

# Medicinski značaj porodice komaraca (Diptera, Culicidae)

---

Radošević, Marta

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:811233>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**MEDICINSKI ZNAČAJ PORODICE KOMARACA**  
**(Diptera, Culicidae)**

**MEDICAL IMPORTANCE OF THE**  
**MOSQUITO FAMILY**  
**(Diptera, Culicidae)**

Marta Radošević  
Preddiplomski studij biologije  
(Undergraduate Study of Biology)  
Mentor: Doc. dr. sc. Marija Ivković

Zagreb, 2020.

## SADRŽAJ

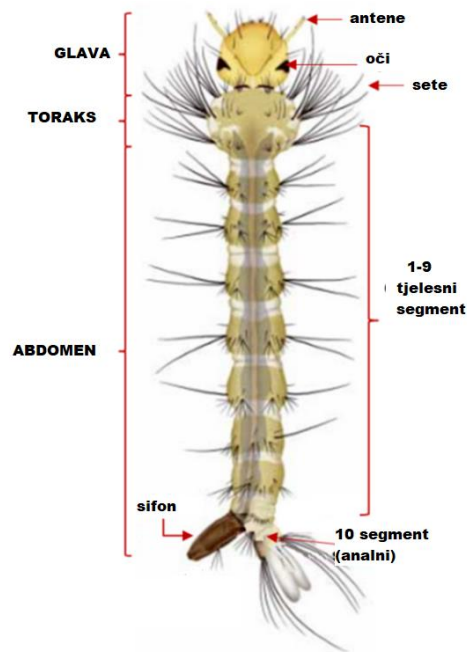
<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. BIOLOGIJA KOMARACA</b> .....	2
<b>3. BOLESTI PRENOŠENE KOMARCIMA (por. Culicidae)</b> .....	6
<b>3.1. MALARIJA</b> .....	8
<b>3.2. FILARIJAZA</b> .....	12
<b>3.3. BOLESTI UZROKOVANE ALFAVIRUSIMA</b> .....	15
<b>3.4. BOLESTI UZROKOVANE FLAVIVIRUSIMA</b> .....	20
<b>3.5. BOLESTI UZROKOVANE VIRUSIMA IZ PORODICE BUNYAVIRIDAE</b> .....	27
<b>4. MJERE KONTROLE I LIJEČENJA BOLESTI</b> .....	31
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	37
<b>6. LITERATURA</b> .....	38
<b>7. SAŽETAK</b> .....	42
<b>8. SUMMARY</b> .....	42

## 1. UVOD

Sistematski gledano, porodica komaraca (Culicidae) pripada redu dvokrilaca (Diptera), razredu kukaca (Insecta), koljenu člankonožaca (Arthropoda) i carstvu životinja (Animalia). Komarci (Culicidae) prema klasifikaciji koju je postavio Stone i sur. (1959) se dijele na 3 potporodice, a to su: Anophelinae, Toxorhynchitinae i Culicinae. Potporodica Culicinae podijeljena je na plemena: Culicini i Sabethini (Harbach, 2007). Uporabom modernijih pristupa determinaciji ova klasifikacija doživljavala je promjene većinom na razinama rodova i vrsta. Unutar navedene tri potporodice nalazi se oko 3500 priznatih vrsta podijeljenih u 145 podrodova te 44 roda (Harbach, 2007). Komarci (Culicidae) bili su prvi pripadnici koljena Arthropoda (člankonošci) kod kojih je uočeno da se ponašaju kao među domadar poznatim uzročnicima raznih bolesti kralježnjaka. Do ove spoznaje došlo se davne 1878. godine (Foster i Walker, 2019). Od tada pa do danas velik je broj provedenih istraživanja i knjiga posvećen upravo ovoj tematici. Komarci su kozmopolitske vrste te ih pronalazimo rasprostranjene po svim kontinentima i klimatskim zonama osim Antartike. Unatoč mogućnosti razvoja u širokom spektru ekoloških zajednica (npr. tundra, tajga, pustinje), tropske kišne šume ipak prednjače kao područje najvećeg bogatstva vrsta. (Foster i Walker , 2019) Iako je značaj komaraca kao prijenosnika patogena, kojima su konačni domadari razni kralježnjaci, izrazito velik, ovaj seminarski rad bazirat će se isključivo na ljudskim patogenima i vrstama koje doprinose njihovu prijenosu.

## 2. BIOLOGIJA KOMARACA

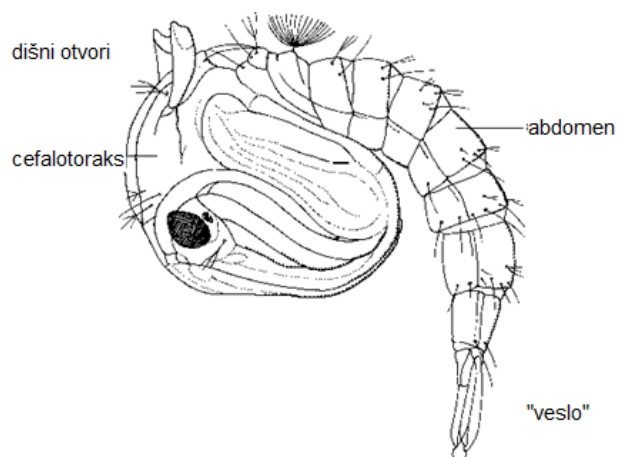
Komarci (Culicidae) su životinje malenih dimenzija karakterističnih izduženih, naizgled krhkih nogu te lako prepoznatljivog izduženog proboscisa i ljuskica koje prekrivaju veći dio tijela. (Harbach, 2007) Komarci u osnovnom dijelu svog životnog ciklusa prolaze kroz 4 faze: jaje, ličinka, kukuljica i odrasla jedinka. Jajašca komaraca većinom su produljenog, ovalnog oblika ponekad sferična ili romboidna. Vanjska membrana naziva se korion i često je strukturirane površine, oblika karakterističnih za pojedine vrste (Foster i Walker, 2019). Ovisno o vrsti komarca prisutni su i različiti načini ovipozicije (lijeganja) jajašaca. Kod vrste roda *Anopheles* karakteristično je da postoje dva prozirna odjeljka ispunjena zrakom koja omogućavaju plutanje jajašaca na površini vode. Neke vrste jajašca ostavljaju pojedinačno npr. vrste iz rodova *Anopheles*, *Aedes*, *Haemagogus*, dok je za druge karakteristično da od jajašaca stvaraju "splavi" npr. vrste iz rodova *Culex*, *Culiseta*, *Mansonia* (Foster i Walker, 2019). Iz jajašaca izlaze ličinke koje nastavljaju svoj život ovisno o vrsti komarca i vrsti vodene površine, pri čemu se ličinke mogu zadržavati ispod površine vode ili na dnu samog vertikalnog stupca, a na površinu izlaze samo po zrak (Foster i Walker, 2019). Ličinke se od ostalih vodenih kukaca razlikuju po: izostanku nogu, karakterističnoj četki oko usnog aparata na glavi i antenama i izrazito „napuhanog“ toraksa (veći i širi nego glava i abdomen), te mogu imati posteriorne analne papile ili par respiratornih otvora (kod porodica Anophelinae) ili izduženi sifo (kod porodice Culicinae) na kraju abdomena (Harbach, 2007).



**Slika 1.** Građa ličinke *Aedes aegypti*

(preuzeto i prilagođeno sa: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/9789264302235-5-en/index.html?itemId=/content/component/9789264302235-5-en> )

Sljedeća faza razvoja je stadij kukuljice karakterističnog oblika zareza, gdje dolazi do spajanja toraksa i glave u strukturu koja se naziva cefalotoraks (Foster i Walker, 2019). Kukuljice su obavijene kutikulom i zadržavaju se pri površini vode i većinom brzo prelaze u sljedeći razvojni stadij. Odrasli komarac izlazi iz stadija kukuljice tako što udahne zrak uslijed čijeg pritiska dolazi do pucanja nastalog cefalotoraksa što omogućuje izlazak odrasle jedinice iz kutikule (Foster i Walker, 2019).

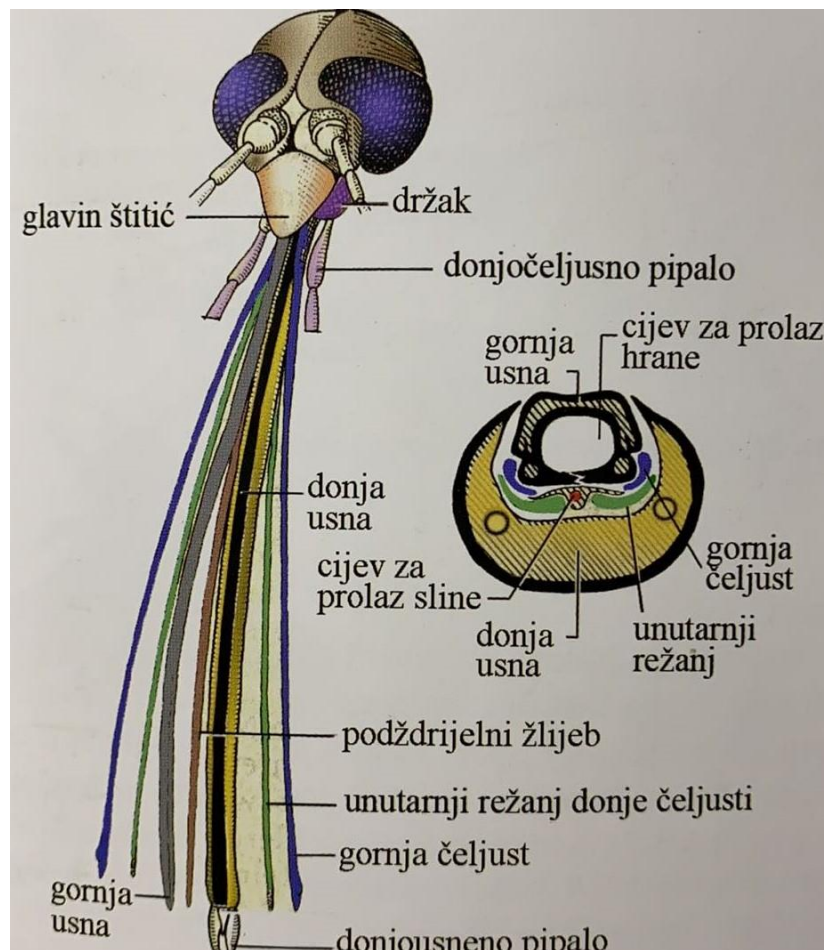


**Slika 2.** Građa kukuljice (preuzeto i prilagođeno sa:

[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-92874-4\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-92874-4_5) )

Glavna karakteristika odrasle jedinke je specijalizirano građeni usni aparat – rilo, koje je izgrađeno od: gornje usne (labrum), gornjih čeljusti (mandibulae), podždrijelnog žlijeba (hypopharynx), donjih čeljusti (maxillae), donje usne (labium) (slika 3) (Habdija i sur. , 2011). Gornja usna i gornje čeljusti zajedno s podždrijelnim žlijebom i donjim čeljustima tvore bodežić (stilet), a cijela struktura obavijena je donjom usnom. Gornje i donje čeljusti probijaju kožu, dok kroz podždrijelni žlijeb prolazi kanal za slinu, a gornja usna se lateralno savija i čini kanal za prolazak tekuće hrane (Foster i Walker, 2019).

Ovakva građa usnog organa omogućuje komarcima hranjenje tekućim supstancama poput cvjetnog soka, ili krvi. Kod mužjaka i kod ženki koje se ne hrane krvlju, gornje (mandibulae) i donje čeljusti (maxillae) su atrofirale i ne služe za prodiranje kroz kožu (Foster i Walker, 2019).



**Slika 3.** Funkcionalna građa organa za bodenje i sisanje (ženka komarca *Culex* sp.)

(Preuzeto iz: Habdija i sur., 2011.)

Prvih 3-5 dana odrasle faze i mužjaci i ženke se prvenstveno hrane otopinama šećera ili nektarom, odnosno sve dok ne postignu spolnu zrelost i mogućnost razmnožavanja. Kod većine vrsta ženki jajašaca su inaktivirana tj. u stadiju mirovanja sve do prvog obroka krvlju (Foster i Walker, 2019). Svakim sljedećim obrokom krvlju razvija se klaster jajašaca i ovakav način razvoja jajašaca zove se gonotrofna usklađenost, budući da su ciklusi razvoja klastera i hranjena krvi usklađeni. Ženke velikog broja vrsta hrane se krvlju životinja, ali neke, koje su inače hematofagne, mogu stvoriti jajašca i bez prethodne konzumacije krvi (Harbach, 2007).

Prilikom potrage za „plijenom“ važnu ulogu ima sensila - osjetni organ čija je uloga primanje vanjskih i unutarnjih podražaja te prijenos istih u obliku živčanih impulsa. Građa je trodijelna, sastavljena od: kutikularne komponente, bipolarnih senzornih neurona i stanica ovojnice (McIver, 1982). Važna stavka u građi komarca koja pomaže prilikom njegovog hranjenja je i segmentiranost abdomena, kao i njegova izuzetna rastezljivost, pri čemu membranozna područja između segmenata omogućavaju povećanje veličine samog abdomena. Prilikom hranjenja, ova područja mogu se znatno raširiti. Ova sposobnost rastezanja omogućuje unos velike količine krvi ili šećerne otopine u jednom "obroku" ili pak produkciju velikog broja jajašaca. (Foster i Walker, 2019).

Toplokrvni kralježnjaci su uobičajeni izvor hrane za većinu vrsta, iako velik broj vrsta također napada i hladnokrvne životinje poput zmija, kornjača, žaba, a mogući su i napadi na druge kukce uključujući cvrčke (Cicadidae), ličinke leptira (Lepidoptera) i bogomoljke (Mantodea). (Harbach, 2007) Prilikom pronalaska pogodnog domaćina primijećeno je da je od svih osjetila najvažniji njuh, na što ukazuju provedeni eksperimenti i istraživanja usmjerena k otkrivanju preferencije domaćina. U navedenim istraživanjima korištene su metode poput: olfaktometara, opservacijske sobe, zamke, poluzatvorene prostorije, eksperimentalne štale (Takken i Verhulst, 2013). Osnovni princip je da se komarac postavi u ograđeno područje i istovremeno izloži mirisima različitih domaćina, prilikom čega se prati njegovo ponašanje i let prema određenom domaćinu. Osim navedenog, pratio se također i odgovor komarca na miris cijelog tijela domaćina i određenih dijelova te se promatralo ponašanje i let (Takken i Verhulst, 2013). Osim izloženosti pojedinačnom domaćinu, u opisanim istraživanjima vršio se i rad na terenu, prilikom kojeg su se sakupljale divlje jedinke kojima se određivao sastav zadnjeg krvnog obroka. Ujedno se pratilo i ponašanje tih jedinki u divljini. Utvrđeno je da kad se komarcima ponudi grupa jedinki iste vrste, pojavljuje se određena sklonost k jednoj individui. Razlog tomu su vjerojatno izrazito male, ali komarcu primjetne razlike u mirisu svakog pojedinca (Takken i Verhulst, 2013).



Važan zaključak do kojeg su došli na temelju eksperimenata je činjenica da je kod antropofilnih vrsta komaraca ova karakteristika genetički fiksirana i dominantna, što ukazuje da je odabir određenog domaćina koevoluirao s patogen-domaćin interakcijama. Ova karika direktno utječe na širenje bolesti poput malarije, ZIKA groznice itd., jer komarci čine glavne vektore u prijenosu ovih patogena (Takken i Verhulst, 2013).

### 3. BOLESTI PRENOŠENE KOMARCIMA (por. Culicidae)

Komarci (Culicidae) većinom služe kao vektori za prijenos virusa, protista i oblića, a u iznimnim slučajevima i bakterija (npr. tularemija („rabbit fever“), antraks). Sami ubodi komaraca također predstavljaju problem. Iako ponekad sami ne prenose patogene, nastala "rana" na koži omogućuje ulaz različitih „vanjskih“ patogena, npr. bakterija, koji mogu izazvati sekundarne infekcije (Foster i Walker, 2019). Imunološka reakcija ljudi na ubode komaraca izazvana je slinom koju komarac ispušta na mjestu uboda tokom hranjenja kako bi spriječio koagulaciju krvi. Najčešće prvi ugriz izaziva vrlo blagu, ili čak nikakvu reakciju. Budući ugrizi, posebice više njih u kratkom vremenu, mogu uzrokovati jače imunološke reakcije (Foster i Walker, 2019). Pronađeno je čak 8 alergena u slini vrste *Aedes aegypti* (Linnaeus in Hasselquist, 1762), i čak 16 u vrste *Aedes albopictus* (Skuse, 1894). Kod većine ljudi ubodi komaraca izazivaju svrab koji je lokaliziran na područje samoga uboda. Prisutne su ujedno i lokalne reakcije, poput oticanja i crvenila, koje se tipično pojavljuju tokom prirodne senzibilizacije i desenzibilizacije kao odgovor na slinu komarca (Peng i sur., 2004). Kod nekih pojedinaca ubodi komarca mogu uzrokovati veće alergijske reakcije, a ponekad su moguće i sistemske alergijske reakcije, uključujući urtikariju, angioedem kože ili mukozne membrane (Peng i sur., 2004). Virusi koji se prenose pomoću vrsta iz koljena člankonožaca (Arthropoda) neformalno se nazivaju arbovirusi. Od navedenih virusa nekolicina koristi komarce kao vektore i značajni su jer uzrokuju bolesti ljudi. Najznačajniji od navedenih virusa se taksonomski, prema genetskim razlikama, svrstavaju u 4 roda unutar 3 različite porodice. (Foster i Walker, 2019). Navedene porodice su: Togaviridae, Flaviviridae i Bunyaviridae. Unutar porodice Togaviridae nalazi se značajan rod *Alphavirus*, dok je za porodicu Flaviviridae značajan rod *Flavivirus*. Unutar porodice Bunyaviridae nalaze se dva značajna roda, a to su: *Orthobunyavirus* i *Phlebovirus* (Foster i Walker, 2019). Navedena podjela prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1.** Tablica geografske rasprostranjenosti odabranih virusa, poznatih uzročnika ljudskih bolesti, prenošenih komarcima (preuzeto i prilagođeno iz: Foster i Walker, 2019)

Porodica (Genus)	Soj virusa i serotipi	Distribucija
<b>Togaviridae</b> ( <i>Alphavirus</i> )	Eastern equine encephalomyelitis (Istočni konjski encefalomijelitis)	Amerika
	Venezuelan equine encephalomyelitis (Venezuelanski konjski encefalomijelitis)	Južna i središnja Amerika, Meksiko, SAD (Florida)
	Western equine encephalomyelitis (Zapadni konjski encefalomijelitis)	Sjeverna Amerika, Meksiko, Južna Amerika (istok)
	Chikungunya	Afrika, Azija, uključujući Filipine, Južna, Središnja i Sjeverna Amerika
	O' nyong nyong	Afrika
	Ross River	Australija, Nova Gvineja, Fiji, Samoa
	Semliki Forest	Afrika, Azija, uključujući Filipine
	Mayaro	Južna Amerika (sjever), Trinidad
<b>Flaviviridae</b> ( <i>Flavivirus</i> )	Dengue (4 serotipa)	Tropi, posebice južna Azija i Karibi
	Yellow fever (Žute groznice)	Afrika, Središnja i Južna Amerika
	St. Louis encephalitis	Amerike
	Murray Valley encefalitis	Australija, Nova Gvineja
	Japanese encefalitis	Azija (istok), uključujući Filipine
	West Nile (virus Zapadnog Nila)	Afrika, Europa, Izrael, Azija; Južna, Središnja i Sjeverna Amerika
	Ilheus	Središnja i Južna Amerika
	Rocio	Brazil
	Wesselsbron	Afrika, Azija (jug)
	Zika	Afrika, Azija, Južni Pacifik, Južna i Sjeverna Amerika, Karibi, Sjeverna Amerika (jug)
<b>Bunyaviridae</b> ( <i>Orthobunyavirus</i> )	Bunyamwera	Afrika
	Germiston	Afrika
	Ilesha	Afrika
	Wyeomyia	Središnja Amerika
	Itaqui	Južna Amerika
	Marituba	Južna Amerika
	Murutucu	Južna Amerika
	Oriboca	Južna Amerika
	Madrid	Središnja Amerika
	Nepuyo	Središnja i Južna Amerika
	California encefalitis	SAD (istok)
	Jamestown canyon	Sjeverna Amerika
	La Crosse encefalitis	SAD (istok)
	Inkoo	Finska
	Tahyna	Europa
Guaroa	Južna Amerika	
<b>Bunyaviridae</b> ( <i>Phlebovirus</i> )	Rift Valley groznice	Afrika (sjever i istok)

Transmisija virusa omogućena je putem slin, na način da virusi, nakon ulaska u probavni sustav komarca pomoću limfnog sustava, ulaze u žlijezde slinovnice (Foster i Walker, 2019). Prije ulaska u limfu, virus prodire u stanice epiderme crijeva i ondje se umnožava te nastali virioni prolaze kroz bazalnu membranu i ulaze u limfni sustav. Komarac koji ima zaražene žlijezde slinovnice tu zarazu prenosi dalje putem svoje slin pri svakom sljedećem ubodu (Foster i Walker, 2019). Temperatura je jedan od važnijih vanjskih čimbenika koji utječe na brzinu multiplikacije virusa unutar komarca, a samim time i na vremenski period inkubacije (odnosno vrijeme potrebno da komarac postane virulentan) (Reither, 2001).

### **3.1. MALARIJA**

Malarija je bolest koju uzrokuje jedinka iz carstva protista (koljeno: Apikompleksa, prijašnji naziv Sporozoa), pripadnica porodice Plasmodiida i roda *Plasmodium*. Obligatni je unutar stanični parazit i uzročnik najraširenije i najbrojnije infektivne ljudske bolesti (Foster i Walker, 2019). Postoje četiri vrste unutar roda *Plasmodium* kojima je domaćin čovjek, te su iste evoluirale iz jednog zajedničkog pretka prije otprilike 60 milijuna godina. Svim vrstama kao vektori služe oko 60 vrsta komaraca iz roda *Anopheles* (Reither, 2001). Sukladno postojanju četiri vrste uzročnika bolesti, postoje i četiri manifestacije malarije kod ljudi, ovisno o uzročniku. Postoje različiti oblici manifestacije bolesti. Nazive su dobili prema ciklusu u kojima se pojavljuju karakteristični simptomi malarije, a to su napadaji vrućice i hladnoće. Tercijarni oblik podrazumijeva pojavu napadaja dva dana nakon infekcije, s pojavom novog napadaja treći dan. Kvartarni oblik označava da između dva napadaja postoji međurazdoblje od tri dana, što znači da se novi napadaj javlja četvrti dan (Foster i Walker, 2019).

Karakterističan simptom ove bolesti su nagle epizode povišene temperature koje se izmjenjuju s razdobljima kada očiti simptomi bolesti izostaju. Svaka "epizoda", odnosno napadaj, započinje kratkotrajnom fazom treskavice, koja biva popraćena brzim, ali slabim pulsom i jakim osjećajem hladnoće (Reither, 2001).

Ostali, akutni simptomi uključuju glavobolju, letargiju, umor i izraženo znojenje nakon svakog napadaja vrućine. Ovi napadaji hladnoće i vrućine poklapaju se sa određenim fazama životnog ciklusa *Plasmodium*-a, točnije s puknućem eritrocita uzrokovanog izlaskom velikog broja merocita prilikom čega izlaze i toksini i produkti nastali razgradnjom hema (Foster i Walker, 2019).

*Plasmodium* spp. ima kompleksan životni ciklus koji uključuje seksualnu i aseksualnu fazu razmnožavanja. Seksualna faza ili gametogonija počinje u krvi domaćina (čovjeka) i završava u lumenu srednjeg crijeva vektorom (komarcu) (Foster i Walker, 2019). Prva faza aseksualnog dijela ciklusa ili sporogonija odvija se u vanjskoj stjenki stanica srednjeg crijeva komarca, dok se druga faza aseksualnog razmnožavanja odvija u jetri i kasnije krvi domaćina (čovjeka) (Foster i Walker, 2019). Ženka komarca *Anopheles* zarazi se konzumacijom krvi zaraženog čovjeka, a takva zaražena krv u eritrocitima sadrži gametocite (mikro- i makrogametocit). Mikrogametocit napušta eritrocit i prolazi proces eksflagilacije, pri čemu se stvaraju 4-8 struktura nalik biču koje se zovu mikrogamete (Foster i Walker, 2019). Unutar crijeva komarca doći će do fuzije muških (mikrogameta) i ženskih (makrogameta) gametocita tvoreći diploidnu zigotu (2n).

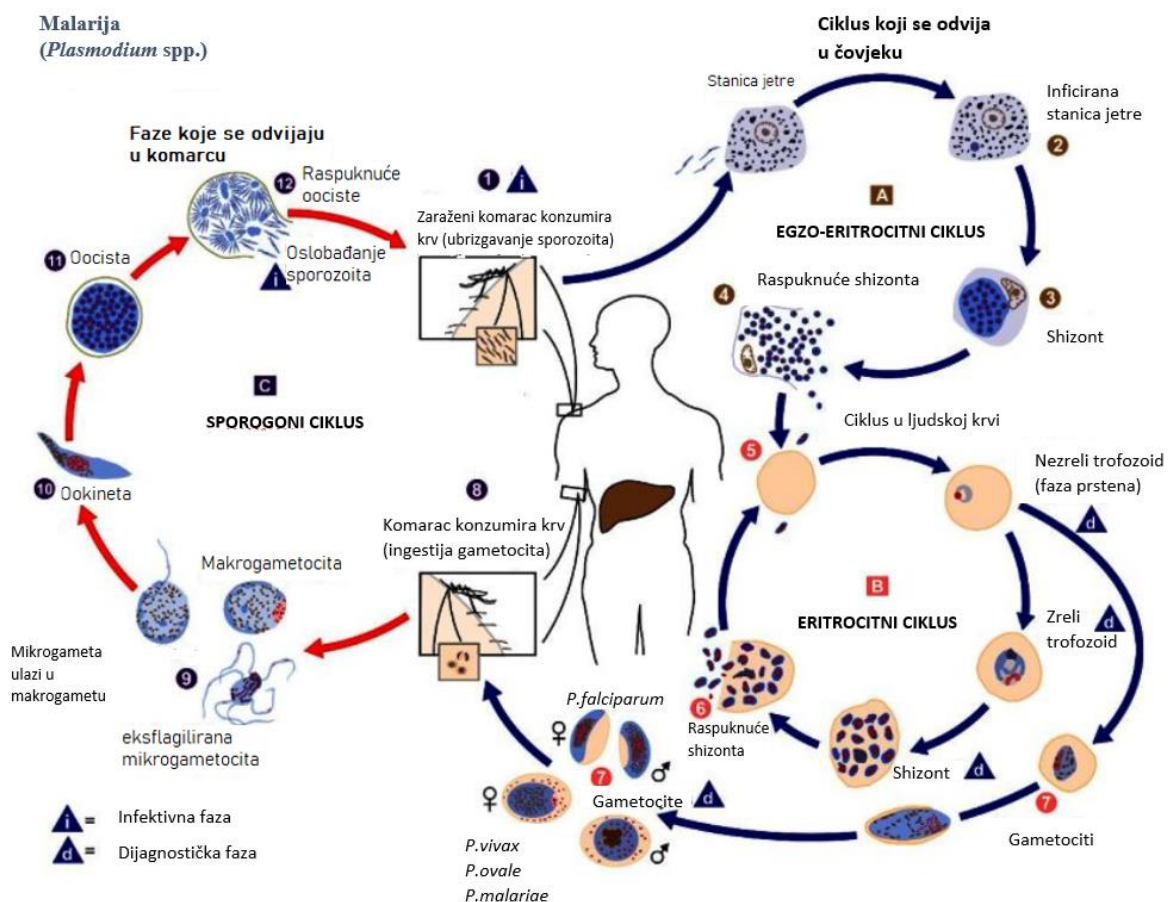
Ove zigote razvijaju se u ookinete koje se "uvuku" ispod bazalne membrane epitelnih stanica u crijevu te ondje miruju u stadiju oociste (Gerald i sur., 2011). Oocista se nalazi u sloju između epitelnih stanica i bazalne membrane epitelnih stanica u crijevu i u ovoj fazi sporogonije parazit je haploidan (Foster i Walker, 2019). Oocista prolazi niz mitotskih dioba i u konačnici se stvara velik broj haploidnih sporozoita koji migriraju do žlijezda slinovnica i omogućuju transmisiju bolesti na novog domaćina (Gerald i sur., 2011).

Transmisijom u krv novog domaćina (zdrav čovjek) sporozoiti migriraju do jetre pomoću subepidermalnih kapilara. Ondje napadaju parenhimske stanice, stvarajući većinom strukture poput primarnog meronta. Unutar meronta stvaraju se merozoiti procesom egzo-eritrocitne merogonije (Foster i Walker, 2019). S površine meronta zatim "pupaju" mnogobrojne haploidne merozoitske stanice i one se oslobađaju u krvotok u obliku vezikula- merosoma. Napadaju eritrocite gdje merozoiti ponovno rastu u trofozoita i shizonta, iz kojeg ponovno nastaju brojni merozoiti. Ovo povećanje brojnosti uzrokuje puknuće eritrocita te se merozoiti oslobađaju u krv (Gerald i sur., 2011).

U trofozoidnoj fazi hemoglobin služi kao hrana i omogućuje daljnji prijelaz trofozoita u zrelog meronta koji ponovno stvara merozoite. Merozoiti po ulasku u eritrocite mogu stvarati i meront koji opet u sebi stvara merozoite, a ovaj proces naziva se endo-eritrocitna merogonija (Foster i Walker, 2019). Kako bi se osigurala protočnost ovog ciklusa, određeni broj merozoita unutar eritrocita neće sazrijevati u trofozoid, već će formirati makro- i mikrogametocite. Ciklus se ponovno pokreće ako ženka komarca roda *Anopheles* „popije“ zaraženu krv i u svoje tijelo unese gametocite (Foster i Walker, 2019).

Komarci roda *Anopheles* mogu služiti kao vektori za prijenos *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897) (uzročnik malignog tercijarnog stanja malarije), *Plasmodium vivax* (Grassi i Feletti, 1890) (uzročnik benignog tercijarnog stanja malarije) te vrste *Plasmodium malariae* (Feletti i Grassi, 1889) (uzročnik kvartnog stanja malarije) (Foster i Walker, 2019).

Najjači oblik bolesti formira se infekcijom *P. falciparum*. On napada i stare i nove eritrocite u krvi, što može dovesti do razaranja velikog broja eritrocita, uzrokujući parazitemiju, anemiju ili anoksiju tkiva. Mogu se pojaviti i simptomi poput smečkasto-crno obojenog urina nastalog uslijed razgradnje hemoglobina, zbog čega se ovakav oblik bolesti naziva i „blackwater fever“ (Foster i Walker, 2019). Osim navedenih komplikacija, dodatni problem predstavlja i tendencija sljepljivanja eritrocita za stijenke žila, posebice u području mozga, što može dovesti do pojave tzv. cerebralne malarije koja u nekim slučajevima može biti smrtonosna. U usporedbi sa simptomima infekcije *P. falciparum*, infekcija *P. vivax* stvara kudikamo blaže simptome koji rijetko završavaju smrću (Foster i Walker, 2019).



**Slika 5.** Prikaz životnog ciklusa *Plasmodium* spp. uzročnika bolesti Malarije (preuzeto i prilagođeno sa: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html> )

Blagi simptomi djelomično su posljedica toga što merozoiti napadaju isključivo nezrele eritrocite, a dijelom zbog činjenice da zaraženi eritrociti nemaju tendenciju sljepljivanja uz ovoj kapilara. Unatoč tome ova bolest može prijeći u kroničnu infekciju koja je popraćena povećanjem slezene (Foster i Walker, 2019).

Malarija je danas raširena većinom u tropskim i suptropskim područjima, s poznatim slučajevima u dijelovima Južne Afrike i većinskog dijela Sjeverne Afrike. Pojavljuje se i djelomično na Bliskom Istoku, Šri Lanki, Indiji, dijelovima Kine i Južne Azije te Indoneziji i Filipinima. Bolest je raširena i na Američki kontinent, točnije na područje Latinske Amerike (Foster i Walker, 2019). Vrste koje nalazimo u Europi ondje su vjerojatno došle nakon topljenja ledenih kapa krajem pleistocena. Zanimljiva činjenica vezana uz područje Europe je i velika raširenost Mediteranske anemije (nasljedne genetske bolesti) za koju se ustanovilo da pruža djelomičnu zaštitu od *Plasmodium* zaraze (Reither, 2001). Na području Afrike, osim prisutnog roda *Anopheles*, širenju malarije uvelike pridonose i rodovi *Culex* (prisutan sa oko 763 vrste) i *Aedes* (prisutan sa 927 vrsta), a jedan od najefikasnijih vektora je *Anopheles arabiensis* (Giles, 1902) (Mint Mohamed Lemine i sur., 2017).

Uspješnost infekcije i jačina simptoma ovisi o: dobi, zdravlju, nutricionističkom statusu, genetskim predispozicijama (kao npr. anemija, hemoglobin S tip, fetalni hemoglobin itd.) (Foster i Walker, 2019). Velik utjecaj na stopu transmisije ima upravo zoo- ili antropofilnost vrsta koje služe kao vektori za prijenos. Kako bi si osigurao uspješno ostvareni životni ciklus, dokazano je da *Plasmodium* infekcijom mijenja ponašanje komarca, a efekti se razlikuju ovisno o razvojnom stadiju parazita (Cator i sur., 2014). Inficirane ženke (koje sada mogu prenijeti parazita) pokazuju povećanu privlačnost prema domaćinu. Ujedno, pokazuju i povećanu upornost u pokušajima hranjenja zbog čega se ovakve ženke većinom hrane na više domaćina i češće ubadaju. U konačnici je stopa smrtnosti (povezana s hranjenjem) ovakvih ženki povećana (Cator i sur., 2014).

Navedene promjene u ponašanju ženki povećavaju transmisijski „fitness“ parazita, zbog čega se ovaj odnos tumači kao adaptivna manipulacija domaćina (komarca) od strane parazita. Unatoč tomu, ovakve promjene u ponašanju ne moraju nužno biti rezultat manipulacije parazita, već se mogu pojaviti i kao rezultat adaptacije na domaćina (čovjeka), ili ne-adaptivnih efekata infekcije (Cator i sur., 2014). Na transmisijski uspjeh utječu i okolišni čimbenici, poput temperature, vlažnosti zraka, količina padalina, ali i čimbenici poput vjetrova te dužine leta. Teoretski gledano, više temperature trebale bi poboljšati vjerojatnost transmisije, budući da smanjuju inkubacijski period patogena unutar komarca (Reither, 2001).

Povišenjem temperature povećava se i stopa hranjena, a samim time i mogućnost stradavanja što pak može negativno utjecati na stopu transmisije. Više temperature, u kombinaciji s niskom stopom vlažnosti zraka, predstavljaju izrazito nepovoljan okoliš za razmnožavanje komaraca, a samim time smanjuje se i dostupnost vektora za prijenos vrste roda *Plasmodium*, što ima direktan utjecaj na stopu transmisije. Neke vrste komaraca ipak su se prilagodile izrazito surovim uvjetima. Na taj način poboljšavaju „sliku“ transmisije malarije (Reither, 2001).

Utjecaj okolišnih čimbenika na stopu transmisije nije jednostavan. Njegova kompleksnost može se vidjeti iz primjera količine padalina, pri čemu povećana stopa padalina (povećani broj prigodnih staništa za razmnožavanje) povećava stopu transmisije. Istovremeno, prevelike količine oborina pak mogu imati negativan utjecaj na transmisiju tako što ispiru bare i lokve što uzrokuje smanjenje broja komaraca i pad stope transmisije (Reither, 2001). Poznato je da okolišni čimbenici variraju po sezonama, odnosno godišnjim dobima, što čini i stopu transmisije varijabilnom. Ona svoj vrhunac uvijek doživljava u određeno doba godine, pa čak i u regijama gdje je visoka stabilnost okolišnih čimbenika, odnosno gdje razlika u godišnjim dobima/sezonama nije toliko izražena (Reither, 2001).

### **3.2. FILARIJAZA**

Filarijaza je infekcija tkiva kralježnjaka uzrokovana parazitima iz koljena oblića (Nematoda) prenošenih hematofagnim kukcima. Ovi paraziti uzrokuju kronične i dugoročne infekcije tako što suprimiraju imuno sustav domaćina. Većina parazita koji uzrokuju filarijazu kod ljudi žive u mutualističkoj simbiozi s bakterijom *Wolbachia* (Taylor i sur., 2010). Identificiran je velik broj vrlo raznolikih vrsta oblića koji mogu uzrokovati filarijazne infekcije, od kojih poneke vrste mogu uzrokovati infekcije i kod ptica, reptila i vodozemaca, s time da jedino oblići koji su prirodni paraziti na sisavcima mogu prouzrokovati zoonoze (Eberhard, 2011).

Zoonoze (od grčkih riječi zoon - životinja i nosos - bolest) predstavljaju skupinu zaraznih bolesti, zajedničkih ljudima i pojedinim životinjskim vrstama, koje se mogu prenositi sa životinja na ljude i obratno (definicija preuzeta sa: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/o-nama/rjecnik-pojmova/972>).

Tek je kasnih 1800-tih prvi put uočena povezanost oblića (*Nematoda*) i filarijaze, fenomen koji je istraživao Patrick Manson na komarcima u Kini (Foster i Walker, 2019). Dokazano je da je endosimbiotska bakterija *Wolbachia* esencijalna za rast, razvoj i preživljavanje parazita. Od ukupno osam vrsta oblića kojima je čovjek konačni domaćin, tri su vrste najčešći uzročnici infekcija koje u konačnici rezultiraju bolešću (Taylor i sur., 2010). Kod ljudi i majmuna roda *Brugia* mikrofilarije pokazuju noćni periodizam, dok kod nižih životinja ne postoje dokazi periodičnosti. Sve vrste koriste komarce kao vektore (Eberhard, 2011).

Filarijaza je raširena u tropskim i suptropskim područjima, a tri glavna uzročnika limfatičke filarijaze su: *Wuchereria bancrofti* (Seurat, 1921), *Brugia malayi* (S.L. Brug, 1927) i *Brugia timori* (Partono et al. 1977). Svaka od navedenih vrsta uzrokuje karakteristične simptome bolesti, zbog čega i postoje tri „podtipa“ limfatičke filarijaze (Foster i Walker, 2019). *Brugia* i *Wuchereria* su dva morfološki slična parazita koji parazitiraju na limfnom sustavu. Općenito gledano, *Wuchereria*, koja je prirodno ljudski parazit, puno je veća u usporedivim fazama razvoja nego *Brugia* (Eberhard, 2011). *W. bancrofti* uzrokuje oblik bolesti koji se zove „Bankroftna filarijaza“, široko rasprostranjena na kontinentima Starog i Novog svijeta, u tropskim područjima. *B. malayi* uzročnik je „Brugijske filarijaze“, drugog naziva „Malajska filarijaza“, ograničene na područje jugoistočne Azije. Timorijska filarijaza podtip je Brugijske filarijaze. Pojavljuje se na području južnih otoka Indije, a uzročnik joj je *B. timori* (Foster i Walker, 2019).

Limfatička filarijaza dobila je naziv po fenomenu parazitiranja odraslih oblića u „gnijezdima“ unutar limfnih žila, najčešće u ekstremitetima i muškim genitalijama, pri čemu komarci služe kao intermedijeri u razvoju oblića. Ličinke unutar komarca rastu i presvlače se dvaput kako bi postale infektivne (Taylor i sur., 2010). Infektivni oblici potom migriraju u limfatički sustav i limfne čvorove, najčešće donjeg dijela abdomena, gdje dolazi do spolnog sazrijevanja, pri čemu ženke stvaraju mikrofilarije (nezreli oblici) i otpuštaju ih u periferni cirkulacijski sustav. Pojava mikrofilarija u krvi naziva se mikrofilarijaza i uspostavlja se tek šest mjeseci do godinu dana nakon pojave odraslih oblića u limfnom sustavu (Foster i Walker, 2019). Odrasli oblici su dugo živući, mogu se aktivno razmnožavati 5-8 godina i stvarati milijune larvi koje iz limfnog sustava prelaze u krv.

Samo kretanje mikrofilarija prema krvi pokazuje periodičnost i njihov vrhunac brojnosti u perifernim žilama poklapa se s navikama hranjena lokalnih vrsta komaraca koji im služe kao vektori (Taylor i sur., 2010).



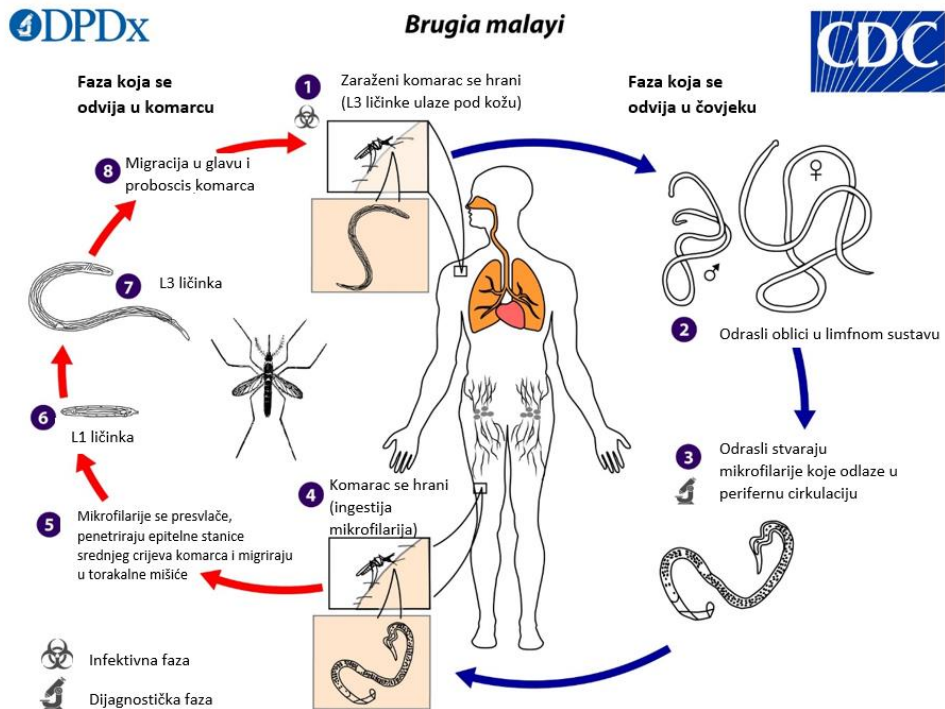
Vektorima pripadaju vrste iz rodova: *Culex*, *Mansonia*, *Aedes* i *Anopheles*. Pretpostavka je da su oblici uzročnici filarijaze originalno bili prilagođeni vektorima *Anopheles* roda, budući da su prvotno bili paraziti na majmunima u tropskim šumama (Foster i Walker, 2019). S vremenom su se ovi paraziti prilagodili ljudima kao konačnim domaćinima, a osim toga, uslijed ekoloških promjena i promjena u stilu života ljudi, vrste poput *B. malayi* i *W. bancrofti* dodatno su se prilagodile i drugim vektorima. *W. bancrofti* se tako u urbanim i gradskim područjima prenosi pomoću vektora *Culex quinquefasciatus* (Say, 1823), dok su za širenje Bankroftske i Brugijske filarijaze i dalje važni vektori iz roda *Anopheles* zbog svoje noćne aktivnosti (Foster i Walker, 2019).

Limfatička filarijaza ima i akutne i kronične manifestacije kod čovjeka. Akutni oblik karakteriziraju simptomi poput: napadaja vrućice, oticanja, bolova i upale limfnih čvorova i žila (Foster i Walker, 2019). Točan uzrok pojave kliničke bolesti nije dobro shvaćen, ali je vjerojatno vezan uz učestalost i intenzitet upalnog odgovora domaćina na uginule ili umiruće odrasle oblike (Taylor i sur., 2010). Konkretni uzrok odumiranja ličinki nije poznat, kao ni činjenica umiru li same od sebe ili su ubijene od strane domaćina u kojem parazitiraju. Općenito, kod zaraze u ljudi karakteristična je uključenost malog broja oblića. Točan razlog malobrojnosti odraslih oblića nije poznat, no postoji nekoliko pretpostavki. Po svemu sudeći, nekoliko infektivnih ličinki prenosi se vektorom prilikom jednog uboda. Druga mogućnost biva da većina ličinki umire vrlo rano, što ukazuje na vjerojatnost da uslijed visoke smrtnosti mladih larvi ne dolazi do bitnog imunološkog odgovora domaćina. Stoga infekcija prolazi neopaženo (Eberhard, 2011).

Nastala infekcija ipak, s vremenom, može prijeći u kroničnu fazu. Jedna od nuspojava, odnosno simptoma, groteskno je oticanje i neproporcionalno povećavanje određenih dijelova tijela, zbog čega je ovaj oblik bolesti dobio naziv „elefantijaza“ (Foster i Walker, 2019). Izraženi upalni procesi nisu isključivo djelo oblića, već i njegove endosimbiotske bakterije *Wolbachia*, koja čini jedan od provokativnih pokretača upale (Taylor i sur., 2010).

Uspješnost infekcije ovisi o uspješnosti samog prijenosa vektorom. Većina mikrofilarija u krvotoku zaraženog čovjeka ustvari neće biti preuzeta od komarca i, ako dođe do ingestije, daljnji razvoj u ličinke bit će omogućen jedino u odgovarajućem vektoru. Uspješnost ostvarivanja cijelog životnog ciklusa ovisi i o tome hoće li vektor (komarac) preživjeti dovoljno dugo kako bi se ostvario potreban period inkubacije parazita (Foster i Walker, 2019). Pogodan vektor čini ona jedinka koja nema genetičke faktore i sposobnost adekvatnog imunskog odgovora, odnosno nije imun na zarazu filarijazom.

Naime, utvrđeno je da su brojne vrste komaraca imune te stoga ne čine prikladne vektore (Foster i Walker, 2019). Slika 6. prikazuje životni ciklus *Brugia malayi*, uzročnika limfatičke filarijaze.



Slika 6. Životni ciklus *Brugia malayi* jednog od uzročnika limfatičke filarijaze

(preuzeto i prilagođeno sa: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/biology.html> )

### 3.3. BOLESTI UZROKOVANE ALFAVIRUSIMA

Alfavirusi predstavljaju grupu od 26 sojeva virusa unutar porodice Togaviridae, vektori su im komarci, i uzrokuju različite bolesti kod ljudi. Navedeni sojevi dijele se u dvije grupe: sojevi Novog svijeta i sojevi Starog svijeta. Sojevi Novog svijeta (sojevi na području Amerike) uzrokuju encefalitis, a sojevi Starog svijeta (područja Europe i Azije) groznice, osipe i bolove u zglobovima (Hahn i sur., 1988). Najznačajniji alfavirusi koji uzrokuju bolesti u ljudi su: Eastern equine encephalomyelitis virus (EEEV, istočni konjski encefalomijelitis virus), Western equine encephalomyelitis virus (WEEV, zapadni konjski encefalomijelitis virus), Venezuelan equine encephalomyelitis (VEEV, Venezuelanski konjski encefalomijelitis virus), Chikungunya virus (CHIKV), O'nyong nyong virus (ONNV) i Ross River virus (RRV) (Foster i Walker, 2019).

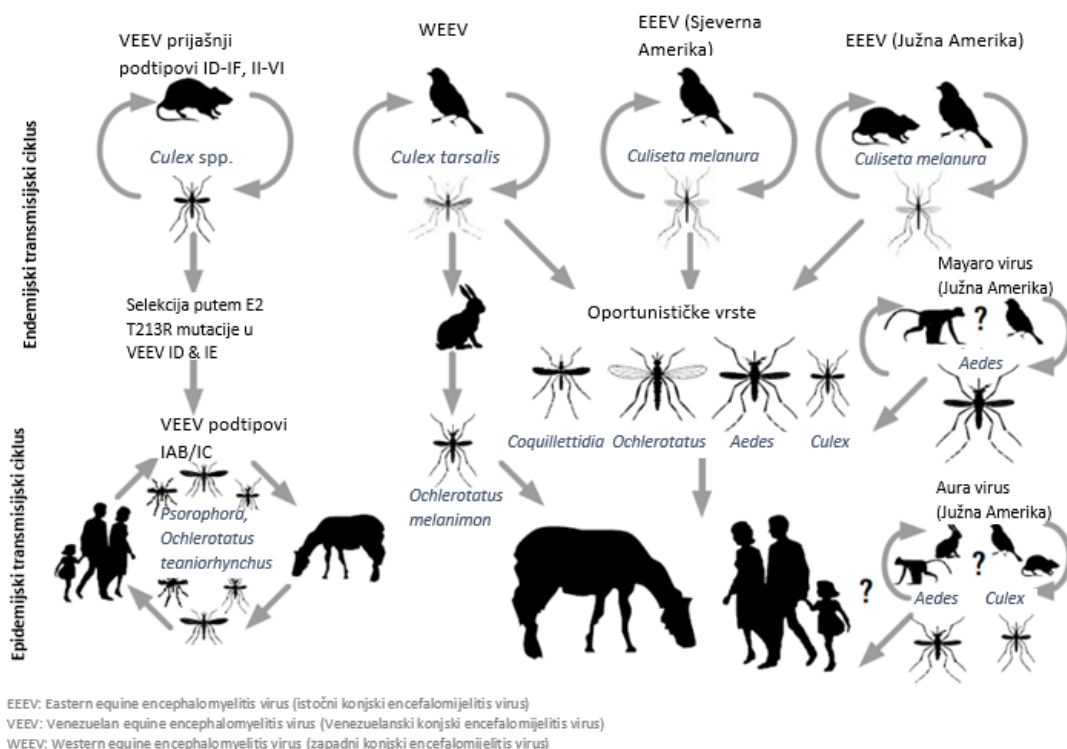
U sojeve Novog svijeta ubrajaju se WEEV i EEEV, oba uzročnici encefalomijelitisa u konja, ali i ljudi. U alfavirusu Novog svijeta ubrajaju se VEEV, na području Centralne i Južne Amerike, Fort Morgan virus na području Colorada u SAD-u i Aura virus na području Južne Amerike (Hahn i sur., 1988). WEEV je raširen u obliku 6 tipova i 6 podtipova. Svi se prenose komarcima, osim tzv. Fort Morgan virusa, kojemu je vektor *Oeciacus vicarius* (Horváth, 1912), pripadnik porodice stjenica (Cimicidae) koji parazitira na lastavicama u zapadnim dijelovima Sjeverne Amerike (Foster i Walker, 2019).

Bolesti uzrokovane WEEV imaju blaže simptome od onih uzrokovanih EEEV, ali u konačnici simptomi obaju bolesti uvelike su slični npr. mučnina, povišena tjelesna temperatura, glavobolja i moguća koma. WEEV prvi put je izoliran 1930. godine iz mozga uginulog konja u području San Joaquin Valley u Kaliforniji. Tek je 1938. godine utvrđen i prvi slučaj ljudske zaraze kod djeteta iz iste pokrajine, preminulog od encefalomijelitisa (Foster i Walker, 2019). U zapadnim dijelovima SAD-a WEEV se prenosi komarcem vrste *Culex tarsalis* (Coquillett, 1896), kojemu ptice služe kao rezervoar za amplifikaciju, dok u istočnim dijelovima SAD-a WEEV je zamijenjen Highland J virusom (HJV, Visočjački J virus), čiji je glavni vektor prijenosnik komarac vrste *Culiseta melanura* (Coquillett, 1902). Istraživanja su pokazala veliku srodnost između WEEV i HJV. Stoga se može tvrditi da je HJV ustvari samo jedan soj WEEV (Hahn i sur., 1988).

Virus sličnih simptoma, ali veće stope smrtnosti, je EEEV. Bolest uzrokovana ovim virusom ima visok stopu zaraženosti i smrtnosti, zbog čega se ovaj virus i smatra najopasnijim virusom unutar skupine virusa koji uzrokuju encefalomijelitis, i koji se prenose komarcima. Stupanj smrtnosti kod kliničkih slučajeva viši je od 50%, a osobe koje prežive infekciju često kao posljedicu imaju neurološke probleme, iako postoje slučajevi u kojima su se pojedinci u potpunosti oporavili, čak iz faza kome (Foster i Walker, 2019). Oblik i "težina" bolesti, odnosno simptoma, ovisi o dobi i zdravstvenom stanju individua. Najčešće simptome čine: povišena temperatura, osjećaj slabosti, umrtvljenost, povraćanje, konvulzije i koma (Foster i Walker, 2019). EEEV je neprekidno održan u ciklusu koji uključuje ornitofilne vrste komaraca (primarno *Culiseta melanura*) i ptice porodice pjevica (Passeriformes) koje nastanjuju močvarna područja. Druge vrste komaraca, poput *Aedes vexans* (Meigen, 1830), *Coquillettidia perturbans* (Walker, 1856), *Ochlerotatus canadensis* (Theobald, 1901) i *Aedes sollicitans* (Walker, 1856), također se navode kao vektori bolesti s zaraženih ptica na ljude i konje (Armstrong i Andreadis, 2010).

Aktivna transmisija EEEV izrazito je sezonska u umjerenim regijama, gdje se javlja kroz ljeto do početka jeseni, a nestaje tokom zime. Lokalni prezimljeni soj virusa može svake sezone nanovo poticati virusnu transmisiju. Točan mehanizam prezimljavanja virusa još nije poznat, ali postoji mogućnost uvođenja novih sojeva EEEV putem migratornih ptica koje dolaze iz toplijih krajeva (gdje su prezimile) (Armstrong i Andreadis, 2013). Pojedini znanstvenici nude teoriju koja tvrdi da virus zimu preživljava u novim domaćinima, gmazovima (Foster i Walker, 2019).

U viruse Novog svijeta ubraja se i Venezuelan equine encephalomyelitis virus (VEEV), koji čini kompleks sastavljen od 12 virusa koji uzrokuju bolesti u ljudi i porodici konja (Equidae), a pojavljuju se na području sjevera Južne Amerike, Centralnoj Americi i Meksiku te povremeno u Teksasu, SAD (Foster i Walker, 2019). Prilikom zaraze određenim sojevima VEE virusa, manifestacija simptoma nije nužna. Ponekad se javljaju simptomi poput jakog oblik encefalomijelitisa sa simptomima poput povraćanja, mučnine, napadaja i poviše tjelesne temperature. Najjači simptomi manifestiraju se kod djece. Za vrijeme epidemija smrtnost većinom biva ispod 1%, iako, u pojedinim slučajevima, smrtnost zna biti mnogo veća (Foster i Walker, 2019).



**Slika 7.** Shematski prikaz transmisije Western equine encephalomyelitis, Eastern equine encephalomyelitis i Venezuelan encephalomyelitis virusa. (preuzeto i prilagođeno iz: Aréchiga-Ceballos i Aguilar-Setién, 2015)

Alfavirusi Starog svijeta uključuju Sindbis virus, Semliki šumski virus, Chikungunya virus, O'nyong-nyong virus i Ross River virus. Sindbis virus široko je rasprostranjen duž područja Europe, Indije, jugoistočne Azije, Australije i Afrike, a Ross River virus, uzročnik epidemijskog poli artritisa, duž Australije i južnog Pacifika (Hahn i sur., 1988).

Od virusa Starog svijeta, najznačajniji su Chikungunya virus (CHIKV) i O'nyong nyong virus (ONNV). CHIKV prvi put je izoliran iz seruma pacijenta oboljelog od vrućice za vrijeme epidemije u južnim provincijama Tanzanije između 1952.-1953. godine (Thiberville i sur., 2013). U Aziji, prvi slučaj Chikungunya bolesti evidentiran je 1958. u Bangkoku. Naziv "Chikungunya" dolazi iz Bantu jezika i odnosi se na ukočeno držanje uzrokovano čestim bolovima u zglobovima koji se javljaju za vrijeme ove bolesti (Thiberville i sur., 2013). Direktna prijevod bi bio "ono što te savija" (Kucharz i Cebula-Byrska, 2012).

Infekcija CHIK virusom ne pokazuje klasične simptome poput encefalomijelitisa, karakteristične za EEE, WEE i VEE viruse, već simptomi više nalikuju Dengue groznici: povišena tjelesna temperatura, osip i bolovi u zglobovima (Foster i Walker, 2019).

CHIKV prenosi se komarcima roda *Aedes*. Postoje dva različita ciklusa transmisije: endozootski ciklus prisutan u Africi te urbani čovjek-komarac-čovjek ciklus, prisutan u Aziji, Indijskom oceanu, Africi i nedavno i u Europi (Thiberville i sur., 2013). Na području Azije CHIKV prisutan je u urbanom ciklusu koji uključuje čovjek-komarac-čovjek izmjenu, u kojem glavnu ulogu igraju *Ae. aegypti* i *Ae. albopictus*. Transmisija CHIKV putem *Ae. aegypti* uzrokuje urbane epidemije vrlo nalik transmisijском ciklusu Dengue groznice (u urbanim sredinama) (Thiberville i sur., 2013). *Ae. albopictus* autohtona je vrsta jugoistočne Azije, koja se u međuvremenu brzo raširila i po ostatku Svijeta, točnije po Americi, Europi i Africi (Paupy i sur., 2010).

Biološke prednosti *Ae. albopictus* kao vektora su relativno dugi životni vijek (4-8 tjedana), mogućnost dugog leta, tendencija k postupnoj antropofilnosti, otpornost jajašca na isušivanje te mogućnost preživljavanja sušnih razdoblja (Kucharz i Cebula-Byrska, 2012). Zaraza u ljudi manifestira se u obliku groznice, tzv. Chikungunya groznice (CHIKF), koju karakterizira vrlo visoka koncentracija virusa unutar tijela te popratni poremećaji, poput izražene limfopenije i umjerene trombocitopenije (Thiberville i sur., 2013). Limfopenija predstavlja nenormalno niski broj limfocita, a trombocitopenija manjak krvnih pločica (trombocita) uključenih u zgrušavanje. (definicije preuzete sa: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-krvi-i-krvotoka/poremecaji-s-krvarenjem/trombocitopenija>)

Opisane su dvije manifestacije bolesti: akutna bolest i kasna faza bolesti koja često biva popraćena ustrajnom boli u zglobovima (Thiberville i sur., 2013). CHIKF bolest je koja se sama "očisti" i većina pacijenata u potpunosti se oporavi nakon akutne faze. Kod pacijenata kojima bolest prijeđe u kroničnu fazu prisutan je kronični artritis. Točni faktori koji utječu na pojavu kroničnog oblika bolesti još su nepoznati (Kucharz i Cebula-Byrska, 2012).

Unatoč širenju vektora na druge kontinente, CHIKV i dalje se smatra endemičnim i epidemičnim za područje Afrike i Azije, a od 2005. godine i za područje Indijskog oceana. Endozootički ciklus u Africi sličan je ciklusu virusa Žute groznice. Uključuje transmisiju komarcima i ne-ljudskim primatima, s mogućom infiltracijom virusa u obližnje ljudske populacije. Vrste komaraca poput *Ae. africanus* (Theobald, 1901) na području Ugande, *Ae. cordellieri* (Huang, 1986) i *Ae. furcifer-taylori* grupacija na području južne Afrike i Senegala, *Aedes luteocephalus* (Newstead, 1907) i *Aedes dalzieli* (Theobald, 1910) na području Senegala, doprinose održavanju CHIKV unutar endozootskog ciklusa, a kao rezervoari tijekom epidemija mogu im poslužiti majmuni, glodavci i ptice (Thiberville i sur., 2013).

Srodnik CHIK virusa je O'nyong nyong virus (ONNV), koji s njime dijeli transmisivnog vektora *Anopheles gambiae* (Giles, 1902). Usprkos sličnostima, ova dva virusa imaju izrazito drugačiji način infekcije svog vektora, a njihova genetička sličnost posljedica je divergencije od zajedničkog pretka. (Saxton-Shaw i sur., 2013). ONN virus autohton je afričkom kontinentu. Prvi put je identificiran i izoliran 1959. godine, a povezuje ga se s malobrojnim, ali velikim epidemijama. Ljudi zasad čine jedini poznati rezervoar ONN virusa, u kojih je infekcija obično samo-ograničavajuća, ali može uzrokovati niski stupanj vrućice, bolove u zglobovima, limfadenopatije i osip u obliku papula ili makulopapula (Saxton-Shaw i sur., 2013). Limfadenopatija naziv je za stanje abnormalnosti u veličini, konzistenciji i broju limfnih čvorova. (definicija preuzeta s: <https://www.krenizdravo.rtl.hr/zdravlje/bolesti-zdravlje/limfadenopatija-znacenje-vrste-uzroci-i-dijagnoza> ) Za razliku od ostalih alfavirusa, kao npr. EEEV, WEEV, VEEV koji uzrokuju infekciju srednjeg dijela crijeva komarca/vektora, ONNV ne posjeduje navedeni uzorak infekcije svog vektora *An. gambiae*.

Neobičan uzorak infekcije ukazuje da *An. gambiae* možda nije endozootički vektor ONNV, već vektor u kojem se virus može detektirati samo u vrijeme epidemijskih uvjeta (Brault i sur., 2004). Entomološka istraživanja provedena krajem epidemije 1996. godine na području istočne Afrike implicirala su *Anopheles funestus* (Giles, 1900) kao primarnog vektora, jer je tada činio najbrojniju vrstu iz koje je izoliran ONNV. Određene značajke epidemija idu u prilog ovoj tezi (Corbet i sur., 1961).

Rezultati istraživanja endofilnih komaraca u južnoj Africi i istočnoj Africi ukazuju na zaključak da ostale vrste, osim *An. funestus*, rijetko ili nikad ne posjećuju ljudske nastambe. Može se potvrditi da je *An. funestus* bio prisutan u nastambama na svim mjestima gdje su izbijale epidemije ONN bolesti (Corbet i sur., 1961). Dodatna činjenica koja potkrepljuje tezu je da je *An. funestus* primarni vektor ONNV te da promjena, najčešće povećanje brojnosti *An. funestus* korelira s ciljanim područjima gdje su zabilježene i/ili se trenutno odvijaju ONN epidemije (Corbet i sur., 1961). ONNV izolati bili su uzeti jedino s područja endemičnog za malariju, pa postoji mogućnost da *Plasmodium* koinfekcija *An. gambiae* može poboljšati ONNV širenje i transmisiju (Brault i sur., 2004).

### **3.4. BOLESTI UZROKOVANE FLAVIVIRUSIMA**

Rod *Flavivirus* pripadnik je porodice Flaviviridae. Broji 70 sojeva virusa, od kojih brojni imaju medicinski značaj, npr. virus žute groznice (Yellow fever virus, YF virus), virus Dengue groznice (Dengue fever virus, DF virus), virus japanskog encefalitisa (Japanese encephalitis virus, JE virus), St. Louis encefalitis virus (SLE virus) itd (Kuno i sur., 1998). Ime "flavivirus" dolazi od latinske riječi "flavus" što znači žuto, odnoseći se na simptom žutice uzrokovan YF virusom. Dengue virus odgovoran je za najveću stopu bolesti i mortaliteta unutar *Flavivirus* roda (Mukhopadhyay i sur., 2005). Zbog navedene ga je činjenice WHO (World Health Organisation) 2002. godine proglasio međunarodnim zdravstvenim prioritetom, donijevši odluku o jačanju kontrole i istraživanjima Dengue groznice (Guha-Sapir i Schimmer, 2005).

Dengue groznica uzrokovana je Dengue virusom koji se nalazi raširen u četiri soja. Kod ljudi se bolest uobičajeno manifestira u klasičnom obliku groznice ili u težem obliku kada se naziva Dengue hemoragijska groznica (DHF) ili Dengue šok sindrom (DSS) (Foster i Walker, 2019). Važna činjenica vezana uz patologiju ovih sojeva je da infekcija jednim sojem posljedično onemogućuje ponovnu zarazu istim sojem jer se razvija homologna imunost, ali, zbog stvorene imunosti, gubi se mogućnost stvaranja imunosti na ostala tri soja, odnosno mogućnost heterologne imunosti (Derouich i sur., 2003). Važan faktor rizika u razvoju DHF oblika bolesti je vrsta soja koji uzrokuje infekciju, ali i dob te imunološko stanje i genetičke predispozicije samog pacijenta (Gubler i Clark, 1995).

Dengue groznicu (DF) karakteriziraju simptomi poput naglog povišenja tjelesne temperature popraćene glavoboljom, po čemu je i dobila nadimak "breakbone fever", odnosno u prijevodu "groznicu koja lomi kosti". Traje između 3-7 dana. Teži oblik bolesti ili DHF karakterizira nagla pojava povišene temperature, mučnine, povraćanja i nesvjestice, nastalih uslijed niskog krvnog tlaka (rezultat gubljenja tjelesnih tekućina). Ovakvo stanje traje između 2-3 dana i može, ovisno o stanju pacijenta, završiti fatalno (Derouich i sur., 2003). Postoji više hipoteza o uzroku pojave težih oblika bolesti (DHF ili DSS) za vrijeme epidemije obične Dengue groznice. Najprihvaćenija hipoteza ukazuje na pojavu težeg oblika bolesti u slučaju kada je osoba preboljela Dengue groznicu, ali se ponovno zarazila, ovog puta drugačijim sojem virusa, i to u kritičnom periodu od 5 godina (Foster i Walker, 2019). Druga hipoteza, koja objašnjava pojavu DHF, pretpostavlja da je i Dengue virus, kao i drugi životinjski virusi, podložan promjenama kao rezultat selekcijskog pritiska zbog replikacije u ljudima i/ili komarcima. Zbog toga se pojavljuju sojevi koji imaju veći epidemijski potencijal (Halstead, 2017).

Dva vektora čine *Ae. aegypti* i *Ae. albopictus*, koji igraju važnu ulogu u različitim vrstama transmisije, budući da se ova dva vektora razlikuju u svojim preferiranim izvorima hranjenja. *Ae. aegypti* izrazito je antropofilan i odlično se održava u napučenim gradovima i primarno grize tokom dana, dok je *Ae. albopictus* manje antropofilan i nastanjuje ruralnija područja (Derouich i sur., 2003). Važna komponenta uspješnosti *Ae. aegypti* kao vektora Dengue virusa je i sami period inkubacije virusa unutar komarca tzv. ekstrinzični inkubacijski period (EIP). EIP se definira kao vremenski interval između ingestije inficirane krvi i oralne transmisije virusa, a uvelike je pod utjecajem okolišnih čimbenika, primarno temperature, uhranjenosti larvi i infekcijskoj dozi virusa (Black IV i sur., 2002). Utjecaj temperature na EIP linearan je samo do određene granične temperature. Ako temperatura padne ispod granične temperature, virusni ciklus se prekida i virus prelazi u stanje dormancije. Previsoke temperature također imaju štetan učinak na virusnu replikaciju, a sami maksimumi i minimumi temperatura variraju od vektora do virusa (Black IV i sur., 2002). Najuobičajeniji životni ciklus i način prenošenja Dengue virusa je prijenos s čovjeka na čovjeka, a generalno govoreći ljudi se smatraju jedinim kralježnjacima pogodnim za razvoj infektivnog oblika virusa u urbanim sredinama gdje se ne pojavljuju majmuni (Foster i Walker, 2019).

Zanimljivost vezana uz raširenost Dengue groznice na području Europe je činjenica da je, nakon epidemije u Grčkoj, koja je trajala od 1925. do 1928. godine, drugi zabilježeni slučaj bolesti (nakon Francuske) bio u Hrvatskoj.



Njemački turist zarazio se s Dengue virusom na području Hrvatske, točnije na otoku Pelješcu, što je i dokazano otkrićem zaraženog pripadnika lokalnog stanovništva za kojeg se utvrdilo da nije napuštao otok (Gjenero-Margan i sur., 2011).

Drugi važan Flavivirus koji predstavlja medicinski problem na globalnoj razini je i virus žute groznice (YF virus) koji uzrokuje bolest duž Afrike i Južne te Centralne Amerike. Postoje dva načina zaraze YF virusom. Prvi oblik je preko primata i naziva se "jungle yellow fever", odnosno „prašumska žuta groznica“, a drugi oblik, koji je i puno efikasniji, vrši se putem vrste *Aedes aegypti* i raširen je u svim urbanim sredinama (Foster i Walker, 2019). Zanimljivo je da YF virus nije prisutan na području Azije iako postoji veliki rizik za njegovo pojavljivanje zbog velike brojnosti stanovništva te prisutnosti urbanog vektora *Ae. aegypti*.

Jedna od hipoteza koja objašnjava ovaj fenomen govori da dolazi do pojave unakrsnog imuniteta drugih flavivirusa, posebice Dengue virusa, te da ta pojava sprječava širenje YF virusa ovim prostorima. Ovoj hipotezi u prilog idu i dokazi dobiveni eksperimentima koji pokazuju da antitijela, nastala za heterotipične flaviviruse, mogu služiti kao zaštita od YF virusa tako što smanjuju virusni titrat u krvi, odnosno brojnost virusa u krvi (Monath i Vasconcelos, 2015).

Žuta groznica je infekcija čiji primarni ciklus ne uključuje ljude već primare i komarce s diurnalnom aktivnošću koji obitavaju u šumskih područjima. Za područje Amerike to je *Haemagogus spp.*, a za područje Afrike *Aedes spp.*, koji omogućuju preživljavanje virusa tijekom sušne sezone vertikalnim prijenosom unutar generacija komaraca (Monath, 2001). *Haemagogus leucocelaenus* (Dyar & Shannon, 1924) sekundarni je vektor YF virusa, a još jedno zanimljivo otkriće potječe iz Argentine, gdje su zapaženi slučajevi u kojima je vektor bio *Sabethes albiprivus* (Theobald, 1903). Općenito, vektori i povezani ekološki obrasci transmisije YF virusa variraju po regijama, a primarnim ciklusom smatra se oblik prisutan u centralnoj Africi (evolucijskim podrijetlom virusa). Karakterizira ga odvijanje u tropskim kišnim šumama i uključenost komaraca koji nastanjuju duplje u drvećima (*Aedes africanus* i blisko srodna vrsta *Aedes opok* (Corbet & Someren, 1962) ) i ne-čovjekolike primare (Monath i Vasconcelos, 2015). Stopa infekcije u ovakvim ciklusima relativno je niska, uzrokujući relativno malu brojnost ljudskih slučajeva. U istočnoj Africi primarni vektor *Ae. aegypti* nije antropofilan te možda vjerojatno ne igra nikakvu ulogu u transmisiji, već njegovu ulogu preuzima vrsta *Aedes bromeliae* (Theobald, 1911) koja nastanjuje duplje u drvećima, lišće banana itd (Monath i Vasconcelos, 2015).

Zaraza YF virusom pokazuje varijabilnu kliničku manifestaciju, od nespecifične kratkotrajne bolesti, pa sve do smrtno hemoragijske groznice. Inkubacijski period nakon zaraženog ugriza traje 3-6 dana, a bolest se tipično pojavljuje naglom vrućicom, trncima, malaksalosti, glavoboljom, bolovima u donjem dijelu leđa, lokaliziranim bolovima u mišićima, mučninom i vrtoglavicom (Monath, 2001). Jedan od simptoma je i povećana koncentracija bilirubina u krvi, što uzrokuje žutu obojenost kože i sluznice od čega je i potakao naziv bolesti. Hemoragijska se krvarenja najčešće manifestiraju u obliku krvarenja desni, laganog nastanka masnica i otkidanja unutarnje sluznice želuca što uzrokuje karakterističnu crnu obojenost izbačenog želučanog sadržaja (Foster i Walker, 2019).



**Slika 8.** Mogući načini transmisije virusa Žute groznice (preuzeto i prilagođeno iz: Monath, 2001)

Skupina flavivirusa, čiji su prenositelji komarci, pripada tzv. antigenskom kompleksu Zapadnog Nila, koji uključuje geografski izrazito udaljene sojeve virusa. Sličnost ovih virusa očituje se u endozootičkom ciklusu, a u ovaj kompleks ubrajaju se: virus Zapadnog Nila (West Nile virus, WN), virus Japanskog Encefalitisa (Japanese encefalitis virus, JE), St. Louis encefalitis virus (SL virus) i Murray Valley encefalitis virus (MV virus) (Foster i Walker, 2019).

Japanski encefalitis (JE) akutna je bolest koja pogađa ljude, ali i brojne domaće životinje, poput konja i svinja. Blizak je „srodnik“ virusu uzročniku Murray Valley encefalitisa, a sinonim mu je i „Japanski B encefalitis“, kako bi ga se razlikovalo od Vom Economo ili tip A encefalitisa (Chambers i Monath, 2003).

JE virus originalno se izolirao iz moždanog tkiva pacijenta preminulog od encefalitisa u Tokiju 1934. godine, a prvi izolat dobiven je iz komarca vrste *Culex tritaeniorhynchus* (Giles, 1901) 1938. godine. Distribucija ovog virusa ograničena je na umjerene i tropske dijelove Istočne i Južne Azije, a većinski je raširen u ruralnim područjima, pogotovo onim povezanim s navodnjavanim farmama riže (van den Hurk i sur., 2009).

JE virus uspješno je izoliran iz preko 30 vrsta komaraca. Ipak, vrste iz sub grupe *Culex vishnui*, koji uobičajeno nastanjuju rižina polja, pokazali su se kao uspješniji vektori, a među njima posebice se ističe vrsta *Cx. tritaeniorhynchus*, koja se ujedno smatra i glavnim vektorom.

Osim navedene vrste u regionalnom prijenosu posebice se ističu vrste *Culex gelidus* (Theobald, 1901), *Culex fuscocephala* (Theobald, 1907) i *Culex annulirostris* (Skuse, 1889) (van den Hurk i sur., 2009). Neki od razloga zašto se vrsta *Cx. tritaeniorhynchus* smatra glavnim vektorom je njegova efektivnost u samoj transmisiji, ali i replikaciji virusa te potrebi za niskom stopom virusa za uspješnu infekciju komarca. Preferencija hranjena na pticama i svinjama, u kojima je omogućeno održavanje visoke stope virusa, rezultira velikim udjelom zaraženih komaraca unutar populacije *Cx. tritaeniorhynchus* (Endy i Nisalak, 2002). Navedene vrste nisu jedine sposobne prenositi virus na ljude i domesticirane životinje, jer su se JE infekcije pojavile i na područjima gdje navedene vrste ne obitavaju. Mogući *Aedes* vektori nisu jasno implicirani, iako je virus izoliran iz barem 5 vrsta iz roda *Aedes* pronađenih u prirodi (*Ae. albopictus*, *Aedes curtipes* (Edwards, 1915), *Aedes esoensis* (Dolbeskin, Goritzkaja i Mitrofanova, 1930), *Aedes togoi* (Theobald, 1907) i *Ae. vexans*) (Rosen, 1986). Postoji generalni konsenzus da su ptice "uobičajeni" domaćini JE virusa, budući da je u prirodi izoliran iz velikog broja različitih vrsta divljih i domesticiranih ptica. Kod svih se pojavljuje dovoljno visoka koncentracija virusa u krvi da bi infekcija komarca bila uspješna, a samim time i daljnja transmisija virusa na novog pogodnog domaćina (Rosen, 1986).

Infekcija JE virusom u ljudi uzrokuje široki spektar kliničkih manifestacija od asimptomatske infekcije preko slabe vrućice, pa sve do fatalnog meningomijeloencefalitisa (van den Hurk i sur., 2009). Faktori rizika vezani uz infekciju ljudi JE virusom uključuju nedostatak JE specifičnih antitijela, koja mogu nastati prirodnim putem, ili mogu biti dobivena putem cjepiva. Nadalje, važan faktor rizika predstavlja i život u ruralnim krajevima endemičnim za JE virus, kao i ponašanje koje povećava izloženost vektorima, poput izloženosti noću, nedostatka mreža za krevet ili repelenata (Endy i Nisalak, 2002).

Unutar ovog kompleksa nalaze se i neki manje poznati virusi endemični za određene države, npr. St. Louis encefalitis virus (SL virus) koji je 1933. godine utvrđen kao uzročnik bolesti nalik encefalitisu. Pojavio se u gradu Paris u saveznoj državi Illinois i u gradu St. Louis u državi Missouri u SAD-u. Bolest većinom pogađa mlađu i stariju populaciju, a na području Sjeverne Amerike opisana su 3 endozootička ciklusa (Foster i Walker, 2019). SL virus transmisija uspješno je izvršena u laboratorijskim uvjetima koristeći sljedećih 9 vrsta: *Culex tarsalis*, *Culex pipiens* (Linnaeus, 1758), *Culex coronator* (Dyar i Knab, 1906), *Aedes lateralis* (Theobald, 1908), *Aedes taeniorhynchus* (Wiedemann, 1821), *Aedes vexans*, *Aedes nigromaculis* (Ludlow, 1906), *Theobaldia incidens* (Thomson, 1869), *Culiseta inornata* (Williston, 1893) (Hammon, 1943).

*Cx. tarsalis* navodi se kao glavni vektor u ciklusu komarac-ptica-komarac, a na području Kalifornije *Cx. pipiens* i *Cx. quinquefasciatus*, i moguće *Cx. stigmatosoma* (Dyar, 1907), kao sekundarni vektori.

Na području Latinske Amerike i Kariba virus je izoliran iz rodova *Culex*, *Sabethes*, *Mansonia*, *Wyeomyia* i drugih, iako pojava ljudskih infekcija na ovim područjima nije učestala (Foster i Walker, 2019).

SL virus kod ljudi uzrokuje infekciju centralnog živčanog sustava koja se očituje kroz široki spektar kliničkih manifestacija, od neprimjetne infekcije sve do smrti uzrokovane encefalitisom. Infekcije su većinom asimptomatske, a kod djece i mladih, ukoliko dođe do pojave simptoma, pojavljuje se u obliku vrućica i glavobolje. Povećanjem životne dobi povećava se i rizik od jačanja simptoma, a čak 90% slučajeva završi razvojem encefalitisa (Monath, 2019).

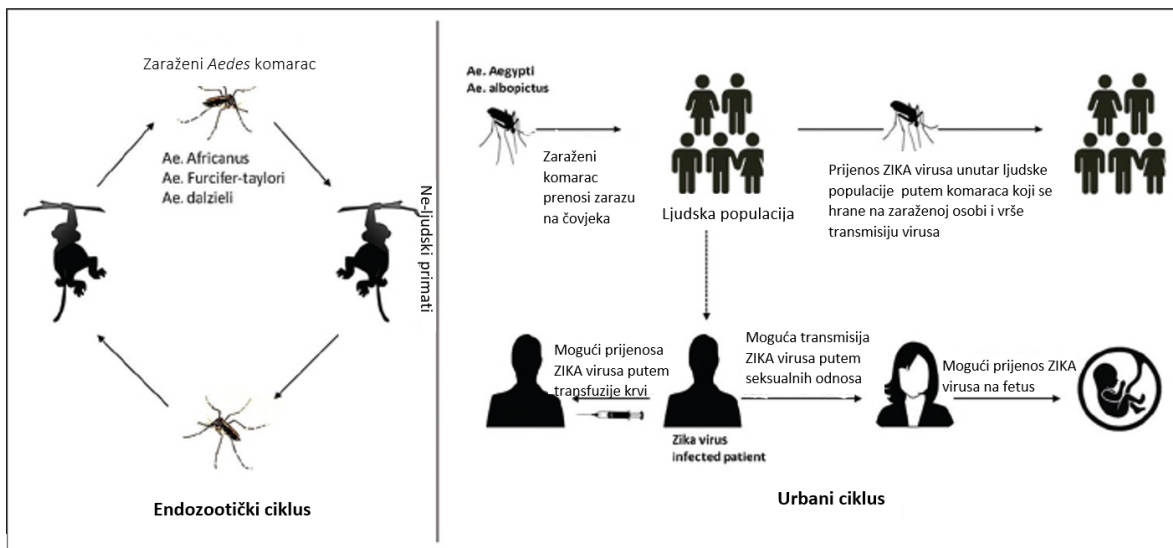
Virus slične endemičke raširenosti je i Murray Valley encefalitis virus (MV virus) koji se pojavljuje u sjeverozapadnoj Australije i i krajnjim dijelovima Sjevernog teritorija. Prisutan je u ciklusu koji uključuje ptice močvarice i komarce, primarno vrstu *Culex annulirostris* (Skuse, 1889) (Knox i sur., 2012). Osim na navedenu vrstu laboratorijski eksperimenti pokazali su i mogućnost transmisije sa zaraženih kokoši na vrste *Cx. annulirostris*, *Cx. quinquefasciatus*, *Aedes occidentalis* (Skuse, 1889) i *Ae. vigilax* (Skuse, 1889) (McLean, 1953). Infekcija kod ljudi uključuje inkubacijsku fazu od 1-4 tjedna, nakon čega slijedi faza razvoja same bolesti u koju su tipično uključeni simptomi poput vrućice i glavobolje. Ostali simptomi koji se mogu javiti uključuju mučninu, povraćanje, proljev, osip i kašalj (Knox i sur., 2012).

Još jedna prepoznatljiva bolest uzrokovana flavivirusom je i groznica Zapadnog Nila, uzrokovana istoimenim virusom (WNV virus). Virus je raširen u Africi, na Bliskom istoku, Europi, dijelovima bivšeg Sovjetskog saveza, Indiji, Indoneziji i Sjevernoj te Južnoj Americi, a za njegovu transmisiju može poslužiti veliki broj vrsta komaraca. Primarni vektori ovog virusa ipak su komarci pripadnici roda *Culex*, pogotovo vrste *Cx. pipiens* i *Cx. inuvittatus* (kasnije *Aedes vittatus*, Bigot, 1861) (Foster i Walker, 2019). U transmisiji mogu sudjelovati i vrste koje se originalno hrane na pticama, ali i one koje se ponekad hrane na ljudima ili konjima. Ova činjenica doprinosi mogućem razvoju „mosta“ transmisije kao, npr. kod *Coquillettidia perturbans* i *Aedes vexans*. Neke studije u Sjevernoj Americi pokazale su da se virus može prenijeti s majke na potomke transovarijskim prijenosom (Foster i Walker, 2019).

Većina infekcija kod prolazi asimptomatski, a za pojavu simptoma potreban je proces inkubacije u trajanju 2-14 dana. WN groznica najčešće se manifestira naglom pojavom simptoma kao što su vrućica, glavobolja i bolovi u mišićima (Campbell i sur., 2002).

Zadnji predstavnik flavivirusa značajan za ljude, čiji su vektori komarci, je ZIKA virus. Ovaj virus prvi put je izoliran 1947. godine iz vrste *Macaca mulatta* (Rezus makaki) (Zimmermann, 1947) u Ugandi. Ubrzo nakon toga otkriven je i u vrsti komarca *Aedes africanus*, što navodi na zaključak da su majmuni rezervoari i domaćini amplifikatori ZIKA virusa (Foster i Walker, 2019). ZIKA virus zadržava se u dvije forme: „šumskoj“ ili „divljoj“ te urbanoj formi. U Africi je ZIKA virus prisutan u ciklusu koji uključuje ne-ljudske primare i komarce roda *Aedes* koji nastanjuju šumska područja, a vrste *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer* i *Ae. taylori* navode se kao mogući vektori na području Afrike i Azije (Petersen i sur., 2016). Urbana transmisija ZIKA virusa odvija se čovjek-komarac-čovjek ciklusom, za koji su značajne vrste *Ae. aegypti* i *Ae. albopictus* kao dva glavna vektora. Uz njih, kao mogući vektori navode se vrste *Ae. hensilli* (Farner, 1945) i *Ae. polynesiensis* (Marks, 1951). ZIKA virus izoliran je i iz drugih vrsta, poput *Ae. unilineatus* (Theobald, 1906), *Anopheles coustani* (Laveran 1900) i *Mansonia uniformis* (Theobald, 1901), ali istraživanja su pokazala da je sposobnost ovih vrsta da budu vektori izrazito niska (Petersen i sur., 2016).

Tipična ZIKA infekcija uzrokuje blago povišenu temperaturu, glavobolju, osip i ponekad bolove u zglobovima, najčešće ne rezultira smrću, i često prolazi asimptomatski (Foster i Walker, 2019). Analize sekvence RNA genoma potvrđuju da je virus nastao u Istočnoj Africi te da se potom širio na zapad, zatim u Aziju, što je rezultiralo nastankom različitih evolucijskih linija. Postoje i određeni dokazi da se ZIKA virus može prenijeti sa zaražene majke na dijete, što uzrokuje određene abnormalnosti u razvoju samog fetusa (Petersen i sur., 2016).



**Slika 7.** Transmisija ZIKA virusa (preuzeto i prilagođeno sa: [http://www.ijpvmjournal.net/viewimage.asp?img=IntJPrevMed\\_2017\\_8\\_1\\_6\\_199641\\_f2.jpg](http://www.ijpvmjournal.net/viewimage.asp?img=IntJPrevMed_2017_8_1_6_199641_f2.jpg))

### 3.5. BOLESTI UZROKOVANE VIRUSIMA IZ PORODICE BUNYAVIRIDAE

Porodica Bunyaviridae uključuje dva roda: *Orthobunyavirus* i *Phlebovirus*. Virusi iz roda *Orthobunyavirus* tvore kompleksnu i raznoliku grupu s preko 50 vrsta, rasprostranjeni su po cijelom Svijetu, a samo u rodu *Phlebovirus* razlikujemo oko 37 sojeva virusa. Od 30 sojeva pripadnika roda *Orthobunyavirus* koji su povezani s bolestima u ljudi i životinja, čak 14 serotipova pripada tzv. kompleksu Kalifornijskog encefalitis virusa (Foster i Walker, 2019).

Virus Kalifornijskog encefalitisa (California encephalitis virus, CE virus) glavni je predstavnik istoimenog kompleksa, a endemičan je centralnoj Kaliforniji gdje uzrokuje vrućice i "ljetne prehlade". CE virus izoliran je 1943. godine iz komarca na području okruga Kern u Kaliforniji, a istraživanja su pokazala da jedna trećina tamošnjeg stanovništva ima pozitivan serološki test, što ukazuje na endemičnost virusa ovom području (Rust i sur., 1999). Najčešći su simptomi bolesti vrućica, povraćanje, glavobolja i umor, a klinička infekcija može se manifestirati u tri oblika: encefalitis, meningitis i meningoencefalitis (Cramblett i sur., 1966). Istraživanja životnog ciklusa i povezanosti virusa i komarca identificirale su, kao glavne vektore prijenosa ovog virusa na području Kalifornije, vrste *Ae. melanimon* (Dyar, 1924) i *Ae. dorsalis* (Meigen, 1830). Pored navedenog, utvrdila se i mogućnost transovarijskog prijenosa virusa direktno na potomke.

Još jedan važan virus iz ovog kompleksa je La Crosse encefalitis virus (LAC virus) koji uzrokuje akutnu povišenu temperaturu kod djece (Foster i Walker, 2019). Uobičajeni vektor La Crosse virusa je agresivna vrsta *Aedes triseriatus* (Say 1823) koji nastanjuje duplje drveća i preferira šumska staništa, za razliku od npr. *Aedes aegypti*. Upravo zbog opisane karakteristike *Ae. triseriatus* kao vektora, zaraza ljudi češće se događa u blizini ili šuma prije nego li u urbanim sredinama gdje je veći rizik od, npr. infekcija žute groznice ili Dengue groznice (Rust i sur., 1999). Epidemiološka istraživanja u Wisconsinu pokazala su da je LAC virus prisutan u prirodi u ciklusu koji uz navedenu vrstu komarca *Ae. triseriatus* uključuje male, danju aktivne sisavce, poput vjeverica. Određeni dokazi upućuju i na mogućnost transovarijskog prijenosa LAC virusa s majke na potomstvo (Watts i sur., 1973).

Usljed ovih otkrića postavile su se i određene teorije o načinu prezimljavanja virusa, a upravo jedna od njih tvrdi da je ovaj transovarijski prijenos ključan za preživljavanje zime. U prilog ovoj tezi ide par dokaza, od kojih je najjači uspješnost izolacije LAC virusa iz mužjaka *Ae. triseriatus*, za kojeg je poznato da se nikada ne hrani krvlju i kojemu je jedini izvor zaraze virusom nasljeđivanje od majke (Watts i sur., 1973). Otkrivena je i mogućnost da tako zaraženi mužjaci mogu prenijeti zarazu na drugu ženku tijekom parenja (Foster i Walker, 2019).

LAC virus uzročnik je bolesti koja pretežno pogađa djecu, u kojih samo manjina razvija simptome, dok kod ostalih bolest prolazi asimptomatski. Simptomi infekcije mogu varirati, od relativno blagih, poput vrućice, do vrlo opasnog meningitisa i encefalitisa, koji najčešće završavaju smrću. Skoro polovica djece kod koje se manifestiraju fizički simptomi encefalitisa završi u bolnici zbog napadaja, ali sama stopa smrtnosti uzrokovana LAC virusom dosta je niska (ispod 1%) (McJunkin i sur., 1998).

Bliski srodnik La Crosse virusa je i tzv. „Snowshoe hare virus“ (u slobodnom prijevodu „virus američkog zeca“, SSH virus) koji, unatoč srodnosti s LAC virusom, pokazuje izrazito drugačiju ekologiju. Potvrđeno je tek deset slučajeva oboljenja ljudi SSH virusom, i to u pokrajinama Ontario, Québec i Novoj Škotskoj (u Kanadi) (Foster i Walker, 2019).

Još jedan virus uskog areala je i James town canyon virus (u slobodnom prijevodu: „virus encefalitisa kanjona James town“, JC virus), originalno izoliran iz vrste *Culiseta inornata* u Coloradu, iako mu uobičajene vektore čine komarci iz roda *Aedes* (Foster i Walker, 2019). JC virus raširen je duž umjerenog pojasa Sjeverne Amerike i u prirodi je prisutan u ciklusu koji uključuje komarce i jelene. Unatoč relativno velikom arealu broj ljudskih infekcija vrlo je nizak.

Za razliku od LAC virusa JC virusne infekcije pojavljuju se češće kod odraslih te je pojava meningitisa učestalija (Report, 2011). Slučajevi zaraza pojavili su se u pokrajini Ontario, New Yorku i Michiganu (Foster i Walker, 2019). Sezonska pojava povezana je i s vektorima, uključujući vrstom iz roda *Aedes*, koji vrlo brzo nakon zimskog perioda započinju svoj razvoj i razmnožavanje (Report, 2011).

Važan pripadnik roda *Orthobunyavirus* za područje Europe je Tahyna virus (TAH), sudeći po tome da se pojavljuje u Europi i dijelovima zapadne Azije. Navodi se kao uzročnik bolesti kod ljudi povezanih s povišenom tjelesnom temperaturom i bolestima centralnog živčanog sustava koje su se pojavile na području Francuske, bivše Čehoslovačke i Tadžikistana (Foster i Walker, 2019). Originalno je virus izoliran 1958. godine iz vrsta *Aedes vexans* i *Ochlerotatus caspius* u selima Tahyna i Križani u istočnom dijelu Slovačke. Vektore čine *Ae. vexans*, *Ae. cinereus* (Meigen, 1818), *Ochlerotatus caspius* (Pallas 1771), *Oc. cantans* (Meigen, 1818), *Oc. punctator* (Kirby, 1837), *Oc. communis* (De Geer, 1776), *Oc. flavescens* (Müller 1764), *Culiseta annulata*, *Culex modestus* (Ficalbi, 1889), a originalni domaćini su vrste dvojezubaca (Lagomoropha), ježeva (Erinaceidae) i glodavaca (Rodentia).

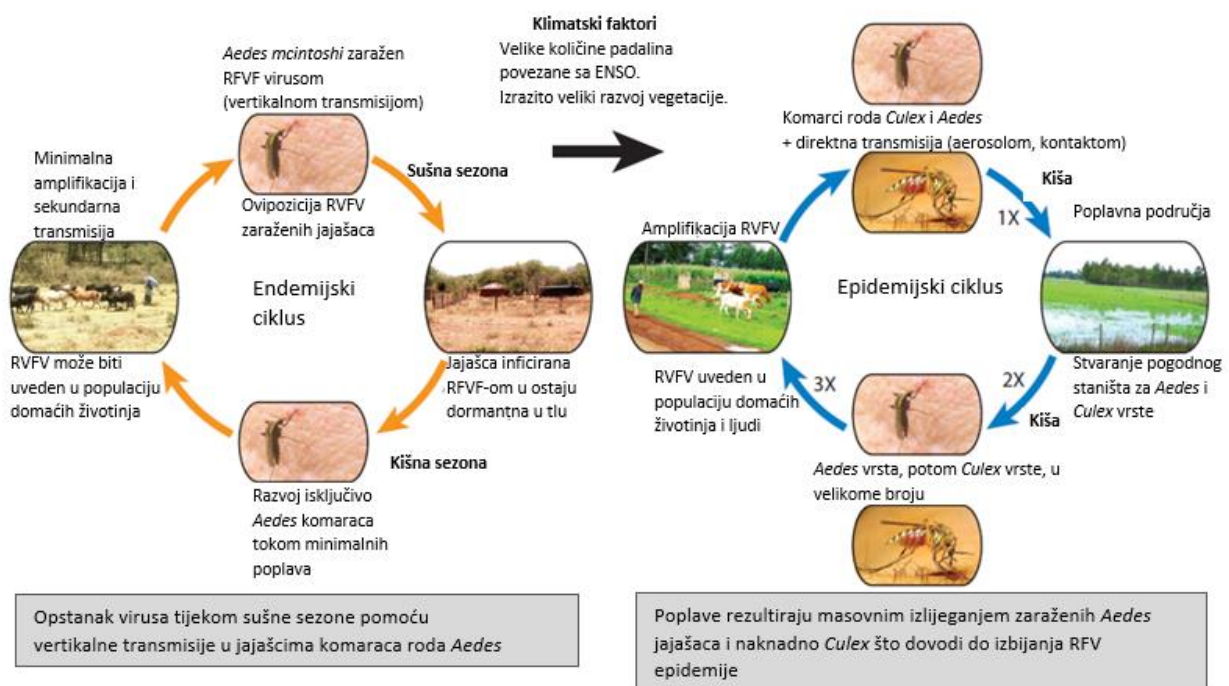
Ljudska infekcija manifestira se u različitim oblicima, a neke od simptoma čine povišena tjelesna temperatura, glavobolja, konjunktivitis, umor, mučnina, anoreksija, bol u zglobovima i dr. Bolest se većinom pojavljuje ljeti i rano u jesen, slično LAC virusu, većinom pogađa djecu (Hubálek, 2008).

Osim predstavnika roda *Orthobunyavirus* postoje i ljudski patogeni među sojevima unutar roda *Phlebovirus*, kao npr. Rift Valley virus (u slobodnom prijevodu „virus groznice Velike Rasjedne Doline“, RFV virus), poznati uzročnik velikog pomora domaće stoke na područjima istočne i dijelovima zapadne Afrike.

Zaraza se prenosi ubodom komarca, konzumacijom zaražene krvi ili inhalacijom virusa putem aerosola za vrijeme klanja stoke, što je i češći način zaraze (Foster i Walker, 2019). RFV prvi put je otkriven 1930. godine nakon što je došlo do niza smrtnih slučajeva i pobačaja među populacijom ovaca na području jezera Naivasha u Keniji. Daljnji izolati virusa potekli su od preko 53 vrste iz 8 rodova unutar porodice *Culicidae* i to na područjima gdje se odvija epizootička transmisija. Neke vrste koje su implicirane kao vektori RFV virusa su: *Ae. aegypti*, *Ae. africanus*, *An. vexans*, *An. gambiae*, *An. squamosus*, *Coquillettidia fuscopennata* (Theobald 1903), *Cx. fatigans* i dr (Linthicum i sur., 2016).



Stopa smrtnosti u ljudi izrazito je mala, a simptomi povezani s pojavom bolesti su: povišena tjelesna temperatura, glavobolja, retinitis i u rijetkim slučajevima bolesti jetre (Foster i Walker, 2019). Nasuprot toga smrtnost, morbiditet i stopa pobačaja kod domaće stoke, primarno ovaca, koza i goveda, izrazito je visoka, a važnu ulogu u transmisiji imaju *Aedes* vektori. Vrste iz roda *Culex* i *Mansonia* služe primarnom horizontalnom prijenosu RFV virusa sa zaražene stoke na ljude. Pojava epidemije RF groznice povezuje se s pojavom velike količine padalina, što je pak povezano s preživljavanjem sušne sezone *Aedes* vrsta u obliku jajašaca u tlu ili dubljima drveća (Linthicum i sur., 2016).



**Slika 10.** Transmisija virusa Rift Valley groznice. (preuzeto i prilagođeno iz: Linthicum i sur., 2016)

#### 4. MJERE KONTROLE I LIJEČENJA BOLESTI

Četiri glavna cilja kontrole populacije komaraca čine: sprječavanje ugriza komaraca, održavanje populacije komaraca u prihvatljivoj gustoći, minimalizacija komarac-kralježnjak kontakta i smanjivanje dugovječnosti ženki (neuspješno zatvaranje životnog ciklusa patogena kojeg prenose). Postoji više načina i pristupa kontroli bolesti, a jedan od najjednostavnijih i najdirektnijih je onaj na osobnoj razini. Izbjegavanje izloženosti vanjskom okolišu u vrijeme kada je najveća aktivnost komaraca, korištenje mrežica za prozore kako bi se spriječio ulazak komaraca u kućanstva, korištenje mreže za krevet tretirane sintetičkim piretroidima koji odbijaju komarce i ubijaju one koje slete na njih, poželjne su mjere prevencije uboda, a time i zaraze (Foster i Walker, 2019).

Biološki načini kontrole uključuju uvođenje novih predatora u staništa pri čemu zračni predatori, poput vretenaca, ptica ili šišmiša, nisu pogodni zbog svoje nespecijaliziranosti komarcima te stoga igraju malu ili nikakvu ulogu u smanjivanju njihove brojnosti. Veći fokus stavlja se na uvođenje ili korištenje već prisutnih predatora za stadij ličinki poput *Gambusia affinis* („mosquito fish“) ili *Fundulus spp.* („kilifish“). Uz modifikacije staništa čine tradicionalne i pouzdane načine kontrole komaraca pri čemu se staništa za odmor odraslih jedinki mogu izmijeniti tako da postanu nepogodna (Foster i Walker, 2019). Koriste se i saznanja iz genetike kako bi se doskočilo problemu. Postoje dva pristupa genetičke kontrole populacije komaraca. Prvi pristup je tzv. samo-limitirajući sustav u kojem se oslobađaju sterilni ili inkompatibilni mužjaci. Druga mogućnost je tzv. samo-održavajući sustav u kojem se prirodni vektorska populacija zamjenjuje drugom populacijom čija je vektorska efikasnost puno niža (Foster i Walker, 2019).

Klasičan oblik prevencije, koji nije uvijek uspješan, tretiranje je insekticidima namijenjenim odrasloj fazi ili fazi ličinke tzv. larvicidima. Larvicidi se ostavljaju na vodenim površinama gdje se razvijaju ličinke, ili gdje bi se potencijalno mogle razvijati, odnosno gdje dolazi do akumulacije slatke vode (Foster i Walker, 2019). Jaja, ličinke i kukuljice komaraca najčešće se tretiraju: organo fosfatima, insekticidima za kontrolu rasta i mikrobnim agentima. Nedostatak navedenih kemikalija njihov je štetan utjecaj na ljudsko zdravlje i okoliš te mogućnost razvoja otpornosti kroz generacije. U ove svrhe, nedavno su uvedeni ekološki prihvatljivi oblici suzbijanja komaraca, između ostalog i prirodni insekticidi čija se potrošnja povećala u proteklih nekoliko godina. Kao prirodni insekticidi najčešće se koriste ekstrakti biljaka, esencijalna ulja i čisti metaboliti (Benelli, 2015).

Dobru učinkovitost u sprječavanju izlaska larvi iz jajašaca pokazala su esencijalna ulja đumbira (*Zingiber officinalis*), a vrlo efektivnom pokazala se i tzv. PON-NEEM mješavina. Mješavina sadrži ekstrakte ulja Nima (*Azadirachta indica*) i Indijske breze (*Pongamia glabra*), a njezina 100% -tna učinkovitost u suzbijanju razvoja jajašaca vrsta *Ae. aegypti* i *Ae. albopictus* čini ju važnom karikom u mogućoj prevenciji zaraze, budući da su ove dvije vrste poznate kao vektori mnogih bolesti (detaljnije opisane u poglavljima iznad) (Benelli, 2015).

Biljni preparati predstavljaju dobro polazište za buduća rješavanja populacije komaraca, no, poneke ključne točke potrebno je bolje proučiti, između ostalog, točno objašnjenje mehanizma djelovanja. Osim navedenog potrebna je i njihova kemijska karakterizacija, identifikacija i standardizacija te evaluacija mogućeg korištenja industrijskih nusprodukata biljnog podrijetla (Benelli, 2015).

Još jedan prihvatljivi oblik kontrole komaraca, prvenstveno ipak namijenjen kontroli nametnika na usjevima je i korištenje Bt transgeničnih biljaka. *Bacillus thuringiensis* (Berliner, 1915), biopesticid poznat kao i Bt, je gram pozitivna bakterija koja se u prirodi pojavljuje u tlu, a posjeduje i mogućnost formiranja spora. Bt je poznat kao rezervoar različitih insekticidnih proteina kao npr.  $\delta$ -endotoksina, citolitičkih proteina, vegetativnih insekticidnih proteina itd., od kojih su najprimjenjiviji  $\delta$ -endotoksini koji su se pokazali izrazito efektivni na različitim vrstama usjeva u borbi protiv različitih vrsta nametnika unutar reda kukaca (Insecta) (Kumar i sur., 2008). Nakon proteolitičke aktivacije u srednjem crijevu kukca, Bt toksini se vežu na membranu epitelne stanice srednjeg crijeva i stvaraju pore koje uzrokuju oticanje stanica i lizu stanice (Tabashnik, 1994).

U usporedbi sa kemijskim pesticidima Bt ima nekoliko prednosti od kojih možda najvažnija je visoka toksičnost za kukce, ali istovremeno visoka specifičnost zbog čega Bt nije toksična za ljude niti životinje i širok raspon štetnih organizama koji ne pripadaju ciljanoj skupini. Ekspresija Bt gena u duhanu i rajčici bio je prvi primjer genetičkog modificiranja biljaka u svrhu razvoja otpornosti na kukce-nametnike. Naknadno se nekoliko Bt gena ekspimiralo u transgeničnim biljkama uključujući duhan, krumpir, rajčicu, pamuk, patlidžan, riža itd. (Kumar i sur., 2008).

Rezultati laboratorijskih istraživanja su pokazala mogućnost pojave rezistentnosti na Bt u noćnim leptirima (Lepidoptera), kornjašima (Coleoptera), komarcima (Culicidae) i drugim dvokrilcima (Diptera).

Primarna prednost laboratorijskih selekcijskih istraživanja je velik stupanj kontrole, a glavna mana je da ne moraju nužno predstavljati stvarnu situaciju u divljoj populaciji (Tabashnik, 1994). Unatoč dugo prisutnom korištenju Bt transgeničnih biljaka broj slučajeva rezistencije kukaca na Bt toksine u prirodi je izrazito malen što isto predstavlja prednost nad kemijskim pesticidima za koje je većina današnjih nametnika razvila otpornost (Kumar i sur., 2008).

Kontrola i prevencija bolesti putem kontrole brojnosti populacije komaraca (vektora) redukcijom pogodnih staništa za razmnožavanje dugoročno može imati utjecaj na širenje bolesti, ali u bližoj budućnosti ne čini vrlo efikasan način rješavanja problema (Gubler i Clark, 1995). Pojava otpornosti komaraca na insekticid uobičajena je i pretpostavlja se da otpornost povećava vjerojatnost transmisije bolesti tako što povećava brojnost populacije, što posljedično omogućava komarcima duži životni vijek u prisustvu insekticida (McCarroll i sur., 2000).

Cjepiva predstavljaju najefikasniji način prevencije bolesti iako danas ona postoje samo za određene viroze, žutu groznicu, JE encefalitis kod ljudi, dok za EEE virus, WEE virus i VEE virus zasada postoje samo ona namijenjena imunizaciji konja. Otkriće cjepiva protiv virusa Žute groznice (1927. godine) pripisuje se Maxu Theileru kojemu je zbog navedenog otkrića uručena Nobelova nagrada za medicinu (Foster i Walker, 2019).

Za flaviviruse karakteristično je da se sva cjepiva koja su do sada proizvedena, ili su u procesu, baziraju na ometanju proteina E. Ovaj protein ima dvojaku ulogu u ulasku virusa u stanici. Prva je spajanje na receptor na membrani, a druga fuzija membrana. Upravo zbog ovih važnih inicijalnih funkcija ovaj se protein našao na meti neutralizirajućih antitijela koja sprječavaju njegove funkcije i time preveniraju infekciju. Postoji velik broj dokaza da neutralizirajuća tijela uspostavljaju dugoročnu zaštitu od bolesti i stoga njihova brojnost najbolje ukazuje na imunost na flaviviruse. Postoji i mogućnost unakrsne imunizacije za izrazito bliske viruse unutar ovog roda koji se stoga grupiraju u tzv. serokomplekse (Heinz i Stiasny, 2012).

Problem stvara Dengue virus, budući da se njegov serokompleks sastoji od 4 serotipa od kojih svaki u sebi sadrži po više genotipova. Dvije glavne činjenice koje predstavljaju problem uspješnosti stvaranja cjepiva su: potreba da cjepivo inducira jednako kvalitetnu zaštitu protiv sva 4 serotipa istovremeno i da se smanji rizik od slabljenja imuniteta tokom vremena (Heinz i Stiasny, 2012). Prvi kandidati za cjepiva protiv Dengue virusa nastali su ubrzo nakon prve uspješne izolacije samog virusa od strane japanskih i američkih znanstvenika.

Aktivan nadzor bolesti predstavlja važnu kariku u programu prevencije Dengue groznice. Cilj ovog nadzora je pružiti rano upozorenje ili predvidjeti epidemijsku transmisiju, iz čega slijedi ideja da, ako je moguće predvidjeti epidemije, moguće ih je i spriječiti naglom i hitnom kontrolom populacije komaraca (Gubler, 1998). Glavni faktori koji su utjecali na širenje DHF su nepredviđeno povećanje populacije i s time povezana neplanska i nekontrolirana urbanizacija, pogotovo u tropskim zemljama u razvoju.

Neplanska urbanizacija sa sobom nosi probleme poput pojave kućanstava koja su ispod standarda, nagomilavanje ljudi, pogoršanje kvalitete vode, kanalizacije i neadekvatne kontrole smeća, koji pogoduju stvaranju savršenih uvjeta za povećanje transmisije bolesti čiji su vektori komarci, a time i bolesti uzrokovane flavivirusima (Halstead, 2017).

Pretpostavka je da će klimatske promjene u budućnosti doprinijeti znatnom povećanju broja oboljelih ljudi, te da će utjecati na proporciju globalne populacije koja će biti pod rizikom od zaraze Dengue groznicom. Po svemu sudeći, budući socijalni trendovi ipak bi mogli uzrokovati smanjenje mogućnosti izjednačavanja potencijala bolesti s njenom stvarnom raširenošću (Hales i sur., 2002).

U jugoistočnoj Aziji areal Dengue virusa preklapa se s arealom virusa Japanskog encefalitisa (JE virus), čija se kontrola i prevencija transmisije postiže na tri glavna načina. Prvi način je cijepljenjem ljudske populacije, drugi uključuje kontrolu amplifikacijskih vektora putem cijepljenja ili promjenom u uzgoju stoke, a treći je kontrola same populacije vektora. Od tri navedena načina cijepljenje ljudske populacije navodi se kao najučinkovitiji način (van den Hurk i sur., 2009). Pokazuje se određeni trend smanjenja infekcija JE virusom u državama poput Japana i Koreje, što se pripisuje socioekonomskom napretku, povećanoj urbanizaciji, povećanim korištenjem agrikulturnih pesticida i smanjenjem zemljišta korištenog u kultivaciji riže te poboljšanje uvjeta uzgoja svinja. Unatoč ovome, ostatku Azijskih zemalja JE virus i dalje predstavlja zdravstveni problem smrtonosnih posljedica i/ili dugoročnih neuroloških komplikacija (Endy i Nisalak, 2002).

ZIKA virus također nema razvijeno efektivno cjepivo pa se prevencija i kontrola usmjerava na izbjegavanje ugriza komaraca putem redukcije seksualne transmisije i kontrolom populacije vektora. Potencijalne efektivne metode prevencije fokusiraju se na smanjenje infekcije u populaciji trudnica, što uključuje i izbjegavanje nepotrebnog putovanja u endemična područja ZIKA virusa. Izbjegavanje nezaštićenog seksa s partnerima koji imaju povećani rizik od zaraze ZIKA virusom također predstavlja važnu komponentu prevencije.

Mjere poput korištenja repelenata, tretiranje odjeće i mreža za krevet te korištenje klima uređaja također su poželjne (Petersen i sur., 2016).

Prevenција širenja bolesti uzrokovanih virusima roda *Orthobunyavirus* jednako je „neuspješna“, ali zanimljivo je da su se u prevenciju ovih bolesti uplele i moderne tehnologije. Stvoren je program monitoringa Rift Valley groznice koji koristi NDVI (normalized difference vegetation index) kako bi mapirao interakciju nekoliko varijabli, uključujući količinu padalina, temperaturu i vlažnost tla, koje su ključne za pojavu i opstanak vektora Rift Valley virusa te potencijalnog rizika od pojave bolesti. Kontrola bolesti danas poboljšana je ujedinenim korištenjem RVF virus monitoringa, ciljanog nadzora, cijepljenja životinja i kontrole vektora. (Linthicum i sur., 2016).

Za ostale viruse pripadnike ovog roda, npr. La Crosse virus, glavni način prevencije i dalje čini kontrola populacije glavnog vektora *Ae. triseriatus* smanjenjem dostupnosti povoljnih staništa za razmnožavanje. Ovakvi oblici prevencije nisu toliko uspješni i nemaju učinak na smanjenje stope bolesti u epidemijskih područjima. Mnogo efikasniji način bio bi razvoj cjepiva (McJunkin i sur., 1998).

Alfavirusi uzrokuju podjednake poteškoće u prevenciji i za njih također danas nisu dostupna cjepiva. Brojna istraživanja ljudskih infekcija pokazuju da VEE virus izaziva reakciju antitijelima, iako još nije sasvim jasno je li ovaj odgovor antitijelima dovoljan kako bi zaštitio pojedinca od razvoja encefalomijelitisa i, posljedično, smrti. Istraživanja u Sjevernoj Americi pokušavaju pronaći način do učinkovitog cjepiva koristeći rekombinantne viruse između WEEV, EEEV i Sindbis virusa (Aréchiga-Ceballos i Aguilar-Setién, 2015).

Ne postoji cjepivo ni protiv Chikungunya groznice (CHIKF), a prvi pokušaji stvaranja cjepiva dogodili su se početkom 1960-ih i uključivali su tretmane virusa deterdžentima. Važna spoznaja do koje se došlo naknadnim istraživanjima bila je podložnost određenih tkiva na CHIKV infekciju, dok je kod ostalih tkiva ona izostajala.

Na taj se način utvrdilo da su stanice epitela, endotela, primarni fibroblasti i u manjoj mjeri makrofagi podložni zarazi CHIKV. Replikacija nije bila prisutna u limfoidnim i monocitodnim linijama, kao ni u primarnim limfocitima ili monocitima ili pak u dendritskim stanicama nastalim iz monocita. Danas se se sve više vrše istraživanja usmjerena k tom cilju, a jednu zanimljivu karakteristiku čini osjetljivost virusa na isušivanje i termolabilnost pri temperaturama višim od 58 °C (Thiberville i sur., 2013).

Za limfatičku filarijazu, kao bolest koja nije uzrokovana virusom, pronađeni su efikasni lijekovi koji uključuju primjenu dietilkarbaminaza, ivermektina i albendazola. Navedeni lijekovi koriste se najčešće u međusobnim kombinacijama kako bi se smanjila brojnost mikrofilarija u krvi. U svrhu dijagnoze limfatičke filarijaze tradicionalno se oslanjalo na detekciju mikrofilarija u uzorku krvi koji se tipično uzimao tokom večeri zbog uglavnom noćne periodičnosti *W. bancrofti*. Danas preferirana metoda dijagnosticiranja filarijaze uzrokovane *W. bancrofti* detekcija je antigena, budući da se ovom metodom također detektiraju latentne infekcije (Taylor i sur., 2010).

Primijećena je i korelacija otpornosti na insekticide i uspješnosti vrste *Culex quinquefasciatus* kao vektora. Utvrđeno je da se otpornost bazira na stabilnoj pojačanoj amplifikaciji dvije esteraze i aldehid oksidaze koje su kodirane s oko 30kb na DNA. Jedna od navedenih esteraza nalazi se u povećanim koncentracijama u stanici (pogotovo u stanicama epitela crijeva, subkutikularnim slojevima itd.) te izaziva promjenu redoks potencijala ovih stanica (L. McCarroll i sur., 2000). Rezultati su pokazali da pojačana aktivnost esteraza u epitelu crijeva komarca može utjecati na L1 razvojni stadij larvi *W. bancrofti*, što pak vodi pretpostavci da ličinke ostaju "zarobljene" u stanicama epitela crijeva kod kukaca koji su otporni na insekticid, ali ne i kod kukaca koji su na njega manje osjetljivi. Širenje ovog svojstva pojačane esterazne aktivnosti unutar pripadnika vrste *Cx. quinquefasciatus* može se objasniti kao rezultat prirodne selekcije za detoksikaciju insekticida i za redukciju mikrofilarijznog napasnika (L. McCarroll i sur., 2000).

Dobar primjer neuspješnosti insekticida u prevenciji transmisije je primjer DDT-a i malarije. Pojava DDT-a nakon Drugog svjetskog rata omogućila je svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) poticanje mnogih novoosamostaljenih zemalja da pokušaju kontrolirati malariju kao bolest. Unatoč početnim uspjesima malarija se ponovno pojavila na već znanim područjima, a pored njih proširila se i na nova područja. Neuspješnost ovog programa pripisuje se pojavi rezistencije na insekticide i anti-malarijskih lijekova unutar populacije komaraca, kao i nemogućnosti pojedinih vlada da održe program zbog drugačijih prioriteta.

Ekološke promjene poput naglog razvoja, povećanja brojnosti stanovništva, građanskih nesuglasica i ratova također su odigrali važnu ulogu (Reither, 2001).

## 5. ZAKLJUČAK

Komarci su već dugo vremena prepoznati kao vektori prijenosnici brojnih uzročnika različitih bolesti koje pogađaju ljude, ali i brojne druge kralježnjake. Uzročnici su najčešće virusi, ali mogu biti i Protisti kao na primjeru malarije. Uspješnost komaraca kao vektora očituje se u raširenosti navedenih bolesti među ljudskom, ali i životinjskom populacijom te stoga igraju važnu ulogu u zdravstvenom, ali i ekonomskom pogledu (pomor stoke). Raširenosti komaraca po skoro svim pojasevima te njihova izdržljivost i brza mogućnost promjene na okolišne uvjete čini ih savršenim vektorima za transmisiju. Koevolucija između komaraca i određenih patogena omogućila je savršenu efikasnost ovo prijenosa što predstavlja i određenu problematiku u njihovoj kontroli, ali i priliku za stvaranje specifičnog mehanizma uništenja ovih bolesti za što su potrebna još dodatna istraživanja. Dostupna cjepiva za određene bolesti (JE encefalitis, limfatička filarijaza, itd.) se koriste diljem svijeta za prevenciju bolesti, ali uz njih potrebna je i kontrola same brojnosti komaraca (vektora). Najefikasniji način prevencije bi bilo ujedinjavanje ovih pristupa što bi možda u budućnosti omogućilo brisanje određenih bolesti u potpunosti ne samo iz ljudske već i iz životinjske populacije, budući da se često ljudi ustvari slučajno nađu u životnom ciklusu patogena. Provođenje mjera prevencije na lokalnoj i na globalnoj razini već su pokušavane kroz prošlost, ali nisu pokazale veliku uspješnost zbog njihove financijske zahtjevnosti (stoga i neodrživosti za siromašne zemlje) i razvitka otpornosti na insekticide unutar populacije komaraca. Konačno rješenje problema komaraca i bolesti vezanih uz njih zahtjeva moderna rješenja te uplitanje kompjutorske tehnologije i genetičkih saznanja.



## 6. LITERATURA

- Aréchiga-Ceballos, N. i Aguilar-Setián, A. (2015) „Alphaviral equine encephalomyelitis (Eastern, Western and Venezuelan)“, *OIE Revue Scientifique et Technique*, 34(2), str. 491–501.
- Armstrong, P. M. i Andreadis, T. G. (2010) „Eastern equine encephalitis virus in mosquitoes and their role as bridge vectors“, *Emerging Infectious Diseases*, 16(12), str. 1869–1874.
- Armstrong, P. M. i Andreadis, T. G. (2013) „Eastern equine encephalitis virus - Old enemy, new threat“, *New England Journal of Medicine*, 368(18), str. 1670–1673.
- Benelli, G. (2015) „Plant-borne ovicides in the fight against mosquito vectors of medical and veterinary importance: a systematic review“, *Parasitology Research*. Springer Verlag, str. 3201–3212.
- Black IV, W. C., Bennett, K. E., Gorrochótegui-Escalante, N., Barillas-Mury, C. V., Fernández-Salas, I., Muñoz, M. D. L., Farfán-Alé, J. A., Olson, K. E., Beaty, B. J. (2002) „Flavivirus susceptibility in *Aedes aegypti*“, *Archives of Medical Research*, 33(4), str. 379–388.
- Brault, A. C., Foy, B. D., Myles, K. M., Kelly, C. L.H., Higgs, S., Weaver, S. C., Olson, K. E., Miller, B. R., Powers, A. M. (2004) „Infection patterns of o’nyong nyong virus in the malaria-transmitting mosquito, *Anopheles gambiae*“, *Insect Molecular Biology*, 13(6), str. 625–635.
- Campbell, G. L., Marfin, A. A., Lanciotti, R. S., Gubler, D. J. (2002) „Reviews West Nile virus“, *The Lancet Infectious Diseases*, 2(9), str. 519–529.
- Cator, L. J., Lynch, P. A., Thomas, M. B., Read, A. F. (2014) „Alterations in mosquito behaviour by malaria parasites: Potential impact on force of infection“, *Malaria Journal*, 13(1).
- Chambers, T. i Monath, T. (2003) „The Flaviviruses“, *The Flaviviruses*. 61. izd. San Diego: Academic Press, str. 103–138.
- Corbet, P. S., Williams, M. C., Gillett, J. D. (1961) „O’nyong-nyong fever : an epidemic virus disease in east Africa IV. vector studies at epidemic sites“, *Notes and Queries*, 55(116), str. 463–480.
- Cramblett, H. G., Stegmiller, H., Spencer, C. (1966) „California Encephalitis Virus Infections in Children: Clinical and Laboratory Studies“, *JAMA*, 198(2), str. 108–112.
- Derouich, M., Boutayeb, A., Twizell, E. H. (2003) „A model of dengue fever“, *BioMedical Engineering Online*, 2, str. 1–10.
- Eberhard, M. L. (2011) „Zoonotic Filariasis“, *Tropical Infectious Diseases*, 11(2), str. 750–758.
- Endy, T. P. i Nisalak, A. (2002) „Japanese encephalitis virus: Ecology and epidemiology“, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 267, str. 11–48.
- Foster, W. A. i Walker, E. D. (2019) „Mosquitoes (Culicidae)“, *Medical and Veterinary Entomology*. Elsevier, str. 261–325.
- Gerald, N., Mahajan, B., Kumar, S. (2011) „Mitosis in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*“, *Eukaryotic Cell*, 10(4), str. 474–482.

- Gjenero-Margan, I., Aleraj, B., Krajcar, D., Lesnikar, V., Klobučar, A., Pem-Novosel, I., Kurečić-Filipović, S., Komparak, S., Martić, R., Duričić, S., Betica-Radić, L., Okmadžić, J., Vilibić-Čavlek, T., Babić-Erceg, A., Turković, B., Avšić-Županc, T., Radić, I., Ljubić, M., Šarac, K., Benić, N., Mlinarić-Galinović, G. (2011) „Autochthonous dengue fever in Croatia, August- September 2010“, *Eurosurveillance*, 16(9), str. 1–4.
- Gubler, D. J. i Clark, G. G. (1995) „Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem.“, *Emerging infectious diseases*, 1(2), str. 55–57.
- Gubler, D. J. (1998) „Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever“, *Clinical microbiology reviews*, 11(3), str. 480–496.
- Guha-Sapir, D. i Schimmer, B. (2005) „Dengue fever: New paradigms for a changing epidemiology“, *Emerging Themes in Epidemiology*, 2, str. 1–10.
- Habdija, I., Primc Habdija, B., Radanović, I., Vidaković, J., Kučinić, M., Špoljar, M., Matoničkin, R., Miliša, M. (2011) "*Protista–Protozoa i Metazoa–Invertebrata-Struktura i funkcije*". Zagreb: Alfa d.d.
- Hahn, C. S., Lustig, S., Strauss, E. G., Strauss, J. H. (1988) „Western equine encephalitis virus is a recombinant virus“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(16), str. 5997–6001.
- Hales, S., De Wet, N., Maindonald, J., Woodward, A. (2002) „Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: An empirical model“, *Lancet*, 360(9336), str. 830–834.
- Halstead, S. M. (2017) „Dengue and dengue hemorrhagic fever“, *Handbook of Zoonoses, Second Edition, Section B: Viral Zoonoses*, 11(3), str. 89–99.
- Hammon, W. McD. i Reeves, W. C. (1943) „Laboratory transmission of St. Louis encephalitis virus by three genera of mosquitoes“, *The Journal of Experimental Medicine*, 78(4), str. 241–243.
- Harbach, R. E. (2007) „The Culicidae (Diptera): A review of taxonomy, classification and phylogeny“, *Zootaxa*, (1668), str. 591–638.
- Heinz, F. X. i Stiasny, K. (2012) „Flaviviruses and flavivirus vaccines“, *Vaccine*. Elsevier Ltd, 30(29), str. 4301–4306.
- Hubálek, Z. (2008) „Mosquito-borne viruses in Europe“, *Parasitology Research*, 103(SUPPL. 1).
- Knox, J., Cowan, R. U., Doyle, J. S., Ligtermoet, M. K., Archer, J. S., Burrow, J. N.C., Tong, S. Y.C., Currie, B. J., Mackenzie, J. S., Smith, D. W., Catton, M., Moran, R. J., Aboltins, C. A., Richards, J. S. (2012) „Murray valley encephalitis: A review of clinical features, diagnosis and treatment“, *Medical Journal of Australia*, 196(5), str. 322–326.
- Kucharz, E. J. i Cebula-Byrska, I. (2012) „Chikungunya fever“, *European Journal of Internal Medicine*. European Federation of Internal Medicine., 23(4), str. 325–329.
- Kumar, S., Chandra, A., Pandey, K. C. (2008) "Bacillus thuringiensis (Bt) transgenic crop: An environment friendly insect-pest management strategy" . *Journal of Environmental Biology*, 29(5), 641–653.

- Kuno, G., Chang, G.-J. J., Tsuchiya, K. R., Karabatsos, N., Cropp, B. C., (1998) "Phylogeny of the Genus Flavivirus". *Journal of Virology*, 72(1), 73–83.
- Linthicum, K. J., Britch, S. C., Anyamba, A. (2016) „Rift Valley Fever: An Emerging Mosquito-Borne Disease“, *Annual Review of Entomology*, 61(1), str. 395–415.
- McCarroll L., Paton M. G., Karunaratne S. H. P. P., Jayasuryia, H. T. R. , Kalpageš, K. S. P., Hemingway, J. (2000) „Insecticides and mosquito-borne disease“, *Nature*, 407(October), str. 961–962.
- McJunkin, J. E., Khan, R. R., Tsai, T. F. (1998) „California-La Crosse encephalitis“, *Infectious Disease Clinics of North America*, 12(1), str. 83–93.
- McIver, S. B. (1982) „Sensilla of Mosquitoes (Diptera: Culicidae)1, 2“, *Journal of Medical Entomology*, 19(5), str. 489–535.
- Mclean, D. M. (1953) „Transmission of Murray Valley encephalitis virus by mosquitoes“, *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 31(5), str. 481–490.
- Mint Mohamed Lemine, A., Ould Lemrabott, M. A., Hasni Ebou, M., Mint Lekweiry, K., Ould Ahmedou Salem, M. S., Ould Brahim, K., Ouldabdallahi Moukah, M., Ould Bouraya, I. N., Brengues, C., Trape, J.-F., Basco, L., Bogreau, H., Simard, F., Faye, O., Ould Mohamed Salem Boukhary, A. (2017) „Mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Mauritania: A review of their biodiversity, distribution and medical importance“, *Parasites and Vectors*, 10(1)
- Monath, T. P. (2001) „Yellow fever: An update“, *Lancet Infectious Diseases*, 1(1), str. 11–20.
- Monath, T. P. i Vasconcelos, P. F. C. (2015) „Yellow fever“, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V., 64, str. 160–173.
- Monath, T. (2019) "*The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*". 1. izd. Milton: CRC Press LLC.
- Mukhopadhyay, S., Kuhn, R. J., Rossmann, M. G. (2005) „A structural perspective of the Flavivirus life cycle“, *Nature Reviews Microbiology*, 3(1), str. 13–22.
- Paupy, C., Ollomo, B., Kamgang, B., Moutailler, S., Rousset, D., Demanou, M., Hervé, J. P., Leroy, E., Simard, F. (2010) „Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa“, *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 10(3), str. 259–266.
- Peng, Z., Beckett, A. N., Engler, R. J., Hoffman, D. R., Ott, N. L., Simons, F. E. R. (2004) „Immune responses to mosquito saliva in 14 individuals with acute systemic allergic reactions to mosquito bites“, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(5), str. 1189–1194.
- Petersen, L. R., Jamieson, D. J., Powers, A. M., Honein, M. A. (2016) „Zika Virus“, *New England Journal of Medicine*, 374(16), str. 1552–1563.
- Reither, P. (2001) „Climate Change and“, *Environment International*, 109(1), str. 141–161.
- Report, M. W. (2011) „Human Jamestown canyon virus infection---Montana“, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 60(20), str. 652–655.
- Rosen, L. (1986) „The Natural History of Japanese Encephalitis Virus“, *Annual Review of Microbiology*, 40(1), str. 395–414.

- Rust, R. S., Thompson, W. H., Matthews, C. G., Beaty, B. J., Chun, R. W. M. (1999) „La crosse and other forms of California encephalitis“, *Journal of Child Neurology*, 14(1), str. 1–14.
- Saxton-Shaw, K. D., Ledermann, J. P., Borland, E. M., Stovall, J. L., Mossel, E. C., Singh, A. J., Wilusz, J., Powers, A. M. (2013) „O’nyong nyong Virus Molecular Determinants of Unique Vector Specificity Reside in Non-Structural Protein 3“, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(1).
- Tabashnik, B. E. (1994) „Evolution of resistance to *Bacillus thuringiensis*“, *Annual review of entomology*. Vol. 39, 39, str. 47–79.
- Takken, W. i Verhulst, N. O. (2013) „Host Preferences of Blood-Feeding Mosquitoes“, *Annual Review of Entomology*. Annual Reviews, 58(1), str. 433–453.
- Taylor, M. J., Hoerauf, A., Bockarie, M. (2010) „Lymphatic filariasis and onchocerciasis“, *The Lancet*, 376(9747), str. 1175–1185.
- Thiberville, S. D., Moyen, N., Dupuis-Maguiraga, L., Nougairede, A., Gould, E. A., Roques, P., de Lamballerie, X. (2013) „Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy“, *Antiviral Research*. Elsevier B.V., 99(3), str. 345–370.
- Van den Hurk, A. F., Ritchie, S. A., Mackenzie, J. S. (2009) „Ecology and Geographical Expansion of Japanese Encephalitis Virus“, *Annual Review of Entomology*, 54(1), str. 17–35.
- Watts, D. M., Pantuwatana, S., Defoliart, G. R., Yuill, T. M., Thompson, W. H. (1973) „Transovarial transmission of LaCrosse virus (California Encephalitis Group) in the mosquito, *Aedes triseriatus*“, *Science*, 182(4117), str. 1140–1141.

## 7. SAŽETAK

Komarci su životinje koje pripadaju porodici *Culicidae* i kozmopolitski su rašireni. Značajni su za ljude jer su poznati prijenosnici mnogih ljudskih i životinjskih patogena najčešće virusa, protista ili oblića. Najčešće ljudi budu slučajno uvučeni u životni ciklus ovih patogena koji su primarno paraziti u različitim vrstama kralježnjaka. Najpoznatije bolesti čiji uzročnici koriste komarce kao primarne vektore u prijenosu, a pogađaju ljude i životinje, su: Dengue groznica, Žuta groznica, groznica Zapadnog Nila, Japanski encefalitis, Malarija, Filarijaza, ZIKA groznica i dr. Navedene bolesti kod ljudi mogu i u većini slučajeva i prolaze asimptomatski, ali u slučajevima kada dođe do pojave kliničke manifestacije bolesti većinom se radi o simptomima koji uvelike umanjuju kvalitetu života pacijenta i mogu imati ozbiljne posljedice na imunitet i centralni živčani sustav, a ponekad i završiti smrću. Kontrola ovih bolesti zasada se vrši pomoću cjepiva dostupnih za određene bolesti, a za one koje zasad nemaju razvijeno efektivno cjepivo kontrola se vrši smanjenjem kontakta ljudi i komaraca te kontrolom same populacije komaraca koji su poznati kao vektori u transmisiji.

## 8. SUMMARY

Mosquitos are animals that belong to the family *Culicidae* and have cosmopolitan distribution. They are significant for people because they are known vectors of various human and animal pathogens, such as viruses, protists and roundworms. In most cases, humans are involved in these life cycles, of primary vertebrate animal pathogens, by accident. Best-known mosquito-borne diseases that affect people are Dengue fever, Yellow fever, West Nile fever, Japanese encephalitis, Malaria, Filariasis, ZIKA etc.

In most cases infections in humans go by without symptoms, but in cases that evolve clinical manifestation, the symptoms reduce the life quality of the patients and can have serious consequences on the immune system and the central nervous system, and in some cases can even be fatal. Control of these disease is manly done by vaccination for those disease that have an effective vaccine develop. For those diseases that do not have an effective vaccine develop the measures of control consist of reduction in human-mosquito contact and vector control.