

Utjecaj klimatskih elemenata na pojavnost leptospiroze u Brodsko-posavskoj županiji

Božana MIKLAUŠIĆ¹⁾, dr. med., spec. infektologije
Nenad PANDAK^{1,2)}, prim. dr. sc., dr. med. spec. infektologije
Ivica ČABRAJA¹⁾, dr. med., spec. infektologije
Marijan ŠIŠKO¹⁾, dr. med., spec. infektologije

¹⁾Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska

²⁾Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

Ključne riječi

leptospiroza
oborine
poplava

Key words

leptospirosis
rainfall
floods

Primljeno: 2015–06–25

Received: 2015–06–25

Prihvaćeno: 2015–09–15

Accepted: 2015–09–15

Znanstveni rad

Leptospiroza je jedna od globalno najraširenijih zoonoza uzrokovana spirohetom *Leptospira* spp. Hrvatska je na 13. mjestu u svijetu, ali i na 1. mjestu u Europi po prijavljenom broju oboljelih sa 17,3 bolesnika na 1 000 000 stanovnika. Brodsko-posavska županija (BP županija) je prema svom geografskom položaju i prirodnom okruženju svrstana u endemsko područje za leptospirozu.

Cilj. Ispitati utjecaj količine oborina, vlažnosti zraka i temperature zraka na pojavnost leptospiroze.

Materijali i metode. Prema podacima Državnog hidrometeorološkog zavoda, analizirane su količine oborina, vlažnost i temperature zraka u razdoblju od 2010. do 2015. godine, prema tromjesečnim razdobljima tj. godišnjim dobima. Također smo analizirali i broj oboljelih od leptospiroze na području BP županije, koji su liječeni u istom vremenskom razdoblju na Odjelu za infektivne bolesti u Slavanskom Brodu.

Rezultati. U razdoblju od 2010. do 2015. godine hospitalizirano je 58 bolesnika zbog suspektne leptospiroze. Od ukupno 58 bolesnika, u 39 bolesnika (67%), serološki je potvrđen porast protutijela u značajnom titru za endemska područja ($\geq 1:500$). Oboljeli su bili najčešće muškog spola (86%). Bolesnici su češće živjeli u ruralnim područjima ili predgrađu (72%). Najčešće su oboljevali ljudi u skupini srednje životne dobi od 31 do 65 godine (59%) u odnosu na bolesnike koji su bili mlađi od 30 godina (13%) i stariji od 65 godina (11%). Najmlađi bolesnik je imao 16 godina, a najstariji 78 godina. Bolest je bila vrlo teška kod 31 bolesnika (53%), a umrla su 2 bolesnika (3%). Najveća količina oborina je bila 2010. godine (974,5 mm), u proljeće tj. u razdoblju od 4. – 6. mjeseca. U 2014. godini ukupna je količina oborina bila veća od godišnjeg prosjeka (962,9 mm), što je uzrokovalo veliku poplavu. Iste godine, nakon poplave u proljeće, veća količina oborina od godišnjeg prosjeka bila je u ljeto tj. u razdoblju od 7. – 9. mjeseca, kada se bilježi najveći broj oboljelih od leptospiroze.

Zaključak. Količina oborina utječe na veću pojavnost leptospiroze u ljudi, ali samo ukoliko više padalina ima tijekom ljetne sezone. Poplava i povećana količina oborina tijekom ljeta mogu dovesti do epidemije leptospiroze. Nije dokazan utjecaj srednje temperature zraka i vlažnosti zraka na pojavnost leptospiroze kod ljudi.

The effects of climate elements on the incidence of leptospirosis in Brod – Posavina County

Scientific paper

Leptospirosis is one of the world's most widespread zoonosis caused by the spirochete *Leptospira* spp. Croatia is 13th in the world but also the first in Europe with 17.3 registered patients among 1 000 000 inhabitants. Brod – Posavina County (BP County) according to its geographical position and natural environment is classified as an endemic area for leptospirosis.

Aim. To examine the impact of rainfall, humidity and air temperature on the incidence of leptospirosis.

Methods. Data from the state Meteorological and Hydrological Service about rainfall, humidity and air temperature during the period from 2010 to 2015 were analyzed according to the quarterly season periods. The number of patients with leptospirosis who were treated in the same period at the General Hospital, Department for Infectious Diseases in Slavonski Brod were also analyzed.

Results. In the period from 2010 to 2015, 58 patients were hospitalized because of suspected leptospirosis. From the total of 58 patients, in 39 patients (67%) serological tests confirmed a significant increase in antibody titer in endemic ar-

eas ($\geq 1: 500$). Patients were mostly male (86 %) and were more likely to live in rural areas or the suburbia (72 %) than in urban environment. The most common were the patients with mean age of 31–65 years (59 %) compared to patients who were younger than 30 years (13 %) and over 65 (11 %). The youngest patient was 16 and the oldest was 78. The disease was very severe in 31 patients (53 %), and 2 patients (3 %) died. The highest amount of rainfall was recorded in 2010 (974.5 mm), during spring time period from April to June. In 2014, the total amount of rainfall was higher than the annual average (962.9 mm),

Uvod

Leptospiroza je jedna od globalno najraširenijih zoonoza uzrokovana patogenim spiralnim bakterijama iz roda *Leptospira* spp. [1]. *L. interrogans* predstavnik je svih patogenih leptospira, a podijeljena je na osnovi antigen-skih svojstava u dvadesetak seroloških grupa koje imaju desetak i više serovarova [2]. Ljudi se mogu zaraziti izravnim kontaktom s inficiranim urinom ili tkivom (najčešće mišolikih glodavaca, svinja, pasa i divljih životinja) ili neizravno, kontaktom s inficiranom vodom, tlom, hranom i predmetima ili kupanjem u stajaćim vodama. Postoje znanstvena istraživanja u kojima se utvrdilo kako postoji mogućnost prijenosa infekcije intrauterino, zaraženim majčinim mlijekom, bliskim kontaktom s urinom inficirane osobe, te spolnim odnosom s oboljelom osobom; međutim takav prijenos je izuzetno rijedak [3, 4].

Uobičajeno ulazno mjesto infekcije je oštećena koža, ranice ili izložene sluznice (oči, nos, usta). Inkubacija je u rasponu 2 do 30 dana do pojave prvih simptoma bolesti [4]. Infekcija kod ljudi je uglavnom blažeg tijeka ("poput gripe") i često ostaje neprepoznata i nedijagnosticirana. Oko 5 – 7 % ljudi ima teži oblik bolesti sa smrtnim ishodom [5, 6].

Od leptospiroze češće obolijevaju ljudi koji su profesionalno izloženi kontaktima s bolesnim životinjama (npr. veterinari, ribolovci, lovci, mesari, stočari, šumski radnici), a sve češće je prisutna i u urbanoj populaciji – u športaša, rekreativaca, vojnika i putnika na međunarodnim destinacijama [7].

Pojava leptospiroze je usko povezana s čimbenicima okoliša. *Leptospira*, izvan organizma domaćina, može preživjeti tjednima u vodi, naročito stajaćicama, jer joj za preživljavanje pogoduje toplo vrijeme i česte kiše, što je jedan od razloga učestale pojave bolesti u ljeto i jesen [1, 8]. U posljednje vrijeme je sve više istraživanja u kojima se dokazuje povezanost veće količine oborina i poplave s povećanim brojem oboljelih od leptospiroze [3, 8].

Poznato je od ranije kako su endemska područja za leptospirozu u Hrvatskoj u dolinama rijeka Save i Drave, u središnjoj i sjeverozapadnoj Hrvatskoj te u dolini Neretve [9, 10]. Brodsko-posavska županija (BP županija) je pre-

ma svom geografskom položaju i prirodnom okruženju svrstana u endemsko područje za leptospirozu u Hrvatskoj.

ma svom geografskom položaju i prirodnom okruženju svrstana u endemsko područje za leptospirozu u Hrvatskoj.

ma svom geografskom položaju i prirodnom okruženju svrstana u endemsko područje za leptospirozu u Hrvatskoj.

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je dokazati utjecaj količine oborina, vlažnosti zraka i temperature zraka na veću pojavnost leptospiroze u endemskom području Hrvatske, gdje se očekuje povećan broj oboljelih u odnosu na druge regije.

Materijali i metode

Prema podacima Državnog hidrometeorološkog zavoda, analizirane su količine oborina, vlažnost i temperature zraka u razdoblju od 2010. do 2015. godine, prema tromjesečnim razdobljima tj. godišnjim dobima. Također smo analizirali podatke hospitaliziranih bolesnika na području BP županije, koji su liječeni u istom vremenskom razdoblju zbog suspektne leptospiroze na Odjelu za infektivne bolesti u Slavanskom Brodu.

Uključni kriteriji za analizu podataka oboljelih od leptospiroze su bili:

- 1.) febrilni najmanje 5 dana s glavoboljom, mijalgijom i prostracijom uz barem jedan od navedenih simptoma: injekcija konjunktiva, podražaj meningealnih ovojnica, anurija ili oligurija uz proteinuriju ili hematuriju, povraćanje, osip, poremećaj ritma srca ili zatajenje srca;
- 2.) epidemiološki podaci o nedavnom kontaktu s mišolikim glodavcima, boravku u prirodi ili plivanju u stajaćim vodama;
- 3.) početak bolesti u razdoblju ili nakon razdoblja povećane količine oborina.

Za dokaz leptospiroze koristili smo više testova: serološka pretraga mikroskopske aglutinacije (MAT), PCR i imunokromatografski "brzi test" na *Leptospire* (SD BIOLINE *Leptospira Interrogans* IgM Rapid Test). Obzirom da se leptospiroza u BP županiji javlja endemski, prema napatku Svjetske zdravstvene organizacije – WHO, za značajno povišen titar protutijela određena je granična vrijednost od $\geq 1: 500$. Pozitivnim su se smatrali samo oni s najmanje četverostrukim porastom titra protutijela i/ili oni

kojima je prva serologija bila negativna za sve serovare, a u drugoj – kontrolnoj serologiji su imali značajno povišen titar protutijela za endemsko područje ($\geq 1: 500$).

Bolesnici s ozbiljnom i teškom bolesti su definirani prema dostupnoj literaturi [11] kao svi oni koji su akutno febrilni i imaju kliničke simptome leptospiroze s 2 ili više kriterija: žutica (bilirubin $> 51,3 \mu\text{mol/L}$), oligurija (diureza $< 400 \text{ mL/dan}$, kreatinin $> 133 \mu\text{mol/L}$ ili ureja $> 25,5 \text{ mmol/L}$) ili zatajenje organa (ARDS, pulmonalna hemoragija, akutna insuficijencija ili zatajenje bubrega, akutna lezija jetre, melena ili hematemeza ili multiorgansko zatajenje).

Rezultati

U razdoblju od 2010. do 2015. godine na Odjelu za infektivne bolesti u BP županiji hospitalizirano je 58 bolesnika koji su liječeni zbog suspektno leptospiroze (Tablica 1). Oboljeli su bili najčešće muškog spola (86 %). Bolesnici su češće živjeli u ruralnim područjima ili predgrađu (72 %). Najčešće su oboljevali ljudi u skupini srednje ži-

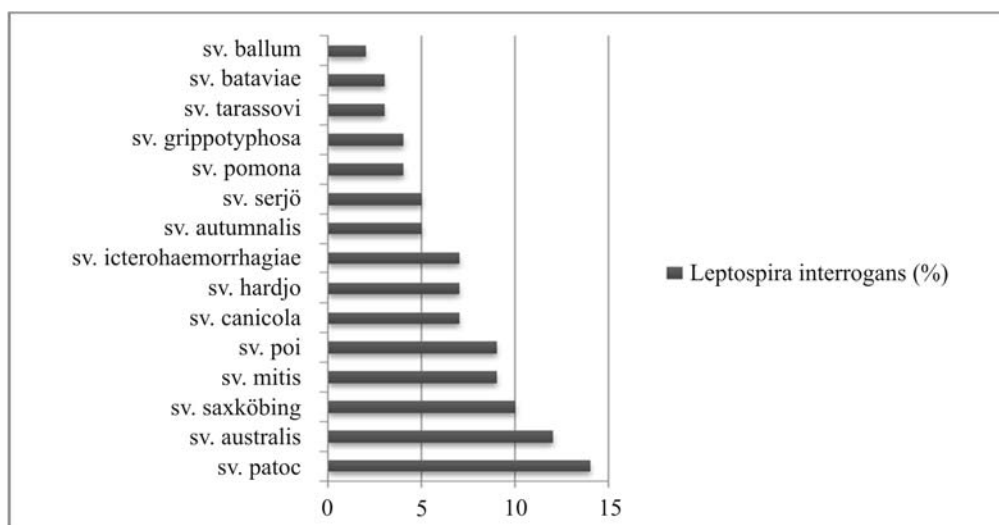
votne dobi od 31 do 65 godine (59 %) u odnosu na bolesnike koji su bili mlađi od 30 godina (13 %) i stariji od 65 godina (11 %). Najmlađi bolesnik imao je 16 godina, a najstariji 78 godina. Bolest je bila vrlo teška kod 31 bolesnika (53 %): 7 bolesnika imalo je multiorgansko zatajenje, 10 bolesnika pneumonitis, 4 bolesnika hepatorenalni sindrom, 5 bolesnika imalo je hiperbilirubinemiju s 2 akalkulozna kolecistitisa, 1 bolesnik je imao trombocitopeniju i leziju jetre s hiperbilirubinemijom i pneumonitisom, a 1 bolesnik je imao aritmiju srca i akutni koronarni sindrom. Umrlo su 2 bolesnika (3 %) zbog multiorganskog zatajenja.

Za dijagnozu bolesti koristili smo PCR kod 2 bolesnika i u oba slučaja nalazi su bili negativni. Preliminarni – imunokromatografski "brzi" test na *Leptospira interrogans* (SD BIOLINE *Leptospira interrogans* IgM test) korišten je kod 18 bolesnika i svi su bili negativni. Mikroskopski aglutinacijski test (MAT) se korišten je u svih 58 analiziranih bolesnika, a u 39 (67 %) bolesnika serološki je potvrđen porast protutijela. Najčešće zastupljeni serovari su bili: sv. patoc (13 %), sv. australis (12 %), sv. saxköbing (10 %), sv. mitis (9 %) i sv. poi (9 %) (Slika 1).

Tablica 1. Analiza podataka oboljelih od leptospiroze u Brodsko-posavskoj županiji u razdoblju od 2010. – 2015. god.

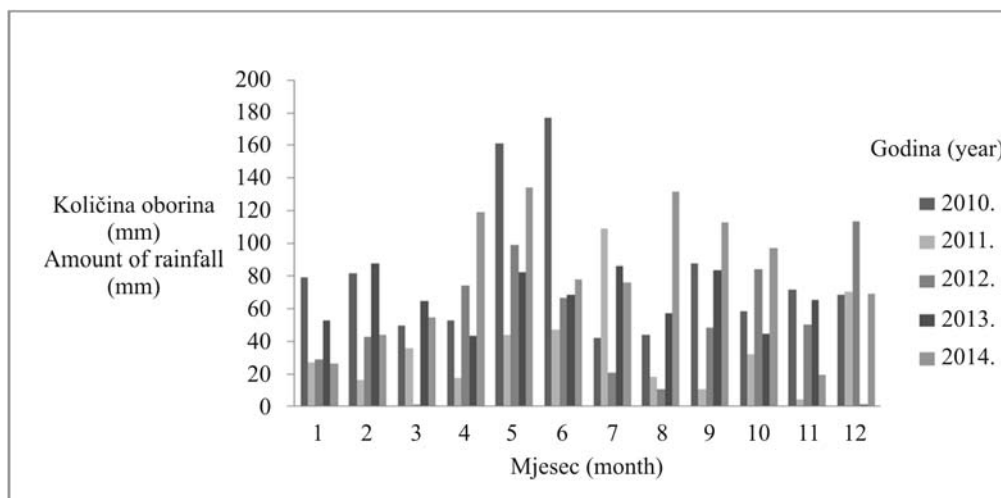
Table 1. Data analysis of patients with leptospirosis in Brod – Posavina County in the period 2010 – 2015

Godina / Year	Ukupni br. bolesnika / Total number of patients	Dokazane leptospiroze / Proven leptospirosis	Spol / Gender		Dob (godina) / Age (years)			Mjesto življenja / Residence	
			Muško / Male	Žensko / Female	≤ 30	31 – 65	≥ 65	Selo / Rural	Grad / Urban
2010.	8	6	7	1	2	5	1	5	3
2011.	9	6	9	0	3	3	3	5	4
2012.	8	4	7	1	3	3	2	6	2
2013.	6	3	4	2	0	4	2	5	1
2014.	27	20	23	4	5	19	3	21	6

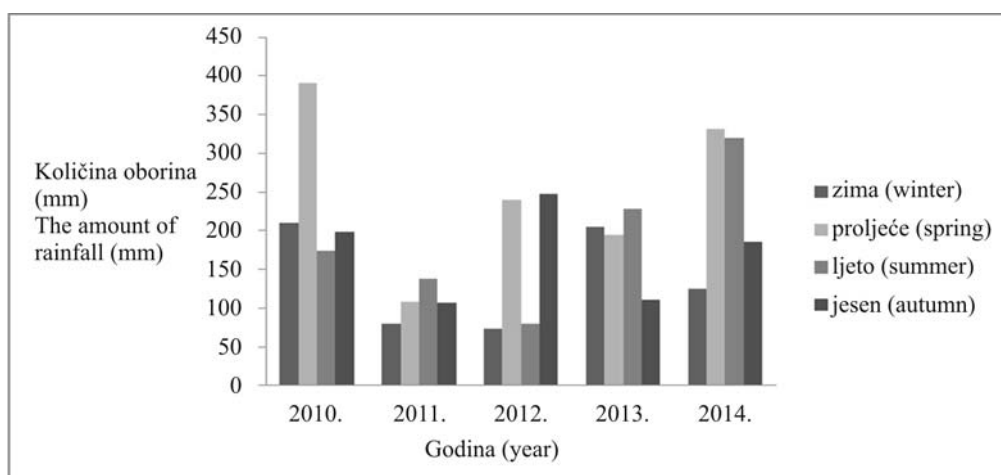


Slika 1. Učestalost serovara leptospiroze u Brodsko-posavskoj županiji u razdoblju 2010. – 2015. god.

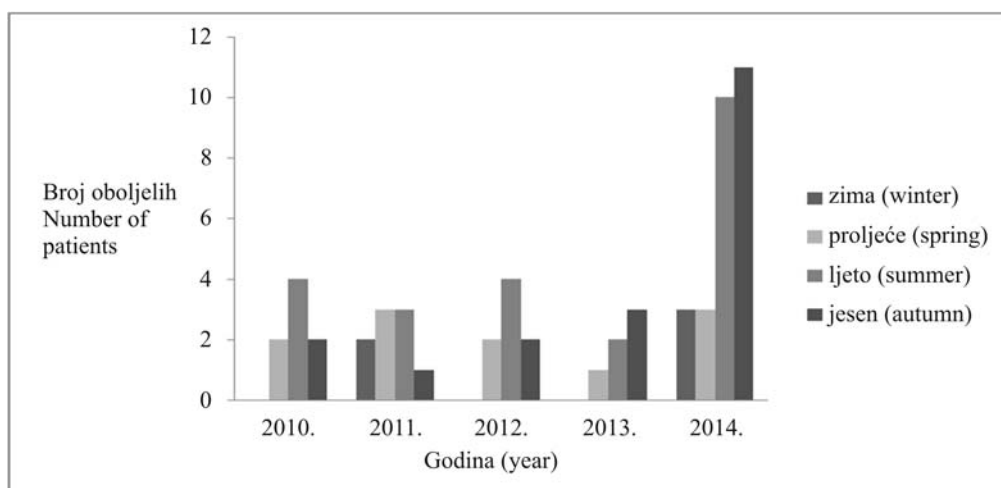
Figure 1. The incidence of leptospirosis serovars in the Brod – Posavina County in the period 2010 – 2015



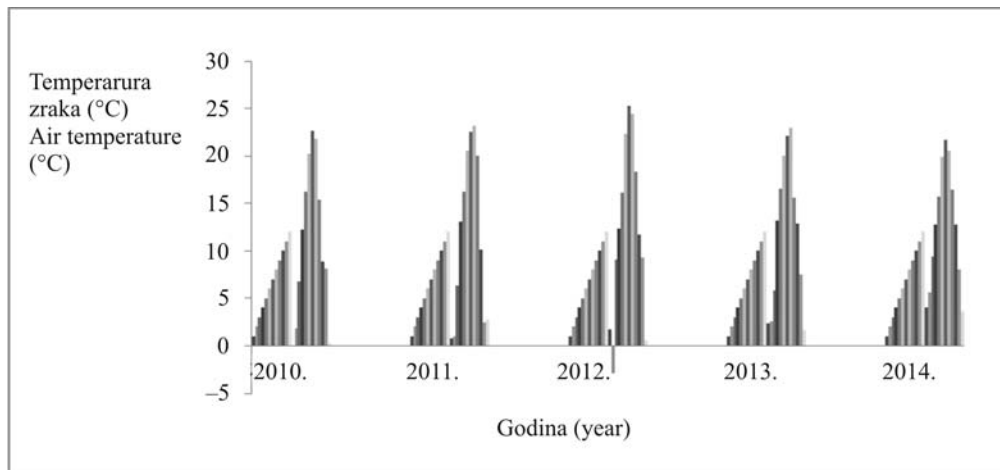
Slika 2. Mjesečna količina oborina u Brodsko-posavskoj županiji u razdoblju od 2010. – 2015. god.
Figure 2. Monthly quantity of rainfall in the Brod – Posavina County for the period 2010 – 2015



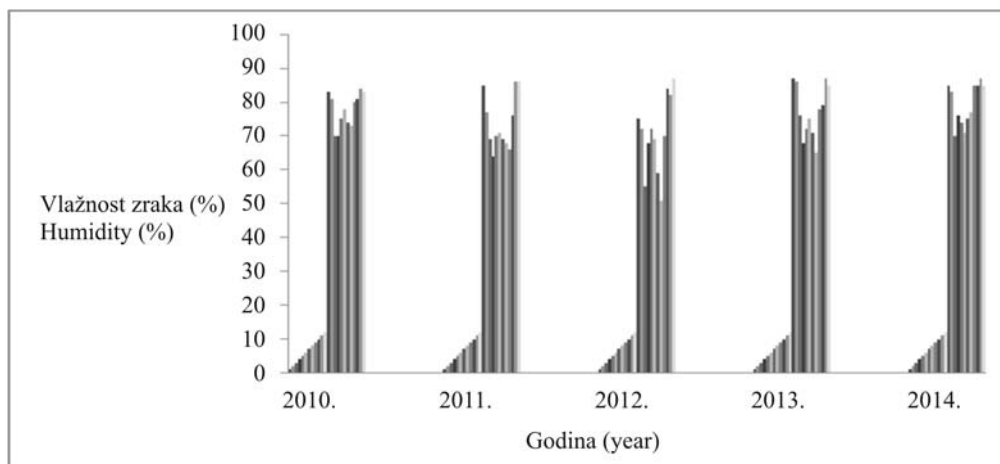
Slika 3. Količina oborina prema godišnjim dobima u Brodsko-posavskoj županiji u razdoblju od 2010. – 2015. god.
Figure 3. The amount of rainfall according to the seasons in the period 2010 – 2015



Slika 4. Broj oboljelih prema godišnjim dobima u Brodsko-posavskoj županiji u razdoblju od 2010. – 2015. god.
Figure 4. Number of patients according to the seasons in the period 2010 – 2015



Slika 5. Srednja temperatura zraka na području Brodsko-posavske županije u razdoblju od 2010. – 2015. god.
Figure 5. The average air temperature in the area of Brod – Posavina County in the period 2010 – 2015



Slika 6. Vlažnost zraka u Brodsko-posavskoj županiji u razdoblju 2010. – 2015. god.
Figure 6. The humidity in the Brod – Posavina County in the period 2010 – 2015

Prema podacima Državnog hidrometeorološkog zavoda u razdoblju od 2010. do 2015. godine analizirana je ukupna količina oborina, stupanj vlažnosti i temperatura zraka na području BP županije (Slika 2), potom i u tromjesečnim razdobljima prema godišnjim dobima (Slika 3). Najveća količina oborina bila je 2010. godine (974,5 mm). Najviše oborina bilo je u proljeće (391,2 mm) tj. u razdoblju od 4. – 6. mjeseca. Iste godine zabilježen je diskretan porast broja oboljelih u odnosu na druge analizirane godine kada je količina oborina bila manja. Najveći broj oboljelih u 2010. godini je zabilježen u proljeće, nakon razdoblja povećane količine oborina. U 2014. godini ukupna je količina oborina bila veća od uobičajenog godišnjeg prosjeka za regiju (oko 962,9 mm), a najviše oborina bilo je također u proljeće (331,4 mm), ali u kratkom vremenskom periodu što je ujedno bio i uzrok velike poplave. Iste godine, nakon poplave u proljeće, veća količina

oborina od godišnjeg prosjeka bila je u ljeto (320,2 mm) tj. u razdoblju od 7. – 9. mjeseca, kada se bilježi najveći broj oboljelih od leptospiroze (Slika 4).

Srednja temperatura zraka i vlažnost zraka nisu pokazale nikakav utjecaj na povećani broj oboljelih od leptospiroze (Slika 5, Slika 6).

Rasprava

Incidencija leptospiroze je u globalnom porastu [12, 13]. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodnog udruženja za leptospirozu (The *International Leptospirosis Society* – ILS), procjenjuje se kako godišnje oboli oko 350 000 do 500 000 ljudi [13]. Hrvatska je na 13. mjestu u svijetu i 1. u Europi s prijavljenim brojem oboljelih od 17,3/1 000 000 stanovnika [14]. U Hrvat-

skoj se leptospiroza multidisciplinarno istražuje više od 60 godina i utvrđeno je kako su glavni izvor infekcije mišoliki glodavci, a u manjoj mjeri domaće i divlje životinje [15]. Brojnost mišolikih glodavaca izravno utječe na razinu kontaminiranosti okoliša što povećava rizik od oboljenja ljudi i životinja od leptospiroze [16]. Godine u kojima je populacija mišolikih glodavaca najbrojnija nazivaju se "mišje godine" i tada se bilježi povećana učestalost leptospiroze u ljudi i životinja u Hrvatskoj [17]. Učestalost leptospiroze kod ljudi je usko povezana s kišnim razdobljima jer se povećava učestalost izravnih i neizravnih kontakata s inficiranim životinjama i mišolikim glodavcima koji bježe iz svojih prirodnih staništa [18]. Ljeti je veća vjerojatnost infekcije zbog učestalog boravka ljudi u prirodi (kupanje u inficiranim vodama stajaćicama, sportske aktivnosti na vodi), ali i zbog posljedica ubrzane urbanizacije u smislu promjene okoliša ubrzanom izgradnjom gradskih naselja i prisilne promjene toka rijeka koje tijekom kišnih razdoblja mogu biti uzrok poplave. Prema podacima iz literature kao i u našem istraživanju, broj oboljelih raste mjesec dana nakon kišne sezone [19].

Klinička slika leptospiroze je u početku bolesti slična bilo kojem akutnom febrilnom stanju (poput gripe) i vjerojatno se većina slučajeva ne dijagnosticira i ne prijavljuje, a zbog kasne serologije se naknadno potvrđuje. U razdoblju od 2010. do 2015. godine na Odjelu za infektivne bolesti u BP županiji je hospitalizirano 58 bolesnika. Većina hospitaliziranih bolesnika (53 %) su imali teži oblik bolesti, a pretpostavlja se kako je broj oboljelih u navedenom periodu bio značajno veći, ali zbog blažeg oblika bolesti, bolesnici nisu bili hospitalizirani niti dijagnosticirani. Oboljeli su bili najčešće muškog spola (86 %) i češće su živjeli u ruralnim područjima ili predgrađu (72 %) kao i u svim dosadašnjim podacima iz literature. Većina oboljelih se bavila poljoprivredom i uzgojem životinja (70 %). Najčešće su oboljevali ljudi u skupini srednje životne dobi od 31 do 65 godine (59 %) što je bilo i očekivano jer se radi o dobi koja je radno najaktivnija [20]. Prema podacima iz literature, umire oko 5–7 % oboljelih [5, 6]. U našem istraživanju je umrlo 2 ljudi (3 %) zbog multiorganskog zatajenja.

Uvriježeno je mišljenje kako neki serovari uzrokuju teži oblik bolesti (Weilova bolest se povezuje sa serovarem sv. icterohaemorrhagiae). Međutim, ne postoji prezentacija bolesti specifična za neki serovar, a ozbiljnost i težina bolesti najviše ovise o obilježjima bolesnika (dob, kronične bolesti od ranije) i infektivnoj dozi leptospira kojoj je bolesnik izložen [20]. Svakako je potrebno dijagnostički dokazati i potvrditi bolest zbog javnozdravstvenih i epidemioloških razloga jer dokazivanjem serovara u povišenom titru možemo utvrditi potencijalni rezervoar infekcije, njegovu lokaciju i na taj način možemo kontrolirati moguću epidemiju. U našem istraživanju na području BP županije su najčešće zastupljeni serovari sv. patoc (13 %), sv. australis (12 %) i sv. saxköbing (10 %). Usporedbom

naših rezultata s ranijim podacima u razdoblju od 1995. do 2005. godine na području BP županije, uočava se promjena u učestalosti i zastupljenosti serovara [21]. U navedenom razdoblju najčešće zastupljeni serovari kod ljudi i mišolikih glodavaca su bili sv. australis (20 %), sv. pomona (15 %) i sv. saxköbing (10 %). Svakako bi bilo zanimljivo usporediti rezultate našeg istraživanja sa serovarima inficiranih domaćih životinja ili mišolikih glodavaca na području BP županije kako bi bolje razumjeli promjenu u zastupljenosti serovara kod inficiranih rezervoara.

Za dokaz leptospiroze koriste se razni testovi. U našem istraživanju smo koristili 3 testa: preliminarni imunokromatografski "brzi test" kod 18 bolesnika, PCR kod 2 bolesnika i serološku pretragu mikroskopske aglutinacije (MAT) kod svih 58 bolesnika. Imunokromatografski test smo koristili kod 18 bolesnika i svi nalazi su bili negativni. Unatoč dobivenim negativnim rezultatima, iste uzorke smo analizirali i serološkom metodom (MAT), a 16/18 uzoraka je bilo pozitivno, odnosno imali su značajno povišen titar protutijela za endemsko područje što ukazuje kako je upotrijebljeni "brzi test" niske osjetljivosti i specifičnosti. Napominje se kako su uzorci za preliminarni "brzi test" i MAT uzeti istovremeno. Serološka metoda mikroskopske aglutinacije (MAT) je korištena kod svih 58 bolesnika, a u 39 (67 %) bolesnika serološki je potvrđen porast protutijela u značajnom titru za endemska područja ($\geq 1:500$).

Postoje brojna istraživanja u svijetu u kojima se povezuje povećana količina oborina s povećanim brojem oboljelih od leptospiroze [3, 7, 8]. BP županija je prema svom geografskom položaju nizinsko područje Hrvatske pa se veća količina oborina duže vremena zadržava na površini zemlje i na taj način povećava se vjerojatnost zaraze. Poplava je, prema svim istraživanjima, najčešći uzrok povećanog broja oboljelih. U našoj studiji je najveći broj oboljelih bio 2014. godine nakon veće količine oborina koja je u kratkom vremenskom razdoblju uzrokovala veliku poplavu. Najveća ukupna količina oborina u području BP županije u analiziranom petogodišnjem razdoblju je bila 2010. godine, međutim iste godine nije bilo poplave i broj oboljelih je bio u skladu s godišnjem prosjekom oboljelih za regiju.

U našem istraživanju se tijekom cijele godine pojavljuju oboljeli od leptospiroze, ali u većem broju u ljeto i jesen, nakon povećane količine oborina. Ova studija ukazuje da je prosječna mjesečna količina oborina može ukazivati na mogući porast broja oboljelih od leptospiroze i na neki način upozoriti i pripremiti zdravstvene radnike na planiranje i poboljšanje dijagnostičkih alata kako bi se na vrijeme dijagnosticirali svi oboljeli i stekao uvid u pravu situaciju o incidenciji bolesti. U skladu s podacima iz literature, srednja temperatura zraka i vlažnost zraka nisu pokazale nikakav utjecaj na povećani broj oboljelih od leptospiroze.

Zaključak

Količina oborina utječe na veću pojavnost leptospiroze u ljudi, ali samo ukoliko se veća količina oborina javi tijekom ljetnjih mjeseci. Poplava i povećana količina oborina tijekom ljeta mogu dovesti do epidemije leptospiroze. Ovim istraživanjem nije dokazan utjecaj srednje temperature i vlažnosti zraka na pojavnost leptospiroze kod ljudi. Leptospiroza je zoonoza od velikog društvenog i gospodarskog i multidisciplinarnog značenja. Potrebno je daljnje istraživanje ove bolesti u BP županiji koja je prema svom geografskom položaju ujedno i endemska.

Literatura

- [1] Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, i sur. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 757–71.
- [2] Jason S. Lehmann, Michael A. Matthias, Joseph M. Vinez, Derrick E. Fouts. *Leptospiral Pathogenomics*. *Pathogens* 2014; 3: 280–308.
- [3] Gaynor K, Katz AR, Park SY. Leptospirosis on Oahu: an outbreak associated with flooding of a university campus. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 882–5.
- [4] World Health Organization. *Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control* 2003; 6–21.
- [5] Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard COR, Callender J. Leptospirosis in Barbados: a clinical study. *West Indian Med J* 1990; (38)39: 27–34.
- [6] Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1834–41.
- [7] Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA i sur. Leptospirosis Working Group. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1593–9.
- [8] J Wang YL, Qin JH, Zhang CC, Guo XK, Jiang XG, He P. An outbreak of leptospirosis in Lezhi County, China in 2010 may possibly be linked to rainfall. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 56–9.
- [9] Borčić B, Kovačić H, Šebek Z, Aleraj B, Tvrtković N. Small terrestrial mammals as reservoir of leptospires in the Sava valley (Croatia). *Folia Parasitol* 1982; 29: 177–82.
- [10] Borčić B, Kovačić H, Šebek Z, Aleraj B, Tvrtković N. Small terrestrial mammals as reservoir of leptospires in the Drava valley (Croatia). *Vet arhiv* 1983; 53: 41–9.
- [11] Kalugalage T, Rodrigo C, Vithanage T, Somaratne P, De Silva HJ, Handunnetti S, Rajapakse S. Low serum total nitrite and nitrate levels in severe leptospirosis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 206.
- [12] Smith JK, Young MM, Wilson KL, Craig SB. Leptospirosis following a major flood in Central Queensland, Australia. *Epidemiol Infect* 2012; 25: 1–6.
- [13] Ahmed A, Grobusch MP, Klatser PR, Hartskeerl RA. Molecular approaches in the detection and characterization of *Leptospira*. *J Bacteriol Parasitol* 2012; 3: 133.
- [14] Papas G, Papadimitriou P, Sizopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 351–7.
- [15] Habuš J, Cvetnić Ž, Milas Z, Štrifof Z, Balen-Topić M i sur. Seroepidemiološko i seroepizootiološko istraživanje leptospiroze u Hrvatskoj tijekom 2007. *Infektol Glasn* 2008; 28: 4, 183–8.
- [16] Theuerkauf J, Perez J, Taugamo A, Niutoua I, Labrousse D, Gula R, Bogdanowicz W, Jourdan H, Goarant C. Leptospirosis risk increases with changes in species composition of rat populations. *Naturwissenschaften* 2013; 100: 385–8.
- [17] Margaletic J, Bozic M, Grubescic M, Glavas M, Bäumlner W. Distribution and abundance of small rodents in Croatian forests. *J Pest Sci* 2005; 78: 99–103.
- [18] Guimarães RM, Cruz OG, Parreira VG, Mazoto ML, Vieira JD, Asmus CI. Temporal analysis of the relationship between leptospirosis and the occurrence of flooding due to rainfall in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2007–2012. *Cien Saude Colet* 2014; 19: 3683–92.
- [19] Wang YL, Qin JH, Zhang CC, Guo XK, Jiang XG, He P. An outbreak of leptospirosis in Lezhi County, China in 2010 may possibly be linked to rainfall. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 56–9.
- [20] Haake David A, Levett Paul N. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 387: 67–97.
- [21] Cvitković A. Epidemiološke osobitosti oboljelih od leptospiroze i utjecaj količina oborina na broj oboljelih na broskom području od 1995. do 2005. godine. *Acta Med Croatica* 2007; 4: 349–53.