

INFEKCIJE KOJE SE PRENOSE UBODOM KOMARCA

MOSQUITO-BORNE INFECTIONS

Uroš Karić^{1,2}

Anita Petković Karić²

Boris Jegorović^{1,2}

Miloš Šabanović²

Stefan Petković²

Nataša Katanić^{2,3}

Jasmina Poluga^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Ass. dr sci. Uroš Karić

Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije, Bulevar oslobođenja 16, Beograd, Srbija

uroskaric@gmail.com

Sažetak

Komarci su ubikvitarni leteći zglavkari iz reda *Diptera* srodni muvama. Mogu se naći širom sveta, a pošto ne podnose niske temperature, nema ih na velikim nadmorskim visinama, ni tokom hladnih godišnjih doba u umerenim klimama. Mogu biti ektoparaziti praktično svih kičmenjaka uključujući i čoveka.

U Srbiji se mogu sresti *Culex pipiens* (najrasprostranjeniji), *Culex modestus*, *Aedes albopictus*, *Aedes japonicum*, *Aedes vexans*, *Aedes cinereus*, *Anopheles plumbeus* i *Anopheles maculipennis complex*. Ovi komarci su vektori za brojne infektivne bolesti uključujući: groznicu Zapadnog Nila, dirofilarijazu, istočni konjski encefalitis, japanski encefalitis, Rift Veli groznicu, malariju, dengue, žutu groznicu, čikungunju, ziku, infekcije Usutu virusom, Batai virusom, *Tahyna* virusom i Sindbis virusom.

Najčešća bolest koju prenose komarci u našoj zemlji je groznica Zapadnog Nila. Ovu virusnu infekciju može komplikovati pojava encefalitisa povezanog sa smrtnošću (do 14%) i relativno učestalim neurološkim sekvellama.

Kod svih neuroinfekcija i sindroma, ospe i artralgije/artritis (naročito u letnjim mesecima) treba razmatrati infekcije koje prenose komarci. Pacijenti sa hroničnim bolestima i stariji bi trebalo da preduzimaju mere prevencije bolesti koje prenose komarci. Od vitalnog značaja je i održavanje vigilnosti za uspostavljanje autohtone transmisije smrtonosnih infekcija (npr. malarija) koje prenose komarci.

Ključne reči: vektorski insekti, arbovirusne infekcije, groznica Zapadnog Nila, malarija, denga

Uvod

Biologija komaraca

Komarci su zglavkari iz reda *Diptera* (dvokrilci) i najbliži su muvama i obadima¹. Ovi ubikvitarni insekti se mogu naći širom sveta sa izuzetkom polarnih regija kao što su npr. Antarktik ili Island². Kako ne podnose niske temperature, ne mogu se naći ni na velikim nadmorskim visinama, ni tokom hladnih godišnjih doba u umerenim klimama³. Mužjaci se hrane nektarom i drugim šećerima-bogatim biljnim tečnostima, a ženke najčešće proteine unose hematofagijom⁴. U kontekstu hematofagije komarci mogu biti ektoparaziti praktično svih kičmenjaka.

Životni ciklus komarca ima četiri faze: jaje, larva, lutka i odrasla jedinka⁵. Komarci polažu jaja u stajaću vodu ili u blizini stajaće vode⁶. Voda može biti i male površine tako da je razmnožavanje komaraca moguće i u ljudskom otpadu pod uslovom da isti zadržava vodu ili da je vlažan (ovo je veoma česta pojava posle poplava)⁷. Faze razvoja traju oko dve nedelje kod većine komaraca, ali kada nastanu nepovoljni uslovi za dalji razvoj, neke vrste komaraca mogu privremeno ostati „zamrznute“ u aktuelnom stadijumu razvoja do postizanja povoljnijih uslova (tzv. diapauza). Jaja nekih medicinski značajnih vrsta komaraca, kao što su oni iz roda *Aedes*, izrazito su rezilijentna i dobro podnose desikaciju, te preživljavaju interkontinentalni transport što je veliki rizik za unošenje ovih tzv. invazivnih vrsta u nove ekosisteme^{7,8}. Posebno se rizičnim pokazao transport automobilskih guma iz Amerike u Evropu, te je *Aedes aegypti* tako postao invazivna vrsta u Holandiji (Rotterdam je jedna od najvećih evropskih luka)^{7,9}. Larve i lutke takođe obitavaju u stajaćoj slatkoj vodi, gde su značajan deo biomase i najčešće su plen riba. Stoga se neke vrste riba koriste za kontrolu populacije komaraca.

Odrasle jedinke žive nekoliko nedelja do nekoliko meseci, uz neke izuzetke koji mogu ući u diapauzu i preživeti zimu.

Ženke komarca su hematofagne i zavisno od vrste, mogu preleteti relativno velike distance kako bi se hranile krvlju. Uglavnom se preferencijalno hrane na određenim domaćinima i u određeno doba dana. Iako su kičmenjaci ubedljivo najčešći izvori hrane za komarce, zabeleženo je i da se neki komarci hrane endolimfom gusenica. Tokom hranjenja komarac ubrizgava antikoagulantne, vazodilatatorne i imunomodulatorne molekule, kao i proteine koji stimulišu degranulaciju mastocita, te se javlja karakteristična promena na koži, na mestu uboda. Kako mnoge vrste komaraca ne preferiraju da se hrane na ljudima, već na drugim životinjama, takve životinje su prirodna barijera za humanu transmisiju bolesti za koje su komarci vektori.

Komarci su stari najmanje 110 miliona godina, ako je suditi po njihovim fosilima u čilibaru¹⁰. Veoma je verovatno da su njihovi preci postojali milionima godina pre toga. Ovi, evolutivno veoma uspešni, insekti igraju važnu ulogu u ekološkom smislu. Pored toga što su važan izvor hrane za druge životinje, dokazano je da potpomažu polinaciju mnogih biljaka (npr. nekih vrsta orhideja)⁴. Međutim, komarci su prenosioci raznih infekcija i infestacija. U tom kontekstu komarci su posredno najveće ubice ljudi na planeti - procenjeno je, da na ovaj način godišnje život izgubi 750.000.000 ljudi¹¹. Ipak, ne treba zaboraviti da ovo ne znači da je komarce neophodno istrebiti (iako ima smisla razumno kontrolisati njihovu populaciju). Ovo antropocentrično stanovište nije moguće braniti ako se osvrnemo na globalni kontekst, jer čak i bolesti koje komarci prenose nastaju kao posledica razmnožavanja drugih organizama poput bakterija, helminta i protozoa, te su komarci u stvari veoma korisni za pomenu te organizme. Konačno, ma koliko zvučalo brutalno, bolesti koje prenose komarci neodvojiv su deo delikatne ravnoteže rađanja i umiranja u prirodi, te tako komarci omogućavaju održivost ekosistema kontrolom populacija određenih vrsta životinja.

Ekologija komaraca u Srbiji

U Srbiji su u ovom veku detektovane sledeće vrste komaraca: *Culex pipiens*, *Culex modestus*, *Aedes albopictus*, *Aedes japonicum*, *Aedes vexans*, *Aedes cinereus*, *Anopheles plumbeus*, *Anopheles maculipennis complex*⁹. Najrasprostranjeniji je obični kućni komarac (*Culex pipiens*) koji je u protekloj deceniji postao vektor za virus Zapadnog Nila. Prepoznato je i da je ovaj komarac vektor za *Dirofilaria repens*, te može dovesti i do dirofilarijaze (parazit prenosi i *Aedes albopictus* komarci). U Evropi su dokazane i infekcije sa nekoliko patogena koje prenose komarci koji žive u Srbiji iako manifestna humana bolest nije decido dokazana u našoj zemlji. Izazivači pomentuih bolesti su Usutu virus (prenosi ga *Culex pipiens*), Batai virus (prenosi ga *Anopheles maculipennis complex*), Tahyna virus (prenosi ga *Aedes vexans*) i Sindbis virus (prenosi ga *Aedes cinereus* i *Culex spp*). *Cx. pipiens* u teoriji može biti i vektor za istočni konjski encefalitis, japanski encefalitis

i Rift Veli groznicu, koje mogu biti fatalne bolesti ljudi, konja i goveda. Najviše zabrinjava činjenica da u Srbiji postoje i komarci koji prenose neke od najsmrtonosnijih vektorskih bolesti na svetu kao što su malarija (*An. maculipennis complex* i *An. plumbeus*), denga (*Aedes albopictus*), žuta groznica (*Aedes albopictus*), čikungunja (*Aedes albopictus*) i zika (*Aedes albopictus*). Srećom, one nisu zabeležene (osim importovanih slučajeva) u ovom veku.

Aedes albopictus je najinvazivnija vrsta komarca na svetu, a radi se, na žalost o komarcu koji je vektor za najmanje 25 arbovirusnih bolesti čoveka^{12,13}. U Srbiji je njegovo prisustvo nesumnjivo dokazano 2018. godine, mada se decenijama ranije ovaj komarac nastanio u Albaniji i Italiji, a neposredno pre Srbije, dokazano je njegovo prisustvu i u Hrvatskoj i Crnoj Gori¹⁴. Danas je prisutan u 31. evropskoj zemlji⁹.

Virus Zapadnog Nila

Istorijat

Virus Zapadnog Nila (*West Nile Virus*, WNV) je prvi put izolovan iz krvi febrilne žene u regiji Zapadni Nil u Ugandi još davne 1937. godine¹⁵. Radi se o jednolančanom RNK virusu iz roda *Flavivirus* i serogrupe virusa japanskog encefalitisa (*Japanese encephalitis virus*, JEV)¹⁵. Ubrzo je dokazana i neuroinvazivna bolest izazvana WNV. Pedesetih godina prošlog veka, zabeleženi su prvi slučajevi van Afrike, a naredne decenije su zabeleženi i prvi ljudski slučajevi u Evropi. Bolest je sada rasprostranjena na svim kontinentima izuzev Antarktika, uz napomenu da humani neimportovani slučajevi za sada nisu zabeleženi na tlu Južne Amerike¹⁵. Prva velika epidemija u Jugoslovenskoj Evropi dogodila se 1996. u Rumuniji. Prvi slučajevi u Srbiji su zabeleženi u Beogradu 2012. godine.

Epidemiologija

Smatra se da se bolest održava u enzootskom ciklusu u koji su uključeni komarci (intermedijarni domaćin) i ptice (konačni domaćin). Širom sveta, oko 60 vrsta komaraca i 300 vrsta ptica su učesnici u ovom ciklusu. Vektori u Srbiji su *Culex pipiens*, a ređe i *Culex modestus*¹⁶. Konji i ljudi su najčešće paratenični domaćini koji ne postižu značajnu i perzistentnu viremiju, te predstavljaju svojevrsnu „slepu ulicu“ u kontekstu dalje transmisije virusa „*dead end host*“. Infekcija se može preneti i transplantacijom organa, transfuzijom krvi i transplacentarno¹⁵.

Vektori

Uzevši u obzir da su i ptice i komarci neophodni za prenošenje virusa (direktna transmisija sa čoveka na čoveka, kao i transmisija na relaciji čovek-komarac-čovek su nemoguće), bolest se ne javlja u zimskim mesecima u umerenim klimama kao što je naša. Iz istih razloga, bolest se retko javlja na većim nadmorskim visinama. Muškarci su nešto češće izloženi zbog češćeg boravka na otvorenom. Pojavi prvih

humanih slučajeva na nekom podneblju neretko prethodi i pomor ptica, te se WNV smatra za uzrok jedne od biblijskih pošasti koja je zadesila starozavetni Egipat.

Klinička slika

Najveći deo pacijenata inficiranih WNV nema nikakve simptome. Kod približno svakog petog pacijenta zabeleži se nespecifična febrilnost, dok 1 u 150 inficiranih razvije neuroinvazivnu bolest. Rizik za neuroinvazivnu bolest je u pozitivnoj korelaciji sa uzrastom pacijenta. Simptomatska forma bolesti se obično javlja 2-6 dana nakon uboda zaraženog komarca, mada inkubacija može trajati i do 14 dana (duže kod imunosuprimiranih)¹⁵. Moguće je da postoje i drugi faktori rizika za razvoj neuroinvazivne bolesti kao što su aktuelna maligna bolest, dijabetes melitus, arterijska hipertenzija, bubrežna slabost i muški pol. Polovina do dve trećine pacijenata koji su inficirani putem transplantiranog organa razviju neuroinvazivnu formu bolesti zbog konkomitantne imunosupresije.

Najčešća simptomatska forma WNV infekcije je nespecifična febrilnost koja se na latinskom u našoj zemlji naziva febris West Nile. Uobičajena simptomatologija pored febrilnosti podrazumeva malaksalost, drhtavicu, bolove u mišićima i zglobovima, kao i glavobolju. Mogu se javiti i gušobolja, proliv, mučnina i povraćanje. U nekim epidemijama je zabeležena i generalizovana limfadenopatija mada se ona retko viđa u Srbiji. Međutim, rozeoliformna ospa je relativno česta i neki autori su je zabeležili kod 50% svojih pacijenata. Veoma retko se mogu javiti miokarditis, pankreatitis i/ili hepatitis. Okularne manifestacije najčešće podrazumevaju samoograničavajući uveitis i vitritis.

Kao što je već navedeno, neuroinvazivna bolest se javlja kod manje od 1% inficiranih. Samoj klinički manifestnoj afekciji CNS prethode prodromi u vidu nespecifične febrilnosti u trajanju od 1-7 dana. Nekada postoji i jasan period bez tegoba, te je bolest bifaznog toka što može dovesti do diferencijalno-dijagnostičkih nedoumica i to najpre navodeći na razmišljanje o krpeljskom encefalitisu, neurolisteriozi, kao i neuroinfekciji izazvanoj virusom limfocitnog horio-meningitisa. Najčešće neuroinvazivne forme bolesti su meningitis, encefalitis i mijelitis (često se u literaturi naziva i *polio-like* sindrom i akutna flakcidna paraliza (*Acute Flaccid Paralysis*, AFP)). Udeo svake forme u ukupnom broju slučajeva neuroinvazivne bolesti varira zavisno od strukture pogođene populacije. Encefalitis je češći kod starih, meningitis kod mladih, a mijelitis je podjednako čest u svim uzrastima.

Meningitis se manifestuje kao i bilo koji drugi virusni (tzv. aseptični) meningitis - glavoboljom, febrilnošću, fotofobijom, audiofobijom, mučninom i/ili povraćanjem. Negativni meningealni znaci imaju nisku negativnu prediktivnu vrednost za meningitis.

Encefalitis predstavlja infekcije parenhima mozga, a kod WNV infekcije, najčešće su pogođene bazalne ganglije mada mogu biti zahvaćeni i kičmena i produžena moždina,

kao i talamus. Često se viđa poremećaj stanja svesti, epileptični napadi, parkinsonizam, tremor i rigidnost.

Mijelitis je klinička manifestacija infekcije prednjih rogovaca sive mase kičmene moždine. Obično se radi o asimetričnoj flakcidnoj slabosti (otuda naziv *polio-like* sindrom), ali se može javiti i tetraplegija. Senzibilitet je po pravilu očuvan. Mijelitis može biti udružen sa meningitisom ili encefalitisom. Ređe neurološke manifestacije su kranijalne neuropatije, optički neuritis, rombencefalitis i izolovana ataksija.

Dijagnoza

U laboratorijskim analizama uzorka periferne krvi često se uočavaju leukopenija, trombocitopenija, kao i povišene aktivnosti kreatin-kinaze u serumu. Koncentracija CRP je retko viša od 100 mg/dL. Svakako, nijedna analiza nije dovoljno senzitivna i specifična u smislu postavljanja dijagnoze ili isključenja *febris West Nile*. Neuroinvazivna bolest može imati atipičan subakutni tok kod imunosuprimiranih bolesnika. Kod njih je virus detektibilan u CST i serumu, značajno duže nego kod imunokompetentnih bolesnika, a humoralni imunitet može biti dovoljno disfunkcionalan da ne dođe do stvaranja WNV- specifičnih antitela.

Infekcija WNV se može dokazati primenom standardnih mikrobioloških tehnika (serologija, PCR, virusna izolacija, itd). U realnim kliničkim okvirima najpraktičnija je primena serologije. Detekcija IgM antitela ELISA tehnikom je moguća već od trećeg dana bolesti, a praktično je neizostavna u drugoj nedelji bolesti kod imunokompetentnih (senzitivnost je 95% od 7. do 10. dana bolesti). Međutim, IgM antitela na WNV mogu perzistirati u serumu i 16 meseci nakon bolesti. Stoga, u područjima u kojim kocirkuliše više flavivirusa, kao i kod pacijenata koji su dobili vakcinu protiv žute groznice ili denge i kod pacijenata koji su ranije imali flavivirusu, aktuelna WNV infekcija se definitivno dokazuje testom neutralizacije. Od koristi za postavljanje dijagnoze može biti četvorostruki porast titra IgG antitela u tzv. „parnim“ uzorcima seruma uzorkovanim sa razmakom od dve nedelje. PCR (detekcija RNK WNV) i kultivacija virusa su nepraktične jer je viremija obično najizraženija u veoma ranoj bolesti i retko je prisutna kada se razvije klinička slika neuroinfekcije. Pride, ove metode su skuplje i zametnije od serologije.

Kao što je prethodno navedeno, nijedna analiza na uzorku periferne krvi nije specifična za WNV. U odgovarajućoj konstelaciji kliničkih simptoma i rizičnog epidemiološkog konteksta, leukopenija, trombocitopenija i/ili povišene vrednosti kreatin-kinaze mogu usmeriti kliničara na razmatranje WNV infekcije. Ispitivanje CST je obavezno kako bi se definitivno dokazala neuroinvazivna bolest. Nalaz u CST takođe nespecifičan za WNV naspram drugih neurotrofnih virusa, te se na osnovu njega ne može postaviti etiološka dijagnoza. Cito-biohemijske osobine CST u ranim fazama neuroinvazivne bolesti izazvane WNV veoma retko mogu biti potpuno normalne. Detekcija IgM antitela na WNV u CST je dokaz neuroinfekcije izazvane WNV. Detekcija RNK WNV (PCR) i izolacija virusa u CST su najčešće beskorisne u kliničkoj praksi.

Neuroimidžing (uglavnom *Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) može biti značajan kako bi se postavila dijagnoza encefalitisa i lokalizovao patološki proces unutar parenhima mozga ili kičmene moždine. Često su zahvaćene bazalne ganglije, ali može doći i do afekcije moždanog stabla, talamusa, produžene i kičmene moždine. U svakom slučaju, ne postoji neuroradiološki nalaz koji je patognomoničan za WNV encefalitis.

Terapija

Nema dokazano efikasnih antivirusnih lekova za lečenje WNV infekcije. Sporadično su korišćeni medikamenti za koje se pretpostavlja (najčešće zdravorazumski ili na osnovu *in vitro* podataka) da bi mogli biti korisni u lečenju viroza - INF- α , ribavirin, kortikosteroide, tetraciklin, antisens oligomeri koji interferiraju sa sintezom RNK, monoklonska antitela, hipe- rimuni gamaglobulin, itd. Za sada još traju ispitivanja monoklonskih antitela, dok su ostale pobrojane terapije praktično dezavuisane. Suportivna nega je od velikog značaja kod pacijenata sa neuroinvazivnom bolešću.

Prevenција

Inaktivisana i vektorska konjska vakcina protiv WNV je registrovana u SAD. Živa atenuisana himerizovana WNV/YF vakcina je u drugoj fazi ispitivanja. Ispituje se i himerizovana vakcina protiv WNV i DENV-2 i DENV-4, kao i inaktivisana vakcina protiv WNV¹⁷. Za sada, jedina dokazano efikasna prevencija predstavlja izbegavanje ujeda vektorskih komaraca, a to podrazumeva izbegavanje boravka u blizini vode, nošenje protektivne odeće i upotrebu repelenata.

Prognoza

U nekoliko prethodnih epidemija WNV prosečna zabeležena smrtnost je bila 4 do 14%. Prognoza *febris West Nile* je po pravilu povoljna. Smrtni ishodi najčešće pogađaju veoma stare i nastaju usled pogoršanja neke od hroničnih bolesti. Situacija je daleko ozbiljnija kada dođe do afekcije CNS. Mortalitet kod pacijenata sa meningitisom je oko 1%, ali je kod encefalitisa oko 20%, a kod mijelitisa i do 50%.

Starost je jasno dokazani faktor rizika za smrtni ishod kod svih formi WNV. Neki autori su pokazali i da kardiovaskularna oboljenja, hronična bubrežna slabost i dijabetes melitus, takođe predstavljaju faktor rizika za fatalan ishod.

Neurološke sekvele encefalitisa su česte i mogu perzistirati godinama nakon infekcije. Značajan procenat pacijenata ima probleme sa kognicijom, ali još veći broj ima motorne deficite i ekstrapiramidalne fenomene. Sve ovo neretko dovodi do depresije. Oni koji prežive mijelitis izazvan WNV često imaju izrazito spor oporavak sa višegodišnjom potrebom za kiseoničnom potporom zbog disfunkcije respiratorne muskulature.

Reinfekcija WNV do sada nije decido pokazana, što ne znači da je nemoguća. Skorašnja epidemija WNV u Egiptu u kojoj su bile pogođene i starije subpopulacije pokazala se

manje smrtonosnom, nego epidemije u Evropi i Severnoj Americi. Ovo bi moglo biti posredan dokaz da postoji neki protektivni efekat davnašnje infekcije, jer je virus cirkulisao na tlu Afrike, najmanje od početka XX veka. U isto vreme, to bi mogao biti dokaz da je reinfekcija moguća pod uslovom da se omogući dovoljno dug period vremena za tzv. „*waning*” imuniteta.

Dirofilarijaza

Dirofilarije su nematode koje su primarno paraziti pasa i mačaka, ali povremeno mogu parazitirati i na čoveku. Iz perspektive humane medicine relevantne su *Dirofilaria immitis* i *Dirofilaria repens* infestacije. Poslednjih godina se intenzivno prati i moguće otkriće dve nove vrste koje mogu izazvati bolest kod ljudi - jedna je srodna *D. repens* i detektovana u Jugoistočnoj Aziji i indijskom potkontinentu, a druga je srodna *D. immitis* i detektovana je u Brazilu.

D. repens je dokazana u velikom broju zemalja u Evropi uključujući i Srbiju¹⁸. Dokazane su humane i životinjske infestacije. U Srbiji su prvi humani slučajevi ove dirofilarijaze opisani u ovom veku¹⁹. *D. immitis* se uglavnom može naći kod pasa i mačaka u mediteranskom basenu (uključujući i Srbiju). Iako su sve dirofilarije češće u toplijim klimama, pronađene su kod ljudi i pasa koji vuku sanke u Rusiji i Skandinaviji²⁰. Do sada nisu detektovani autohtoni ljudski slučajevi infestacije *D. immitis* mada je u Vojvodini detektovan značajan procenat ljudi sa antitelima na tu nematodu²¹.

D. repens čoveku ili životinji mogu preneti *Culex pipiens* i, retko, *Anopheles maculipennis* i *Aedes albopictus*¹⁸. Definitivni domaćin u kome se može razviti adulta jedinka ove nematode je najčešće pas ili mačka. U definitivnom domaćinu odrasli crv živi u potkoži i odatle oslobađa mikrofilarije u krv. Hranjenjem na zaraženom psu intermedijarni domaćin, tj. komarac, može uneti mikrofilarije u svoj digestivni trakt čime se ciklus kompletira. Čovek je paratenični domaćin u kome parazit ne može završiti ciklus već se preadultni stadijum nalazi zarobljen u raznim tkivima, a najčešće u koži i u tkivima oka. Ciklus *D. immitis* je praktično identičan gore opisanom uz dva izuzetka: odrasle jedinke najčešće parazitiraju u plućnoj arteriji psa (ređe mačke) i kod čoveka se nezreli crvi najčešće nalaze u malim krvnim sudovima pluća (manjim od plućne arterije) gde ih imunološki odgovor ubije, te zaostaje nespecifičan nodus.

D. repens kod čoveka najčešće izaziva potkožne noduse. Oni se mogu uvećavati tokom nekoliko meseci i nekada se može javiti inflamacija naležuće kože. Svrab i bol su najčešći simptomi. Prognoza kožne forme bolesti je povoljna. Oko trećina pacijenata sa *D. repens* infestacijom ima okularnu formu bolesti. Paraziti se najčešće mogu naći subkonjunktivalno, ali mogu biti i intravitrealno pozicionirani. Retko može doći i do trajnog oštećenja vida usled zamućenja staklastog tela, glaukoma ili ablacije retine. Najčešće se javlja otok kapka, ptoza, zamućenje vida i nelagoda u regiji zahvaćenog

oka. Kod humane infestacije *D. immitis*, bolest se najčešće manifestuje solitarnim asimptomatskim nodusom subpleuralno. Multifokalne lezije su retke, a kalcifikacije se mogu javiti kod lezija koje perzistiraju duže vreme. U retkim slučajevima se mogu javiti i simptomi u smislu kašlja, febrilnosti, malaksalosti ili pleuritičnog bola. Prognoza je odlična. *D. repens* može izazvati i plućne noduse, dok *D. immitis* može dati kožne manifestacije, što dodatno komplikuje diferenciranje ove dve infestacije, ali se čini da je to više od akademskog značaja. Svakako je *D. repens* infestacija ljudi neuporedivo češća u Evropi u odnosu na infestaciju *D. immitis*¹⁸.

Dijagnoza se najčešće postavlja patohistološki na biopatu zahvaćenog tkiva. U biopatu se može pokušati i detekcija DNK parazita, mada to najčešće nije potrebno. Postoji i serologija (najčešće ELISA), kao i Western blot dijagnostika koje su najčešće niske pozitivne prediktivne vrednosti zbog niske pretest verovatnoće da pacijent ima dirofilarijazu uzevši u obzir koliko je bolest retka. Međutim, moderni ELISA testovi mogu biti veoma korsni za isključenje infestacije dirofilarijama jer parazit najčešće izaziva robustan i dugotrajan humoralni imunološki odgovor. Koliko je poznato autoru ovog teksta, serologija i Western blot, kao i PCR nisu rutinski dostupni u Srbiji za dijagnostikovanje dirofilarijaze.

Momentalno u humanoj farmakologiji nema hemioterapeutika koji efikasno ubijaju dirofilarije. Povremeno je potrebna hirurška intervencija za odstranjivanje parazita. Infestacija oka može biti problematična i nekada je potrebno preduzeti oftalmološke terapijske mere zavisno od patologije do koje je infestacija dovela¹⁸.

Prevenција podrazumava dijagnostikovanje i lečenje životinja koje imaju mikrofilariemiju, kao i prevenciju uboda komarca (repelenti, izbegavanje kretanja u rizičnim ekosistemima, dugi rukavi i nogavice, itd).

Denga groznica

Denga groznica je bolest koju izaziva flavivirus koji se zove denga virus¹⁵. Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*, WHO) pretpostavlja da se širom sveta godišnje javi 100 do 500 miliona novih slučajeva denga groznice mada se dokaže i prijavi nešto više od milion²². Ovo čini dengue najučestalijom arbovirozom na svetu²³. Denga je geografski ograničena na regije u kojima se može naći dominantni vektor - *Ae. aegypti*^{15, 22, 24}. Međutim, jasno je da bolest može preneti i *Ae. albopictus* koji je invazivna vrsta u mnogim krajevima Evrope uključujući i Srbiju¹³. Smatra se da su ljudi glavni rezervoar denga virusa mada je virus izolovan i iz nehumanih primata²⁵. Iz ovog razloga se sumnjalo da je moguće da se uspostavi transmisija denge (endemitet) u Evropi i ovi strahovi su se pokazali opravdani kada je 2010. dokazana nekolicina autohtonih slučajeva denga groznice na hrvatskom primorju i u Francuskoj. U narednom periodu se praktično svake godine beleži autohtona transmisija nakon importovanja virusa²⁶. Srećom, bolest nije postala endemska ni u jednom delu Evrope.

Infekcija je najčešće asimptomatska ili se kod inficiranih javlja blaga samoograničavajuća nespecifična febrilna bolest¹⁵. Postoji određena doza konfuzije po pitanju klasifikacije kliničkih sindroma u sklopu denga viroze^{22, 27}. Uprošćeno, denga groznica se u kontekstu težine bolesti može manifestovati kao bilo koji klinički entitet na spektru od nekomplikovane denga groznice do denga hemoragijske groznice sa šokom i sindromom višestruke disfunkcije organa (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS). Ovo nisu termini koje je predložila WHO, ali je najlakše posmatrati bolest na ovaj način jer semantika najčešće ne spasava život pacijentu, a kao što je već navedeno u stručnoj javnosti postoji opravdani skepticizam po pitanju aktuelnih definicija kliničkih entiteta koje je WHO predložila 2009. godine²⁷.

Nekomplikovana denga se uglavnom manifestuje febrilnošću i ospom, kao i intenzivnim bolovima u celom telu, a najviše u leđima i retroorbitalno. Leukopenija je česta^{15, 22, 27}. Najvažnije je da kliničar shvati da je od presudnog značaja rano detektovanje znakova hemoragijske groznice i pretećeg šoka - bol u trbuhu, hematurija, hemoptizija, hematohezija, melena, tačkasta krvarenja u vidljivim sluznicama, petehije, letargija, konfuznost, hepatomegalija, nakupljanje tečnosti u tzv. treći prostor (edem pluća, ascites, pleuralni izliv, perikardi izliv, anasarka), porast hematokrita, laboratorijski dokazni hepatitis, trombocitopenija^{22, 27}. Teška forma bolesti je uglavnom posledica tzv. „capillary leak” mehanizma i koincidira sa iščezavanjem temperature¹⁵.

Bolest se dijagnostikuje detekcijom specifičnog antigena ili RNK denga virusa PCR tehnikom (najsenzitivniji je u prvoj nedelji bolesti), kao i serološki, detekcijom IgM antitela na denga virus (senzitivnost je veća od druge nedelje bolesti)¹⁵. Treba imati na umu da se IgM antitela mogu detektovati i 6 meseci nakon akutne bolesti, a i da postoji unakrsna reaktivnost antitela na denga virus i na druge flaviviruse^{15, 28}. Terapija denge je uglavnom suportivna i za sada nema efikasnih antivirusnih lekova. Među klinički manifestnim i dokazanim slučajevima denga groznice, smrtnost je oko 1%^{15, 22}. Od 2015. godine u upotrebi je živa atenuisana himerična vakcina protiv denga groznice, ali njena upotreba još nije odobrena u svim zemljama sveta²⁹.

Ostale bolesti

Usutu je flaviviroza koju izaziva usutu virus. Bolest je inicijalno detektovana u Africi, ali se poslednjih godina beleže slučajevi i izvan Afrike uključujući i Evropu. Antitela na usutu virus su detektovana kod asimptomatskih ispitanika u Vojvodini. U ovoj srpskoj pokrajini, detekovan je i sam virus u *Cx. pipiens* komarcima. Životni ciklus je veoma sličan onom kod WNV i podrazumeva enzootsko održavanje između ptica i komaraca, dok su ljudi paratenični domaćini. Usutu je danas izvesno endemska bolest ptica u velikom delu Evrope. Srećom, za razliku od WNV infekcije, manifestna humana infekcija je do sada detektovana nekoliko desetina puta, ali nije jasno da li je ipak samo neprepoznata. Klinička slika

je veoma slična WNV infekciji i najčešće ide po principu nespecifične febrilnosti, a neuroinvasive forme bolesti su rezervisane praktično isključivo za pacijente sa internističkim komorbiditetima i imunosuprimirane pacijente¹⁵. Dijagnoza se postavlja detekcijom virusne RNK (PCR) ili serološki (tada treba isključiti unakrsnu reaktivnost sa drugim flavivirusima). Nema efikasne specifične terapije, niti vakcine.

Sindbis je bolest koju izaziva sindbis virus iz roda *Alpha virus*³⁰. Radi se o jednom od najrasprostranjenijih arbovirusa na svetu - detektovan je u Africi, Aziji, Australiji i Evropi. Virus je inicijalno dijagnostikovao u mestu Sindbis u Egiptu tokom 50-ih godina prošlog veka. Međutim, od tada je utvrđeno da isti virus izaziva i endemske bolesti u zemljama u Severnoj Evropi - okelbo u Švedskoj i Norveškoj, pogosta u Finskoj i karelianska groznica u Rusiji. Antitela na ovaj virus su dokazana širom Evrope, pa i u Srbiji³¹. Međutim, bolest je u Evropi retko dijagnostikovana na geografskim širinama manjim od 60°³⁰. Misli se da je geografska distribucija virusa posledica migracija ptica, te se u Evropi najčešće javlja leti. Prenosi ga primarno *Cx. pipiens*³¹. Bolest se najčešće manifestuje sindromom koji podrazumeva artralgijske/artritis, febrilnost i ospu. Iako se često navodi da se radi o poliartralgijskom/poliartritisu, neki autori u Skandinaviji su češće beležili oligoartralgijske/oligoartritis. Često su prisutni i nespecifični simptomi poput glavobolje, malaksalosti i bolova u mišićima. Artralgijske mogu perzistirati godinama³⁰. Kultivacija virusa ili detekcija virusne RNK iz krvi bolesnika najčešće nisu od koristi. Dijagnoza se najčešće postavlja serološki³⁰. Terapija je isključivo simptomatska i suportivna. Ne postoji vakcina³⁰.

Tahina virusna infekcija je bolest koju izaziva bunjavirus (*Tahynavirus*) koji je veoma srodan virusu koji izaziva kalifornijski encefalitis. Prenose ga *Ae. vexans* komarci, a rezervoar su lagomorfi i bubojedi, mada su antitela na ovaj virus detektovana i kod stoke. Bolest je detektovana u mnogim zemljama Evroazije i uglavnom daje nespecifičnu febrilnu bolest, ali može dati i pneumoniju i neuroinfekciju. Infekcija se može dokazati serološki ili PCR tehnikom u visoko specijalizovanim laboratorijama. Nema specifične terapije i vakcine.

Batai virusna infekcija je još jedna evropska bunjaviroza koju izaziva batai virus, a prenosi je *An. maculipennis* (potencijalno i *Cx. pipiens*). Antitela na ovaj virus su detektovana širom Evroazije. Izaziva gripu-sličnu blagu bolest kod ljudi, ali je povezan sa teškom bolešću preživara kod kojih može biti i teratogen. Kod imuno suprimiranih i hroničnih bolesnika virus može dati i neuroinfekciju. Dijagnostikuje se PCR-om i serološkim tehnikama u sofisticiranim i specijalizovanim laboratorijama. Nema terapije, niti vakcine.

Čikungunja je alfavirus koja je inicijalno detektovana u Africi, a tokom prethodnih nekoliko decenija se proširila najpre na ostrvo Reunion (francuska kolonija koja je deo EU) u Indijskom okeanu, a zatim u Indiju, da bi izbila epidemija u Italiji 2007. i u Francuskoj 2010. godine³⁰. Autohtoni slučajevi ove bolesti su detektovani na svakom kontinentu osim

Australije. Bolest primarno prenosi *Ae. aegypti*, ali je može preneti i *Ae. albopictus*³⁰. Izgleda da su ljudi dominantni rezervoar virusa, ali neke životinjske vrste (nehumani primati) pomažu održavanje endemičnosti. Manifestuje se klasičnim alfavirusnim kliničkim trijasom: povišenom temperaturom, artralgijskom/artritisom i ospom, mada se mogu javiti i hemoragijske komplikacije, neuroinfekcija ili afekcija drugih organa³⁰. Dijagnostikuje se primenom molekularne dijagnostike i serologije. Nema specifične terapije, niti vakcine³⁰.

Zika je još jedna flavivirus koja sve više dobija na značaju na globalnom nivou. Bolest je kao i mnoge druge arbovirusne bolesti evoluirala u Africi odakle se širila na istok - najpre u Aziju, pa u Ameriku^{15, 32}. Posebno je dramatična bila epidemija koja je pogodila Južnu Ameriku i Karibe 2015. i 2016. godine^{15, 32}. U Francuskoj je 2019. detektovano prvih nekoliko autohtonih slučajeva zike, ali je lokalna transmisija brzo prekinta³³. Australija je za sada bez autohtone transmisije virusa³². Bolest prenosi *Ae. aegypti*, ali je može preneti i *Ae. albopictus*. Veoma je značajna i činjenica da može doći do kongenitalne infekcije, kao i do prenosa infekcije seksualnim putem. Bolest se najčešće manifestuje kao nespecifična febrilnost koju često prate osip i bolovi u mišićima i zglobovima, kao i nepurulentni konjunktivitis, ali može dati i hemoragijsku groznicu i neuroinfekciju, a zabeležena je relativno velika učestalost Gijan-Bareovog sindroma nakon infekcije^{15, 32}. Kongenitalna infekcija dovodi do mikrocefalije i teške mentalne retardacije. Dijagnostikuje se serološki ili PCR tehnikom^{15, 28}. Nema efikasne terapije i vakcine¹⁵.

Rift Veli groznica je bunjaviroza koja se primarno detektuje na tlu Subsaharske Afrike, ali se beleži i oko Nila i na Arapskom poluostrvu³⁴. Za sada nije zabeležena u Evropi. Bolest prenose komarci iz roda *Culex* i *Aedes*. Međutim, ljudi se mogu zaraziti i direktnim kontaktom sa zaraženim tkivima životinja³⁵. Rift Veli groznica najviše pogađa stoku i može izazvati velike gubitke u stočarstvu kao što se 70-ih godina prošlog veka dogodilo u Egiptu ili početkom XXI veka na Arapskom poluostrvu. Posebno su podložne mlade ovce i koze^{34, 36}. Gubitak ploda se kod inficirane bremenite ovce javlja u praktično 100% slučajeva³⁴. Bolest kod čoveka je asimptomatska ili se prezentuje kao nespecifična febrilnost praćena malaksalošću, glavoboljom i bolovima u mišićima i zglobovima^{34, 35}. Međutim, ređe može doći do pojave retinitisa, encefalitisa i hemoragijske groznice^{34, 35}. Dijagnostika je serološka i molekularna³⁴. Nema specifične terapije. Postoji vakcina za stoku, ali ne i za ljude^{34, 35}.

Malarija je najsmrtonosnija infektivna bolest na globalnom nivou i godišnje odnese oko 400.000 ljudskih života³⁷. Njen uticaj na istoriju čovečanstva (iz socijalnog i biološkog aspekta) i medicine je nemerljiv, a činjenica da problem malarije nije ni blizu rešavanja je poraz moderne epidemiologije, farmakologije, imunologije, parazitologije, kliničke medicine i geopolitike. Ova parazitoza ne prestaje da pretila da se permanentno vrati na tlo tzv. zemalja razvijenog sveta i njen značaj se ne može dovoljno istaći.

Malariju izaziva protozoa iz roda *Plasmodium*³⁸. Prenose je komarci iz roda *Anopheles* koji se mogu naći i u Evropi (ovo uključuje i Srbiju). Potencijal malarije da ponovo uspostavi endemitet u Evropi potvrđen je u Grčkoj 2011. godine, kada je došlo do epidemije malarije. U najmanju ruku, malarija je kraljica tropskih bolesti i o njoj treba razmišljati kod svakog pacijenta koji je u protekloj deceniji boravio u malaričnom području³⁸. Bolest se manifestuje paroksizmima visoke temperature praćene drhtavicom, kao i hepatosplenomegalijom, anemijom, a u uznapredovaloj bolesti i laktičnom acidozom, poremećajem svesti, bubrežnom slabošću i

žuticom. Bolest se dijagnostikuje direktnim pregledom periferne krvi, a leči se antimalaricima³⁸. Smrtnost može biti velika ako se bolest ne prepozna i ne leči na vreme³⁸. U upotrebi su dve vakcine - RTS,S/AS01 i R21/Matrix-M^{39,40}.

U Srbiji momentalno postoje vektori i rezervoari za virus japanskog encefalitisa, Mari Veli encefalitis virusa, Sent Luis encefalitis virusa, uzročnika Ros River grozice, Venecuelanskog, zapadnog i istočnog konjskog encefalitisa, kao i vektor žute groznice.

Zaključak

Hronični bolesnici i starije osobe moraju preduzeti sve bihevioralne i farmakološke mere prevencije bolesti koje prenose komarci u našoj zemlji (prevashodno WNV infekcije). Kod svih neuroinfekcija i sindroma ospe i artraglije/artritisa (naročito u letnjim mesecima) treba razmatrati infekcije koje prenose komarci. Konačno, potrebno je održavati visok stepen vigilnosti za moguće ponovno ili novo uspostavljanje autohtone transmisije brojnih smrtonosnih bolesti koje prenose komarci. Ovo je od presudnog nacionalnog i nadnacionalnog značaja.

Abstract

Mosquitoes are ubiquitous arthropods from the order Diptera and are related to flies. They can be found worldwide except at high latitudes and elevations, as well as during the colder seasons in moderate climates. They can be ectoparasites of practically all vertebrates including humans. *Culex pipiens* (most common), *Culex modestus*, *Aedes albopictus*, *Aedes japonicum*, *Aedes vexans*, *Aedes cinereus*, *Anopheles plumbeus* and *Anopheles maculipennis* complex have all been detected in Serbia. These mosquitoes are vectors for numerous

infections including West Nile fever, dirofilariasis, Eastern equine encephalitis, Japanese encephalitis, Rift Valley fever, malaria, dengue, yellow fever, chikungunya, zika and usutu viral, Bataviral, Tahynaviral and Sindbis viral infections.

The most common mosquito-borne infection in our country is West Nile fever. This infection can be complicated by the development of encephalitis with a lethality as high as 14% and relatively common neurologic deficits. All patients with an infection of the central nervous system, a rash and arthralgia/arthritis (especially during the summer

months) should be evaluated for mosquito-borne pathogens. Patients with chronic conditions and the elderly should take precautions to prevent mosquito-borne diseases. Remaining vigilant for the establishment of autochthonous transmission of deadly mosquito-borne pathogens (e.g. malaria) is of vital importance.

Keywords: insect vectors, arbovirus infections, West Nile fever, malaria, dengue

Literatura

1. Family Culicidae Meigen, 1818 | Mosquito Taxonomic Inventory. Accessed August 29, 2021. Available online: <http://mosquito-taxonomic-inventory.info/family-culicidae-meigen-1818>.
2. Mullen G, Durden L. Medical and Veterinary Entomology. 3rd ed. Elsevier; 2018.
3. Bellone R, Failloux AB. The Role of Temperature in Shaping Mosquito-Borne Viruses Transmission. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:2388.
4. Peach DAH, Gries G. Mosquito phytophagy – sources exploited, ecological function, and evolutionary transition to haematophagy. *Entomologia Experimentalis et Applicata*. 2020;168(2):120-36.
5. CDC. Culex Mosquito Life Cycle | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published March 6, 2020. Accessed September 7, 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/mosquitoes/about/life-cycles/culex.html>.
6. CDC. Where Mosquitoes Live | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published March 6, 2020. Accessed September 7, 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/mosquitoes/about/where-mosquitoes-live.html>.

7. Wilke ABB, Vasquez C, Petrie W, Beier JC. Tire shops in Miami-Dade County, Florida are important producers of vector mosquitoes. *PLOS ONE*. 2019;14(5):e0217177.
8. Bennett KL, Gómez Martínez C, Almanza A, Rovira JR, McMillan WO, Enriquez V, et al. High infestation of invasive *Aedes* mosquitoes in used tires along the local transport network of Panama. *Parasit Vectors*. 2019 May 27;12(1):264.
9. Mosquito maps. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed September 6, 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>.
10. Poinar G, Zavortink TJ, Brown A. *Priscoculex burmanicus* n. gen. et sp. (Diptera: Culicidae: Anophelinae) from mid-Cretaceous Myanmar amber. *Historical Biology*. 2020;32(9):1157-162.
11. Fighting the World's Deadliest Animal. Published May 11, 2020. Accessed August 29, 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/globalhealth/stories/world-deadliest-animal.html>.
12. Amraoui F, Ben Ayed W, Madec Y, Faraj C, Himmi O, Btissam A, et al. Potential of *Aedes albopictus* to cause the emergence of arboviruses in Morocco. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Feb 14;13(2):e0006997.
13. *Aedes albopictus* - Factsheet for experts. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed September 3, 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus>.
14. Oliveira S, Rocha J, Sousa CA, Capinha C. Wide and increasing suitability for *Aedes albopictus* in Europe is congruent across distribution models. *Sci Rep*. 2021;11(1):9916.
15. Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barrett AD. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, Usutu Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier; 2020:2013-39.
16. Wang L, Rosales Rosas AL, De Coninck L, Shi C, Bouckaert J, Matthijssens J, et al. Establishment of *Culex modestus* in Belgium and a Glance into the Virome of Belgian Mosquito Species. *mSphere*. 2021 Apr 21;6(2):e01229-20.
17. Ulbert S. West Nile virus vaccines – current situation and future directions. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(10):2337-2342. doi:10.1080/021645515.2019.1621149
18. Simón F, Diosdado A, Siles-Lucas M, Kartashev V, González-Miguel J. Human dirofilariasis in the 21st century: A scoping review of clinical cases reported in the literature. *Transbound Emerg Dis*. 2022;69(5):2424-39.
19. Momčilović S, Gabrielli S, Golubović M, Smilić T, Krstić M, Đenić S, et al. Human dirofilariasis of buccal mucosa - First molecularly confirmed case and literature review. *Parasitol Int*. 2019 Dec;73:101960.
20. Alsarraf M, Levytska V, Mierzejewska EJ, Poliukhovych V, Rodo A, Alsarraf M, et al. Emerging risk of *Dirofilaria* spp. infection in Northeastern Europe: high prevalence of *Dirofilaria repens* in sled dog kennels from the Baltic countries. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):1068.
21. Savić S, Stosic MZ, Marcic D, Hernández I, Potkonjak A, Otasevic S, et al. Seroepidemiological Study of Canine and Human *Dirofilariasis* in the Endemic Region of Northern Serbia. *Front Vet Sci*. 2020 Sep 29;7:571.
22. Dengue and severe dengue. Accessed September 3, 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
23. Vector-borne diseases. Accessed September 3, 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
24. Hamer DH. Dengue - Perils and Prevention. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2252-3.
25. Gwee SXW, St John AL, Gray GC, Pang J. Animals as potential reservoirs for dengue transmission: A systematic review. *One Health*. 2021;12:100216.
26. Autochthonous transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed September 3, 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>.
27. Clinical Presentation | Dengue | CDC. Published August 21, 2019. Accessed September 3, 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/clinical-presentation.html>.
28. Sharp TM. Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68.
29. Deng SQ, Yang X, Wei Y, Chen JT, Wang XJ, Peng HJ. A Review on Dengue Vaccine Development. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):63.
30. Markoff L. Alphaviruses (Chikungunya, Eastern Equine Encephalitis). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier; 2020:1997-2006.
31. Facts about Sindbis fever. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed August 29, 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/sindbis-fever/facts>.
32. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection - After the Pandemic. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1444-57.
33. Giron S, Franke F, Decoppet A, Cadiou B, Travaglini T, Thirion L, et al. Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019. *Euro Surveill*. 2019 Nov;24(45):1900655.
34. Rift Valley fever. Accessed September 3, 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>.
35. Dolin R. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, Hantavirus Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome, and Bunyavirus Hemorrhagic Fevers. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier; 2020:2169-76.
36. Oymans J, Schreur PJW, Keulen L van, Kant J, Kortekaas J. Rift Valley fever virus targets the maternal-foetal interface in ovine and human placentas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2020;14(1):e0007898.
37. WHO. World Malaria Report 2020: 20 years of global progress and challenges. Published online 2020.
38. Fairhurst RM, Wellems TE. Malaria (*Plasmodium* Species). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:3299-320.
39. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(3):480-9.
40. Datto MS, Dicko A, Tinto H, Ouédraogo JB, Hamaluba M, Olotu A, et al; R21/Matrix-M Phase 3 Trial Group. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2024 Feb 10;403(10426):533-44.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 14. 03. 2024.

Prihvaćeno: 06. 04. 2024.

Onlajn: 31. 12. 2024.