeno meso domaćih svinja, ali i divljih svinja i jelena, kao i iznutrice inficiranih životinja koje služe kao hrana (Yazaki i sur., 2003.; Takahashi i sur., 2004.). Iako nema izravnog dokaza prijenosa uzročnika konzumacijom školjkaša, svi podaci govore tomu u prilog (Less, 2000.).

Proširenost

Virus hepatitisa E uzrokuje oko 20 milijuna infekcija godišnje. Od oko tri milijuna slučajeva akutnog hepatitisa kojeg uzrokuje diljem svijeta, smrtnim ishodom završava u gotovo 60 tisuća slučajeva. Bolest se pojavljuje endemijski u nerazvijenim zemljama Azije, Afrike i Srednje Amerike (Koopmans i Duizer, 2004.; Vasickova i sur., 2005.). U razvijenim se zemljama hepatitis E pojavljuje sporadično, a putovanje u endemijska područja smatralo se čimbenikom rizika za nastanak infekcije (Skidmore i sur., 1991.). S vremenom je bilo sve više slučajeva bez povijesti putovanja u rizična područja te su drugi načini širenja infekcije i mogući zoonotski potencijal postajali sve izvjesniji (Smith, 2001.). Prvi dokaz zoonotskog potencijala bio je dokaz infekcije svinja sojem virusa hepatitisa E izdvojenim iz čovjeka (Balayan i sur., 1990.). Nakon toga nizali su se dokazi zoonotskog potencijala uzročnika hepatitisa E, a podudarnost u nukleinskom slijedu virusa izdvojenih iz svinja, glodavaca i ljudi na istom području potvrdili su životinje kao rezervoare uzročnika (Tsarev i sur., 1998.; Yazaki i sur., 2003.).

Serološka istraživanja dokazala su prisutnost protutijela na virus hepatitisa E u serumu domaćih svinja širom svijeta (Vasickova i sur., 2007.). Protutijela za virus hepatitisa E dokazana su u 44 % uzoraka seruma peradi u Vijetnamu, 20 % u Brazilu i 54 % uzoraka u Sjedinjenim Američkim Državama (Tien i sur., 1997.; Huang i sur., 2002.; Vitral i sur., 2005.). U Vijetnamu je također 27 % uzoraka seruma pasa bilo pozitivno, 7 % u Brazilu, a u Japanu 33 % uzoraka seruma mačaka (Tien i sur., 1997.; Okamoto i sur., 2004.; Vitral i sur., 2005.). Od domaćih životinja protutijela su dokazana u goveda, ovaca i koza, a od divljih u glodavaca, jelena, divlje svinje i mungosa (Vitral i sur., 2005.; Takahashi i sur., 2004.).

Prvi autohtoni slučaj hepatitisa E u Republici Hrvatskoj potvrđen je 2012. godine (Čivljak i sur., 2013.). HZJZ je od početka 2010. godine do srpnja 2014. godine prijavljeno deset pacijenata sa serološkim do-

kazom protutijela na virus hepatitisa E (neobjavljeni podaci). Seroprevalencija hepatitisa E u ljudi u Hrvatskoj s povišenim vrijednostima transaminaza u kojih su isključeni ostali virusi hepatitisa kreće se oko 10 % (Đaković-Rode i sur., 2013.), dok je u domaćih i divljih svinja bila daleko veća, čak i preko 91 % (Jemeršić i sur., 2011.; Lipej i sur., 2013.). Filogenetskom analizom utvrđena je srodnost izolata virusa izdvojenih iz domaćih svinja i ljudi, potvrđujući zoonotski značaj i važnost ovog virusa za javno zdravstvo u Hrvatskoj (Lipej i sur., 2013.).

Dijagnoza

Virusni su gastroenteritisi vrlo česti, ali prilikom određivanja etiološke dijagnoze susrećemo se s različitim poteškoćama. Kod pojedinih infekcija, kao što je norovirusna, radna se dijagnoza postavlja kod svake epidemije akutnog gastroenteritisa koji ispunjava sljedeće kriterije: negativna bakteriološka i parazitološka pretraga stolice, povraćanje izraženo u više od 50 % oboljelih, inkubacija 24 – 48 sati i prosječno trajanje bolesti između 12 i 60 sati (Marinculić i sur., 2009.). Budući da je klinička slika u većini slučajeva dosta nespecifična, za postavljanje točne etiološke dijagnoze potrebno je primijeniti neku od dodatnih laboratorijskih metoda.

Povijesno gledano objektivna dijagnoza virusnih infekcija postavljala se dokazom virusnih čestica u suspenziji stolice elektronskom mikroskopijom. Ta je metoda izrazito niske osjetljivosti, skupa i teška za izvođenje (Atmar i Estes, 2001.). Iako se izolacija uzročnika primjenjuje kao znatno osjetljivija metoda, najvažniji virusi koji se prenose hranom ne mogu se lako uzgojiti na staničnim kulturama te je znatan napredak u dokazivanju virusne kontaminacije postignut uvođenjem lančane reakcije polimerazom (PCR) (Marinculić i sur., 2009.). Lančana reakcija polimerazom izrazito je osjetljiva metoda, međutim postoje brojna ograničenja. Virusni koji se mogu naći u hrani vrlo su raznoliki, čak i unutar istog roda, te za sada ne postoje optimizirani protokoli koji bi omogućili dokaz njihove prisutnosti. Dodatan problem jest da se u uzorcima hrane nalaze brojni enzimi koji mogu otežati primjenu ove metode te da su česti lažno pozitivni rezultati (Lees, 2000.; Atmar i sur., 2001.). Za optimizaciju metode dokaza virusne kontaminacije hrane potrebno bi bilo utvrditi i značajnost pozitivnog rezultata pojedine pretrage zbog razlika u specifičnosti i osjetljivosti različitih metoda. Danas postoji velik broj komercijalno dostupnih dijagnostičkih kompleta koji se temelje na načelima imunoenzimnog testa, ali je njihova uporaba ograničena na dokaz specifičnih protutijela u zaraženih osoba i eventualno zaraženih životinja.

RIZIČNA HRANA

S obzirom na svojstva uzročnika i načine širenja bolesti, sve namirnice koje ne zahtijevaju toplinsku obradu jesu visokorizične. I namirnice nakon termičke obrade mogu biti kontaminirane, ako je u njihovoj pripremi sudjelovala zaražena osoba (Svensson, 2000.; Cook, 2001.; Cook i sur., 2004.). Virus koji se prenosi hranom mogu se širiti i konzumiranjem vode koja je kontaminirana fekalijama ili uporabom takve vode u obradi i pripremi namirnica. Izvori infekcije razlikuju se od zemlje do zemlje, ali higijenski nedovoljno ispravna voda važan je izvor infekcija u slabije razvijenim zemljama, dok je u industrijski razvijenim zemljama mnogo veći problem kontaminacija hrane od strane zaraženog osoblja koje sudjeluje u njezinoj pripremi i posluživanju.

Izrazito visokorizične namirnice jesu školjkaši uzgojeni u vodi s fekalnom kontaminacijom, koji se konzumiraju nedovoljno termički obrađeni ili sirovi.

Zbog zoonotskog potencijala pojedinih uzročnika nedovoljno termički obrađeno meso domaćih životinja i divljači visok je rizik za infekciju (Caul, 1996.a; Caul, 1996.b; Lees, 2000.; Cook i sur., 2004.).

PREVENCIJA

44

Velik problem u prevenciji kontaminacije hrane jest relativna otpornost virusa u okolišu i mala infekcijska doza. Nadalje, većina virusa koji se prenosi hranom širi se fekalno-oralnim kruženjem i najčešće su za kontaminaciju odgovorne zaražene, često asimptomatske osobe koje rukuju namirnicama. Na taj način do kontaminacije hrane može doći u bilo kojem trenutku, čak i neposredno prije negoli je poslužena na stol. Ne smije se smetnuti s uma da velik broj ovdje opisanih virusa ima dokazani ili pretpostavljeni zoonotski potencijal. Hrana životinjskog podrijetla može potjecati od inficiranih životinja i kao takva od početka biti opasna za zdravlje ljudi, a izmet tih životinja, fekalnim onečišćenjem hrane i vode, može biti znatan izvor zaraze. To dodatno otežava postupke i metode kojima bismo spriječili nastanak virusne kontaminacije.

Zbog osobitosti virusnih patogena najviši higijenski standardi moraju obuhvaćati sve razine proizvodnje hrane. Već u štali, odnosno na polju trebaju se primjenjivati načela dobre poljoprivredne prakse. Treba biti pažljiv zbog fekalne kontaminacije voća i povrća koje se konzumira sirovo. Posebnu pažnju o fekalnoj kontaminaciji vode treba voditi kod uzgoja školjkaša, koji zbog načina na koji se hrane akumuliraju patogene u škrgama. Redovito praćenje zdravstvenog statusa i sve mjere koje će zaštititi zdravlje životinja, koje služe za proizvodnju namirnica životinjskog podrijetla i

za dobivanje mesa, nužni su u prevenciji zoonoza. Na temelju svih spoznaja koje do danas imamo kao najučinkovitija mjera smanjivanja mogućnosti kontaminacije hrane virusima pokazala se kontrola higijene u pripremi i rukovanju namirnicama. Osim kontrole, u tu svrhu trebalo bi educirati osoblje koje je uključeno u pripremu hrane o važnosti održavanja osobne higijene i higijene radnog prostora te o opasnostima koje leže u asimptomatskim infekcijama i o njihovu izlučivanju u klinički zdravih osoba (Koopmans i Duizer, 2004.). Kontaminacija može nastati već u ovoj prvoj fazi proizvodnje hrane i njezina se prevencija ne smije zanemariti.

Kao dio zaštite mogla bi se rabiti i specifična imunoprofilaksa za osoblje koje je uključeno u bilo koji dio lanca stizanja hrane na stol konačnog konzumenta. Za pojedine bolesti, npr. hepatitis A ili poliovirusnu infekciju, postoji učinkovita imunoprofilaksa koja se više ili manje primjenjuje u općoj populaciji. Kao dio prevencije, za osoblje koje je uključeno u bilo koju fazu pripreme hrane mogao bi se načiniti poseban program cijepljenja i tako smanjiti rizik od obolijevanja i izlučivanja pojedinih virusnih patogena.

U tvornicama koje se bave preradom hrane sva načela dobre higijenske i proizvodne prakse i sustava HACCP moraju biti najstrože poštovana, opet uz naglasak na osobnu higijenu osoblja i njihovu edukaciju, kao i kontrolu zdravstvenog stanja osoblja koje sudjeluje u završnoj obradi i posluživanju hrane.

Na kraju, i konzumenti kao i liječnici trebali bi imati sve novije spoznaje o virusnim bolestima koje se prenosi hranom i mjerama koje smanjuju tu mogućnost, kao što su pravilna termička obrada i rano prepoznavanje simptoma pojedinih bolesti.

ZAKLJUČAK

Uvriježeno je mišljenje da su najvažniji patogeni koji se mogu širiti hranom bakterije i paraziti. No, s obzirom na broj i opseg epidemija virusnih infekcija nakon konzumacije kontaminirane hrane, virusne infekcije također su realna i sve prisutnija opasnost u području higijene hrane. Uz te, najčešće uzročnike virusnih infekcija koji se prenosi hranom, prikazane u ovom radu, novija istraživanja opisuju i mogućnosti širenja drugih opasnih virusa kontaminiranom hranom životinjskog podrijetla. Primjerice, sve je više opisanih epidemija širenja virusa krpeljnog meningoencefalitisa mlijekom ili mliječnim proizvodima tijekom kojih je došlo do izrazito teških kliničkih bolesti ljudi (Hudopik i sur., 2013.).

Kako je veterinarska struka nezamjenjiv dio sustava javnoga zdravstva, posebice u području sigurnosti hrane, poznavanje i provođenje kontrole svih uzroč-

nika koji se mogu prenositi hranom preduvjet je za dobro obavljanje ove odgovorne djelatnosti. Nadalje, dio navedenih uzročnika jesu zoonotski patogeni što je iznimno važno u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga su spoznaje o navedenim uzročnicima također temeljne kako bi veterinari tijekom obavljanja kliničkog rada primijenili sve potrebne mjere za zaštitu zdravlja ljudi, ali i vlastitog zdravlja.

U ovom radu pregledno su prikazani virusi koji se prenose hranom s posebnim naglaskom na mogućnosti širenja i profilakse kao najvažnijim područjima u kojima sudjeluje veterinarska struka. U tim područjima, kao i u javnom zdravstvu u cijelini, samo bliska suradnja veterinarske i liječničke struke može rezultirati uspostavom cjelovitog sustava nadzora i suzbijanja zaraznih bolesti s ciljem očuvanja zdravlja ljudi. Zajednički i cjelovit pristup suzbijanju virusnih infekcija također mora obuhvaćati sve kritične točke koje mogu dovesti do prijenosa virusnih patogena hranom, od kontrole uzgoja, preko prerade i distribucije namirnica kako ne bi došlo do širenja bolesti u ljudskoj populaciji. Prvi korak jest dostupnost najnovijih spoznaja i informacija o rizicima i mjerama zaštite širem krugu stručnjaka u svrhu sprečavanja nastanka epidemija uzrokovanih virusima koji se prenose hranom, što je i bio cilj ovog preglednog prikaza.

LITERATURA

- ACHA, P.N., B. SZYFRES (2003): Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. 3rd ed. Pan American Health Organization. Washington.
- ADLER, J.L., R. ZICKL (1969): Winter vomiting disease. *J. Infect. Dis.* 119, 668–673.
- ANONIMNO, (2005): Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis surveillance report no. 60. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta (http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/PDFs/hep_surveillance_60.pdf).
- ANONIMNO (2009): Global Polio Eradication Initiative. Strategic plan 2009–2013 framework document. 2009. Available:http://www.polioeradication.org/content/publications/PolioStrategicPlan09-13_Framework.pdf.
- ANSARI, S.A., V.S. SPRINGTHORPE, S.A. SATTAR (1991): Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev. Infect. Dis.* 13, 448–461.
- ASHBOLT, N.J. (2004): Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicology.* 198, 229–238.
- ATMAR, R.L., M.K. ESTES (2001): Diagnosis of non-cultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 14, 15–37.
- ATMAR, R.L., T. METCALF, F. NEILL, M. ESTES (2001): Detection of enteric viruses in oysters by using PCR. *Appl. Environ. Microbiol.* 59, 631–635.
- BAJOLET, O., C. CHIPPAUX-HYPPOLITE (1998): *Rotavirus* and other viruses of diarrhea. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 91, 432–437.
- BALAYAN, M.S., A.G. ANDZHAPARIDZE, S.S. SAVINSKAYA, E.S. KETILADZE, D.M. BRAGINSKY, A.P. SAVINOV, V.F. POLESCHUK (1983): Evidence for virus in non-A/non-B hepatitis transmitted via the faecal-oral route. *Intervirol.* 20, 23–31.
- BALAYN, M.S., R. USMANOV, N. ZAMAYTINAO (1990): Brief report: experimental hepatitis E infection in domestic pigs. *J. Med. Virol.* 32, 58–59.
- BEDNAR, M., V. FRANKOVA, J. SCHINDLER, A. SOUCEK, J. VAVRA (1999): *Medical Microbiology* 1st ed. Marvil. Prague.
- BELL, B.P. (2002): Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. U: Margolis, H.S., M.J. Alter, J.T. Liang, J.L. Dienstag: *Viral hepatitis and liver disease.* International Medical Press Ltd. London (359–365).
- BHATIA, V., A. SINGHAL, S.K. PANDA, S.K. ACHARYA (2008): A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse?. *Hepatology.* 48, 1577–1585.
- BIDAWID, S., J.M. FABER, S.S. SATTAR (2000): Contamination of food by foodhandlers: experiments on hepatitis A virus transfer to food and its interruption. *Appl. Environ. Microbiol.* 66, 2759–2763.
- BRIDGER, J.C. (1994): Non-group A rotaviruses. U: Kapikian, A.Z.: *Viral Infections of the Gastrointestinal Tract.* Marcel Dekker. New York (369–407).
- BUESA, J., B. COLLADO, P. LOPEZ-ANDUJAR, R. ABUMALLOUH, J. RODRIGUEZ DIAZ, A. GARCIA DIAZ, J. PRAT, S. GUIX, T. LLOVET, G. PRATS, A. BOSCH (2002): Molecular epidemiology of caliciviruses causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *J. Clin. Microbiol.* 40, 2854–2859.
- BUTI, M., P. PLANS, A. DOMIGUEZ, R. JARDI, F.R. FRIAS, R. ESTEBAN, L. SALLERAS, A. PLASENCIA (2008): Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin. Vaccine. Immunol.* 15, 732–734.
- CABRERIZO, M., J.E. ECHEVARRIA, I. GONZALEZ, T. DE MIGUEL, G. TRALLERO (2008): Molecular epidemiological study of HEV-B enteroviruses involved in

- the increase in meningitis cases occurred in Spain during 2006. *J. Med. Virol.* 80, 1018–1024.
- CAUL, E.O. (1996a): Viral gastroenteritis – small round structured viruses, caliciviruses and astroviruses. 1. The clinical and diagnostic perspective. *J. Clin. Pathol.* 49, 874–880.
 - CAUL, E. O. (1996b): Viral gastroenteritis – small round structured viruses, caliciviruses and astroviruses. 2. The epidemiological perspective. *J. Clin. Pathol.* 49, 959–964.
 - CIANCIARA, J. (2000): Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine.* 18, 68–70.
 - CLIVER, D. O. (1997): Virus transmission via food. *World Health Stat. Q.* 50, 90–101.
 - COOK, N. (2001): Viruses in food. *Infection.* 2, 98–101.
 - COOK, N., J. BRIDGER, K. KENDALL, M.I. GOMARA, L. EL-ATTAR, J. GGRAJ (2004): The zoonotic potential of rotavirus. *J. Infect.* 48, 289–302.
 - ČIVLJAK, R., O. ĐAKOVIĆ RODE, L. JEMERŠIĆ, A. TOPIĆ, I. TURALIJA, I. KUZMAN, M. ČAČIĆ (2013): Autochthonous hepatitis E in a patient from Zagreb: a case report. *Infektološki Glasnik.* 33, 35–39.
 - DASTJERDI, A.M., J. GREEN, C.I. GALLIMORE, D.G. BROWN, J.C. BRIDGER (1999): The bovine Newbury agent-2 is genetically more closely related to human SRSVs than to animal caliciviruses. *Virology.* 254, 1–5.
 - ĐAKOVIĆ RODE, O., R. MIKULIĆ, A. VINCE, J. BEGOVAC (2013): Serological study on hepatitis E virus infection in patients with liver damage and absence of acute viral hepatitis A, B or C from Croatia. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (Berlin, 27–30. travanj 2013). Zbornik sažetaka. Berlin (121).
 - FINKBEINER, S. R., C.D. KIRKWOOD, D. WANG (2008): Complete genome sequence of a highly divergent astrovirus isolated from a child with acute diarrhea. *Viol. J.* 5, 117–123.
 - FIORE, A.E. (2004): Hepatitis A transmitted by food. *Clin. Infect. Dis.* 38, 705–715.
 - GIL, A., A. GONZALEZ, R. DAL RE, P. ORTEGA, V. DOMINGUEZ (1998): Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and hepatitis A viruses among Spanish adolescents. *J. Infect.* 36, 53–56.
 - GLASS, R.I., J. NOEL, D. MITCHELL, J.E. HERMANN, N.R. BLACKLOLOW, L.K. PICKERING, P. DENNEHY, G. Ruiz-Palacios, M.L. DE GUERRERO, S.S. MONREOE (1996): The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: a review. *Arch. Virol. Suppl.* 12, 287–300.
 - GLASS, R.I., U.D. PARASHAR, J. S. BRESEE, R. TURCIOS, T.K. FISHER, M. WIDDOWSON, B. JIANG, J.R. GENTSCH (2006): Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet.* 368, 323–332.
 - GLIKSON, M., E. GALUN, R. OREN, R. TUR-KASPA, D. SHOUVAL (1992): Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine.* 71, 14–23.
 - HADLER, S.C., H.M. WEBSTER, J.J. ERBEN, J.E. SWANSON, J.E. MAYNARD (1980): Hepatitis A in daycare centers: a community-wide assessment. *N. Engl. J. Med.* 302, 1222–1227.
 - HALLIDAY, M.L., L.Y. KANG, T.K. ZHOU, M.D. HU, Q.C. PAN, T.Y. Fu, Y.S. HUANG, S.L. HU (1991): An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *J. Infect. Dis.* 164, 852–859.
 - HEDLUND, K.O., E. RUBILAR-ABREU, L. SVENSSON (2000): Epidemiology of calicivirus infections in Sweden, 1994–1998. *J. Infect. Dis.* 181, 275–280.
 - HOVI, T., L.M. SHULMAN, H. Van DER AVOORT, J. DESHPANDE, M. ROIVANEN, E.M. de GOURVILLE (2012): Role of environmental poliovirus surveillance in global polio eradication and beyond. *Epidemiol. Infect.* 140, 1–13.
 - HUANG, F.F., G. HAQSHENAS, H.L. SHIVAPRASAD, D.K. GUENETTE, P.R. WOOLCOCK, C.T. LARSEN, F.W. PIERSON, F. ELVINGER, T.E. TOTH, X.J. MENG (2002): Heterogeneity and seroprevalence of a newly identified avian hepatitis E virus from chicken in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 40, 4197–4202.
 - HUDOPSIK, N., M. KORVA, E. JANET, M. SIMETINGER, M. GRČIĆ-VITEK, J. GUBENŠEK, V. NATEK, A. KRAIGHNER, F. STRLE, T. AVŠIĆ-ŽUPANC (2013): Tick-borne Encephalitis Associated with Consumption of Raw Goat Milk, Slovenia 2012. *Emerg. Infect. Diseases.* 19, 806–808.
 - HUTSON, A.M., R.L. ATMAR, M.K. ESTES (2004): Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factor. *T. I. M.* 12, 279–287.
 - JEMERŠIĆ, L., J. BALATINEC, B. ROIĆ, T. KEROS (2010): Detection of Hepatitis E Virus in Domestic Swine and Wild Boars in Croatia. 1st International One Health Congress, 2010 (Melbourne, 14–16. veljače 2011). Zbornik sažetaka. Melbourne (144–144).
 - JIANG, B., J.R. GENTSCH, R.I. GLASS (2002): The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin. Infect. Dis.* 34, 1351–1361.

- JONASSEN, C.M., T.T. JONASSEN, T.M. SVEEN, B. GRINDE (2003): Complete genomic sequences of astroviruses from sheep and turkey: comparison with related viruses. *Virus Res.* 91, 195–201.
- KAPOOR, A., L. LI, J. VICTORIA, B. ODERINDE, C. MASON, P. PANDEY, S.Z. ZAIDI, E. DELWART (2009): Multiple novel astrovirus species in human stool. *J. Gen. Virol.* 90, 2965–2972.
- KOOPMANS, M., DUIZER E. (2004): Foodborne viruses: an emerging problem. *Int. J. Food Microbiol.* 90, 23–41.
- KRUGMAN, S., J.P. GILES (1970): Viral hepatitis: new light on an old disease. *JAMA.* 212, 1019–1029.
- KURDZIEL, A.S., N. WILKINSON, S. LANGTON, N. COOK (2001): Survival of poliovirus on soft fruit and salad vegetables. *J. Food Prot.* 64, 706–709.
- KURTZ, J.B., T.W. LEE, J.W. CRAIG, S.E. REED (1979): Astrovirus infection in volunteers. *J. Med. Virol.* 3, 221–230.
- LEES, D. (2000): Viruses and bivalve shellfish. *Int. J. Food Microbiol.* 59, 81–116.
- LEUNG, A.K., J.D. KELLNER, H.D. DAVIES (2005): Rotavirus gastroenteritis. *Adv. Ther.* 22, 476–87.
- LIPEJ, Z., D. NOVOSEL, L. VOJTA, B. ROIĆ, M. ŠIMPRAGA, A. VOJTA (2013): Detection and characterisation of hepatitis E virus in naturally infected swine in Croatia. *Acta Vet. Hung.* 61, 517–528.
- LISTE, M.B., I. NATERA, J.A. SUAREZ, F.H. PUJOL, F. LIPRANDI, J.E. LUDERT (2000): Enteric virus infections and diarrhea in healthy and human immunodeficiency virus-infected children. *J. Clin. Microbiol.* 38, 2873–2877.
- LIU, B.L., P.R. LARNBDEN, H. GUNTHER, P. OTTO, M. ELSCHNER, I.N. CLARKE (1999): Molecular characterization of a bovine enteric calicivirus: relationship to the Norwalk-like viruses. *J. Virol.* 73, 819–825.
- LOPMAN, B.A., D.W. BROWN, M. KOOPMANS (2002): Human caliciviruses in Europe. *J. Clin. Virol.* 24, 137–160.
- LOPMAN, B.A., M.H. REACHER, Y. van DUIJNHOFEN, F.X. HANON, D. BROWN, M. KOOPMANS (2003): Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995–2000. *Emerg. Infect. Diseases.* 9, 90–96.
- LU, L., C. LI, C.H. HAGEDORN (2006): “Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis”. *Rev. Med. Virol.* 16, 5–36.
- LJUBIN-STERNAK, S., T. VILIBIĆ-ČAVLEK, B. KAIĆ, B. ALERAJ, S. ŠOPREK, M. SVIBEN, G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ (2011): Non-polio enterovirusne infekcije u Hrvatskoj tijekom Desetogodišnjeg razdoblja (2000.–2009.): Virološke i epidemiološke značajke. *Acta Med. Croatica.* 65, 237–242.
- MADELEY, C.R., B.P. COSGROVE (1975): 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet.* 2, 451–452.
- MARINCULIĆ, A., B. HABRUN, Lj. BARBIĆ, R. BECK (2009): Biološke opsnosti u hrani. Hrvatska agencija za hranu. Osijek.
- MARTINEZ, N., C. ESPUL, H. CUELLO, W. ZHONG, X. JIANG, D.O. MATSON, T. BERKE (2002): Sequence diversity of human caliciviruses recovered from children with diarrhea in Mendoza, Argentina, 1995–1998. *J. Med. Virol.* 67, 289–298.
- MATSON, D.O., G. SZUCS (2003): Calicivirus infections in children. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16, 241–246.
- MEAD, P.S., L. SLUTSKER, V. DIETZ, L.F. McCAIG, J.S. BRESEE, C. SHAPIRO, P.M. GRIFFIN, R.V. TAUXE (1999): Food-related illness and death in the United States. *Emerg. Infect. Diseases.* 5, 607–625.
- MELIOPOULUS, V.A., G. KAYALI, A. BURNHAM, C.M. OSHANSKY, P.G. THOMAS, G.C. GRAY, M.A. BECK, S. SCHULTZ-CHERRY (2014): Detection of Antibodies against Turkey Astrovirus in Humans. *PLoS One.* 9, 96934.
- MENDEZ, E., C.F. ARIAS (2007): Astroviruses. U: Knipe, D.M., P. M. Howley: *Fields Virology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (1981–1000).
- MICHOS, A.G., V.P. SYRIOPOULOU, C. HADJICHRISTODOULOU, G.L. DAIKOS, E. LAGONA, P. DOURIDAS, G. MOSTROU, M. THEODORIDOU (2007): Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS ONE.* 2, 674
- MLINARIĆ-GALINOVIĆ, G, I. UGRČIĆ, D. DETIĆ, J. BOŽIKOV (1991): Epidemiological picture of respiratory viral infections in Croatia. *Acta. Med. Jug.* 45, 203–211.
- NAKATA, S., S. HOMNA, K.K. NUMATA, K. KOGAWA, U. UKAE, Y. MORITA, N. ADACHI, S. CHIBA (2000): Members of the family Caliciviridae (Norwalk virus and Sapporo virus) are the most prevalent cause of gastroenteritis outbreaks among infants in Japan. *J. Infect. Dis.* 181, 2029–2032.
- OKAMOTO, H., M. TAKAHASHI, T. NISHIZAWA, R. USUI, E. KOBAYASHI (2004): Presence of antibodies to hepatitis E virus in Japanese pet cats. *Infection.* 32, 57–58.
- OKITSU-NEGISHI, S., T.A. NGUYEN, T.G. PHAN, H. USHIJIMA (2004): Molecular epidemiology of viral gastroenteritis in Asia. *Pediatr. Int.* 46, 245–252.

- PURCELL, R.H., S.U. EMERSON (2008): Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.* 48, 494–503.
- RIVEST, P., M. PROULRX, G. LONERGAN, M.H. LEBEL, L. BEDARD (2004): Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine.* 22, 2013–2017.
- SANTTI, J., T. HYYPIA, L. KINNUNEN, M. SALMINEN (1999): Evidence of Recombination among Enteroviruses. *J. Virol.* 73, 8741–8749.
- SJORGEN, M.H., H. TANNO, O. FAY, S. SILEON, B.D. COHEN, D.S. BURKE, R.J. FEIGHNY (1987): Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann. Intern. Med.* 106, 221–226.
- SKIDMORE, S.J., P.O. YARBOUGH, K.A. GABOR, A.W. TAM, G.R. REYES, A.J. FLOWER (1991): Imported hepatitis E in UK. *Lancet.* 337, 1541.
- SMITH, J.L. (2001): A review of hepatitis E virus. *J. Food Prot.* 64, 572–586.
- SOARES, C.C., M.C. MACIEL DE ALBUQUERGUE, A.G. MARANHAO, L.N. ROCHA, M.L. RAMIREZ, F.J. BENETI, C. TIMENETSKY MDO, N. SANTOS (2008): Astrovirus detection in sporadic cases of diarrhea among hospitalized and non-hospitalized children in Rio De Janeiro, Brazil, from 1998 to 2004. *J. Med. Virol.* 80, 113–117.
- STAES, C.J., T.L. SCHLENKER, I. RISK, K.G. CANNON, H. HARRIS, A.T. PAVIA, C.N. SHAPIRO, B.P. BELL (2000): Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics.* 4, 54–60.
- SVENSSON, L. (2000): Diagnosis of foodborne viral infections in patients. *Int. J. Food Microbiol.* 59, 117–126.
- TAKAHASHI, K., N. KITAJIMA, N. ABE, S. MISHIRDO (2004): Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology.* 330, 501–505.
- TAUXE, R.V. (2002): Emerging foodborne pathogens. *Int. J. Food Microbiol.* 78, 31–41.
- TERMORSHUZEN, F., J.W. DORIGO-ZETSMA, H.E. DE MELKER, S. VAN DEN HOF, M.A. CONYN-VAN SPAENDONCK (2000): The prevalence of antibodies to hepatitis A virus and its determinants in the Netherlands: a population-based survey. *Epidemiol. Infect.* 124, 459–466.
- TIEN, N.T., H.T. CLAYSON, H.B. KHIEM, P.K. SAC, A.L. CORWIN, K.S. MYINT, D.W. VAUGHN (1997): Detection of immunoglobulin G to the hepatitis E virus among several animal species in Vietnam. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 211.
- TSAREV, S.A., M.P. SHRESTHA, J. HE, R.M. SCOTT, D.W. VAUNG, E.T. CLAYSON, S. GIGLIOTTI, C.F. LONGER, B.L. INNIS (1998): Naturally acquired hepatitis E virus (HEV) infection in Nepalese rodents. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59, 242.
- USHIJIMA, H. (2002): Molecular epidemiology of Norwalkvirus. *Nippon Rinsho.* 60, 1143–1147.
- UTAGAWA, E.T., S. NISHIZAWA, S. SEKINE, Y. HAYASHI, Y. ISHIHARA, I. OISHI, A. IWASAKI, I. YAMASHITA, K. MIYAMURA, S. YAMAZAKI (1994): Astrovirus as a cause of gastroenteritis in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 32, 1841–5.
- VASICKOVA, P., I. PSIKAL, P. KRALIK, F. WIDEN, Z. HUBALEK, I. PAVLIK (2009): Hepatitis E virus: a review. *Vet. Med-Czech.* 52, 365–384.
- VASICKOVA, P., L. DVORSKA, A. LORENCOVA, I. PAVLIK (2005): Viruses as a cause of foodborne diseases: a review of the literature. *Vet. Med.Czech.* 50, 89–104.
- VILIBIĆ-ČAVLEK T., J. KUČINAR, S. LJUBIN-STERNAK, B. KOLARIĆ (2011): Seroepidemiology of Hepatitis A in the Croatian Population. *Hepat. Mon.* 11, 997–999.
- VITRAL, C.L., M.A. PITO, L.L. LEWIS-XIMENEZ, Y.E. KHUDYAKOV, D.R. DOS SANTOS, A.M.C. GASPAS (2005): Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the South-east of Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 100, 117–122.
- VOTAVA, M., L. CERHOHORSKA, M. HEROLDOVA, V. HOLA, L. MEJZLIKOVA, P. ONDROVCIK, F. RUZICKA, M. DVORACKOVA, V. WOZNICOVA, O. ZAHRADNICEK (2003): Special Medical Microbiology. Neptun. Brno.
- WALTER, J.E., D.K. MITCHELL (2000): Role of astroviruses in childhood diarrhea. *Curr. Opin. Pediatr.* 12, 275–279.
- WASLEY, A., A. FIORE, B. P. BELL (2006): Hepatitis A in the Era of Vaccination. *Epidemiol. Rev.* 28, 101–111.
- YAZAKI, Y., H. MIZUO, M. TAKAHASHI, T. NISHIZAWA, N. SASAKI, Y. GOTANDA, H. OKAMOTO (2003): Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be foodborne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J. Gen. Virol.* 84, 2351–2357.