

Važnost pravovremenog informiranja dobrovoljnih davatelja krvi o sprječavanju prijenosa uzročnika malarije i groznice virusa zapadnog Nila

Barać, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:713938>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Sveučilišni diplomski studij medicinsko laboratorijska

dijagnostika

Antonio Barać

**VAŽNOST PRAVOVREMENOGA
INFORMIRANJA DOBROVOLJNIH
DAVATELJA KRVI O SPRJEČAVANJU
PRIJENOSA UZROČNIKA MALARIJE I
GROZNICE VIRUSA ZAPADNOG NILA**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Sveučilišni diplomski studij medicinsko laboratorijska

dijagnostika

Antonio Barać

**VAŽNOST PRAVOVREMENOGA
INFORMIRANJA DOBROVOLJNIH
DAVATELJA KRVI O SPRJEČAVANJU
PRIJENOSA UZROČNIKA MALARIJE I
GROZNICE VIRUSA ZAPADNOG NILA**

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren na Katedri za mikrobiologiju, parazitologiju i kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Medicinskoga fakulteta u Osijeku i Kliničkome zavodu za transfuzijsku medicinu Kliničkoga bolničkog centra u Osijeku.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Marina Samardžija, dr. med. spec. transf. med.

Rad ima 33 lista, 6 tablica i 4 slike.

Veliko hvala svima koji su mi pomogli u izradi ovoga diplomskog rada. U prvom redu zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Marini Samardžiji i dr. sc. Marini Ferenac Kiš koje su mi svojim savjetima iznimno olakšali izradu diplomskoga rada. Također, zahvaljujem i

dr.sc. Ivanu Miškulinu na savjetima za statističku obradu podataka.

Zahvaljujem i svojim roditeljima na svakodnevnoj podršci tijekom cijeloga studiranja.

Bratu i sestri, također, veliko hvala jer su njihova podrška, savjeti i ohrabrenje u teškim trenucima imala veliki i pozitivan utjecaj tijekom studiranja.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Krvlju prenosive bolesti (KPB)..... | 2 |
| 1.2. Postupak selekcije DDK i rizik od prijenosa zaraznih bolesti | 3 |
| 1.3. Važnost selekcije DDK | 4 |
| 1.4. Novi izazovi u transfuzijskoj medicini | 5 |
| 1.5. Virus Zapadnog Nila | 5 |
| 1.6. Malaria | 7 |
| 2. HIPOTEZA | 9 |
| 3. CILJ..... | 10 |
| 4. ISPITANICI I METODE | 11 |
| 4.1. Ustroj studije | 11 |
| 4.2. Ispitanici | 11 |
| 4.3. Metode..... | 11 |
| 4.3.1. Serološko testiranje DDK-a na antimalarijska protutijela | 12 |
| 4.3.2. Testiranje nukleinskih kiselina virusa Zapadnog Nila | 13 |
| 4.4. Statističke metode | 14 |
| 5. REZULTATI..... | 15 |
| 5.1. Virus Zapadnog Nila | 15 |
| 5.2. Malaria | 16 |
| 6. RASPRAVA | 18 |
| 7. ZAKLJUČAK | 25 |
| 8. SAŽETAK..... | 26 |
| 9. SUMMARY | 27 |
| 10. LITERATURA..... | 28 |
| 11. ŽIVOTOPIS | 32 |

POPIS KRATICA

A – Absorbanca

Ag-At – antigen-antitijelo

AIDS – kopnica (engl. *autoimmune acquired immune deficiency syndrome*)

CO – granična vrijednost (engl. *cut-off*)

DDK – dobrovoljni darivatelj krvi

ECDC – Europski centar za sprječavanje i suzbijanje bolesti

(engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*)

HBV – hepatitis B-virus

HCV – hepatitis C-virus

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

HZTM – Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu

ID-NAT – engl. *Individual Donor - Nucleic Acid Testing*

JUKBTS-JPAC – Služba za transfuziju krvi i transplantaciju organa Ujedinjenoga Kraljevstva

(engl. *Joint United Kingdom {UK} Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee*)

KPB – krvlju prenosive bolesti

RLU – relativne svjetlosne jedinice (engl. *relative light units*)

RNK – ribonukleinska kiselina

SAD – Sjedinjene Američke Države

SOP – standardni operativni protokol

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

WNV – virus Zapadnog Nila (engl. *West Nile virus*)

WNV NAT – detekcija nukleinske kiseline virusa Zapadnog Nila

(engl. *West Nile virus nucleic acid testing*)

POPIS TABLICA

| | |
|---|----|
| Tablica 1. Prikaz rezultata molekularnog testiranja DDK na WNV i udjel spolova među testiranim DDK | 15 |
| Tablica 2. Prikaz broja testiranja DDK muškog spola u odnosu na ukupan broj testiranih osoba muškog spola i u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja | 15 |
| Tablica 3. Prikaz broja testiranja DDK ženskog spola u odnosu na ukupan broj testiranih osoba ženskog spola i u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja..... | 16 |
| Tablica 4. Broj privremeno odbijenih DDK na osnovi rizika od prijenosa malarije po spolu i godinama te udio DDK-a odbijenih zbog rizika prijenosa malarije u odnosu na ukupan broj odbijenih DDK-a | 17 |
| Tablica 5. Usporedba broja infekcija malarijom na području istočne Slavonije i ukupnog broja infekcija malarijom | 19 |
| Tablica 6. Prikaz broja WNV-e infekcija u općoj populaciji istočne Slavonije i Republike Hrvatske..... | 23 |

POPIS SLIKA

| | |
|---|----|
| Slika 1. Postupak selekcije dobrovoljnih darivatelja krvi..... | 4 |
| Slika 2. Postupak s DDK-ima pri sumnji na infekciji WNV-om..... | 6 |
| Slika 3. Algoritam postupanja s DDK-ima u pogledu sprječavanja prijenosa malarije transfuzijom krvi i krvnih pripravaka..... | 8 |
| Slika 4. Shematski prikaz Elisa sandwich metode..... | 13 |

1. UVOD

Transfuzijska medicina specifična je grana laboratorijske i kliničke medicine čija je svrha i uloga liječenje pacijenata pojedinačnim pripravcima od ljudske krvi, a da mu se pritom ne nanese nikakva šteta. Crveni križ definira dobrovoljnog davatelja krvi (DDK) kao osobu koja daruje krv bez ikakve materijalne naknade, i to na osnovnim načelima besplatnosti, anonimnosti, dobrovoljnosti i solidarnosti (1). Točnije, stručnjaci su uvidjeli kako se u slučajevima plaćenog davalatstva šest do deset puta povećava rizik od prijenosa zaraznih bolesti u odnosu na krv dobrovoljnih davatelja. Zbog toga je u Republici Hrvatskoj zakonom regulirano da se za darovanu dozu krvi ne dobiva nikakva novčana naknada (2).

Budući da se darivanje krvi smatra povlasticom, potreban je sustav kontrole kvalitete za svakog pojedinačnog DDK-a kako bi se maksimalno smanjio rizik od prijenosa zaraznih bolesti. Ovo je jedan od presudnih koraka u cijelom procesu darivanja krvi budući da se ova terapijska intervencija, uglavnom, povezuje sa životno ugrožavajućim stanjima (3).

Krv se uvijek smatra potencijalno zaraznom sve dok rezultati testiranja ne pokažu kako u doniranoj krvi nije prisutan uzročnik zaraznih bolesti za koje je zakonom propisano obvezno testiranje. Naime, svaka pojedinačna doza krvi testira se serološkim i potvrdnim molekularnim testovima na prisutnost hepatitisa B (*hepatitis B virus*, HBV), hepatitisa C (*hepatitis C virus*, HCV), virusa humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV) te na *Treponem pallidum*, uzročnika sifilisa (4). Ovaj se algoritam koristi bez obzira radi li se o višestrukim DDK-ima, ili o onima koji prvi put doniraju krv. Uvođenje serološke i molekularne obrade krvi DDK-a osigurava veću sigurnost donirane krvi, a s tim u skladu i sigurnije transfuzijsko liječenje (4).

Što se tiče testiranja krvi na krvlju prenosive bolesti, ono se nalazi kao zahtjev Zakona o krvi i krvnim pripravcima (NN79/06 i 124/11), Pravilnika o osiguranju kvalitete krvi i krvnih pripravaka u zdravstvenim ustanovama (NN80/07 i NN18/09), Pravilnika o sustavu sljedivosti krvnih pripravaka i praćenju ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih štetnih reakcija (NN 63/07), Zakona o održivom gospodarenju otpadom (NN 94/13) i odluke Ministra zdravlja iz 2012., kojom se Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu (HZTM) obvezuje na uvođenje ID-NAT testiranja (engl. *Individual Donor - Nucleic Acid Testing*) svih davatelja krvi Republike Hrvatske (5). HZTM donosi algoritme potvrdnog testiranja pozitivnih i nejasnih rezultata ID-NAT-a i obveznih seroloških testova temeljem kojih se provodi evaluacija doza i davatelja krvi u transfuzijskoj djelatnosti (5).

Na osnovi rezultata probirnih seroloških i potvrdnih molekularnih testova, radi se evaluacija doze krvi i to na sljedeći način (5):

- a) evaluacije doza krvi prema rezultatima molekularnih i seroloških testova i
- b) evaluacije davatelja krvi i daljnje postupanje s davateljima s pozitivnim rezultatima.

1.1. Krvlju prenosive bolesti (KPB)

Ovaj mikrobiološki aspekt transfuzijske medicine uglavnom se povezuje s izlaganjem DDK-a HIV-u, HBV-u, HCV-u, sifilisu i nekim drugim patogenima na različite načine (6). Tu ubrajamo rizično seksualno ponašanje, intravenoznu zloupotrebu droga i transfuziju rizičnih krvnih pripravaka. Osim toga, trenutno ili prethodno prebivalište davatelja, kao i njegova putovanja, također se trebaju uzeti u obzir prilikom predonacijske selekcije DDK-a (6).

Transfuzijske ustanove moraju kod svakog pojedinačnog davatelja procijeniti rizik od prijenosa zaraznih bolesti te uz pomoć selekcijskih kriterija maksimalno smanjiti rizik od prijenosa zaraznih bolesti na primatelje krvnih pripravaka (7). Točnije, kriteriji bi se trebali postavljati i interpretirati u skladu s epidemiološkim podacima: prevalencijom i incidencijom pojedinih KPB. Osim toga, moraju se poznavati aktualni podaci o prisutnim epidemijama zaraznih bolesti te putovima njihova prijenosa (7). Također, mora se uzeti u obzir rizik od uključivanja takvih DDK-a u sustav doniranja. S druge strane, treba se uzeti u obzir i utjecaj odbijanja davatelja na dostupnost krvi i krvnih pripravaka (7).

Vidljivo je kako je u kontroli i sprječavanju prijenosa KPB-a bitna suradnja transfuzijskih centara, javnozdravstvenih institucija i agencija za kontrolu kvalitete. Ovakva interdisciplinarna komunikacija omogućava nadzor svake pojedine zarazne bolesti, otkrivanje novih endemskih područja za određene zarazne bolesti te postavljanje odgovarajućih selekcijskih kriterija kako bi se osigurao sustav nadzora kvalitete krvnih pripravaka te nadzor primatelja krvnih pripravaka koji su ušli u sustav transfuzijske medicine (6).

Mikrobiološki agensi od značajne važnosti u transfuzijskoj medicini oni su koji u slučaju prijenosa mogu dovesti do povećanog mortaliteta i morbiditeta kod primatelja takvih krvnih pripravaka. Svaki od njih mora imati određene karakteristike da bi se svrstao u skupinu krvlju prenosivih bolesti (6): prisutnost infektivne doze u jednom ili više komponenata krvi, stabilnost na temperaturi skladištenja krvi i krvnih pripravaka, dugi period inkubacije prije kliničke manifestacije i nemogućnost isključivanja selekcijskim kriterijima zbog asimptomatske faze ili blagih nespecifičnih simptomi kod DDK-a.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporuča, a i zakonom su propisana obvezna testiranja na pojedine zarazne bolesti (8). Određivanje zakonom propisanih biljega krvlju prenosivih zaraznih bolesti obuhvaća:

- a) hepatitis B (HbSAg),
- b) hepatitis C (HCV antigen i antitijelo),
- c) kopnicu (engl. *autoimmune acquired immune deficiency syndrome*, AIDS) (HIV 1/2 antigen i antitijelo),
- d) sifilis (antitijelo na *Treponem palidum*).

Svi testirani biljezi krvlju prenosivih bolesti moraju biti negativni kako bi se doza krvi i iz nje proizvedeni krvni pripravci mogli koristiti u transfuzijskom liječenju (1). No, čak i testovi visoke kvalitete, osjetljivosti i specifičnosti za pojedine biomarkere zaraznih bolesti pokazuju nemogućnost potpunog isključiva rizičnih DDK-a zbog (6):

- a) perioda prozora zarazne bolesti prilikom donacije i
- b) pojave novih infekcija za koje ne postoje testovi probira ili nisu efikasni.

1.2. Postupak selekcije DDK i rizik od prijenosa zaraznih bolesti

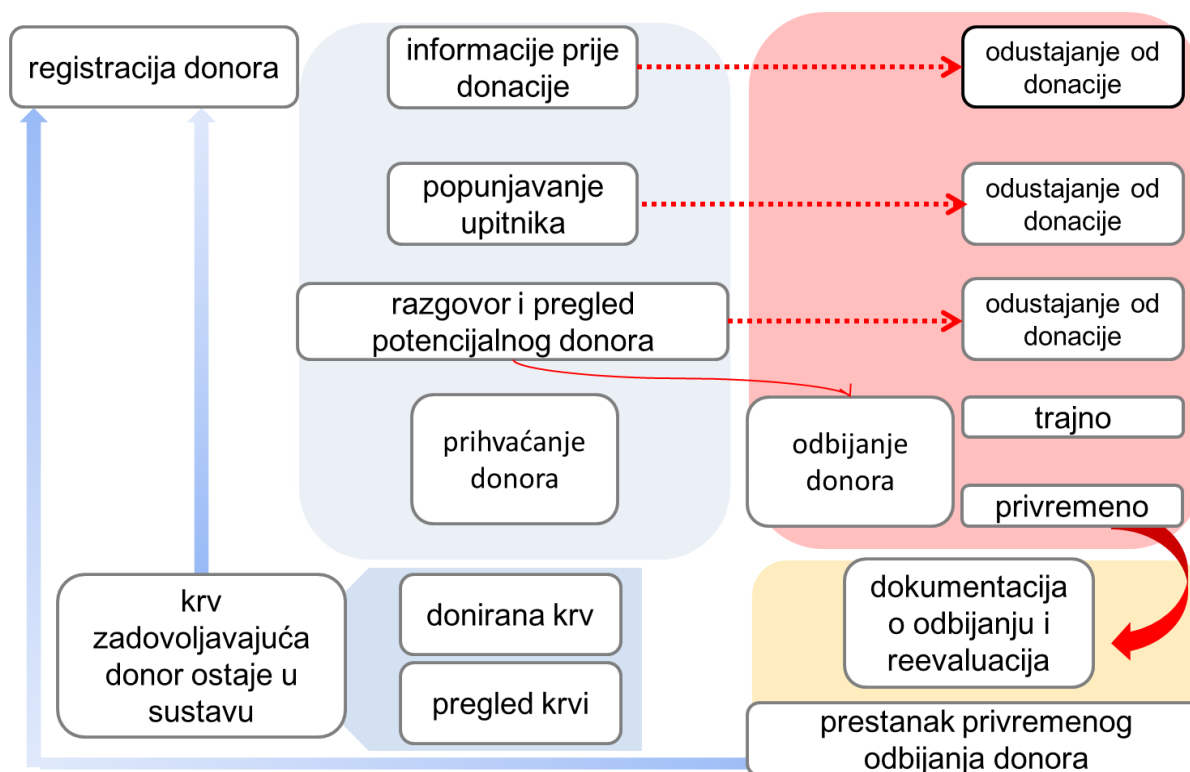
Prema zakonskoj regulativi, sve punoljetne osobe od 18 do 65 godine mogu darivati krv ukoliko je liječničkim fizikalnim i laboratorijskim ispitivanjem utvrđena bezuvjetna sigurnost doniranja krvi, bez posljedica za zdravlje DDK-a i zdravlje primatelja (9).

Indikatori dobrog općeg zdravstvenog stanja DDK-a su sljedeći (9):

- **Dob:** od 18 do 65 godina, do 60 godina ako krv daje prvi put, do 70 godina 1-2 godišnje nakon pregleda i odluke liječnika specijalista transfuzijske medicine.
- **Tjelesna težina:** iznad 55 kg, proporcionalna visini.
- **Tjelesna temperatura:** do 37°C.
- **Krvni tlak:** sistolički 100 do 180 mm Hg, dijastolički 60 do 110 mm Hg.
- **Puls:** 50 do 100 otkucaja u minuti.
- **Hemoglobin:** osobe muškog spola 135 g/L, osobe ženskog spola 125 g/L

1.3. Važnost selekcije DDK

Postupak selekcije DDK-a mora se obavljati prema standardnom operativnom protokolu (SOP) (6). Proces selekcije DDK-a uključuje: registraciju DDK-a, predonacijsko informiranje, ispunjavanje donorskog upitnika, obavijesni razgovor liječnika s DDK-om, procjena rizika te informirani pristanak (6). Algoritam selekcije DDK-a prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Postupak selekcije dobrovoljnih darivatelja krvi
(prilagođeno po shemi iz reference 6)

Potencijalni davatelj s liječnikom obavlja razgovor tijekom kojeg liječnik procjenjuje sigurnost eventualne donacije za primatelja krvi. Ovo je ključni element kojim se ocjenjuje mogućnost darivanja krvi (6). Budući da predonacijski razgovor utječe na sigurnost transfuzijskoga liječenja, važno je da davatelj ne zataji informaciju koju liječnik od njega traži. Isto tako, darivatelj krvi ima zajamčenu povjerljivost podataka koji se tiču njegova zdravlja, rezultata laboratorijskih pretraga i sljedivosti pripravaka od njegove krvi (6).

Nadalje, svaki potencijalni darivatelj ispunjava anketni upitnik na osnovu kojega liječnik zaključuje može li osoba pristupiti davalaštvu. Relevantnim pitanjima procjenjuje se opće zdravlje DDK-a, otkrivaju se znakovi ili simptomi bolesti trenutnih ili preboljenih

bolesti te se opisuju rizična ponašanja i povijest putovanja. Rizična ponašanja i povijest putovanja dovode se u vezu sa izlaganje pojedinim zaraznim bolestima te se na osnovi toga mogu isključiti iz davalaštva (6).

U većini slučajeva DDK ispunjava upitnik neposredno prije eventualne donacije (6). Na ovaj način izbjegava se nerazumijevanje pojedinih sastavnica upitnika (6). Jako je bitno da davatelji shvate svrhu upitnika, važnost pitanja i davanja točnih informacija kako bi se točno procijenio rizik davatelja s obzirom na njegovu medicinsku anamnezu i rizik od prijenosa zaraznih bolesti (6). Ova činjenica postaje još važnija kada ne postoje rutinski testovi probira kojim bi se otkrile zarazne bolesti jer se na taj način ne mogu isključiti DDK pod rizikom. Ovo je, pogotovo, važno objasniti davateljima koji prvi put daju krv te ih na taj način osvijestiti o važnosti vlastitog i javnog zdravlja (10). Na osnovi pitanja u upitniku nastoje se procijeniti potencijalna rizična ponašanja eventualnog davatelja te pomoću njih liječnik procjenjuje rizik buduće doze krvi, odnosno njezin učinak na sigurnost transfuzijskog liječenja.

Kriteriji kod odabira davatelja krvi brojni su i vrlo strogo regulirani zakonom (Pravilnik o krvi i krvnim pripravcima) (1). Liječnik na osnovi ovih kriterija može privremeno ili trajno odbiti dobrovoljnog davatelja (11). Razlog je odbijanja negativan utjecaj na sigurnost transfuzijskog liječenja, a razlog odbijanja liječnik mora obrazložiti davatelju te ga uputiti liječniku ukoliko to smatra potrebnim (1).

1.4. Novi izazovi u transfuzijskoj medicini

Klimatske promjene, posljedično zagrijavanje atmosfere te ubrzana globalizacija pogoduje širenju komaraca i zoonoza koje oni prenose. Nadalje, česte migracije stanovništva endemskih područja za pojedine bolesti, kao i masovni turizam, dovode do uvoza endemskih bolesti u neendemska područja. Svi ovi čimbenici zajedno dovode do povećanog broja DDK-a zaraženih patogenima, te kao takvi predstavljaju izazov čije je suočavanje bitno za sigurno transfuzijsko liječenje (12 - 13).

1.5. Virus Zapadnog Nila

Virus Zapadnog Nila (engl. *West Nile virus*, WNV) je neurotropični flavivirus kojeg prenose komarci, no zabilježeni su i slučajevi transfuzijskog prijenosa ovog virusa (14). Široko je rasprostranjen u svijetu (Afrika, Europa, Sjeverna Amerika, Bliski istok i zapadna

Azija) te pokazuje sezonsku cikličnost. Dovodi do akutne infekcije, sa vrlo kratkim periodom viremije. Predstavlja problem zbog nespecifičnih simptoma te su zaraženi donori u velikom broju slučajeva asimptomatični (15 - 16). U endemskim područjima uvedeni su molekularni testovi kojima se otkrivaju rizični davatelji krvi s ciljem povećanja kvalitete krvnih pripravaka i osiguravanje sigurnosti transfuzijskog liječenja (6).

Nakon što se 2007. godine virus počeo širiti u Grčkoj, Italiji, Mađarskoj i Rumunjskoj, Europski centar za kontrolu bolesti je WNV groznicu proglasio endemičnom u Europi te je propisano obvezno prijavljivanje slučajeva epidemiološkim službama (13). Klimatske promjene i zagrijavanje atmosfere povezuju se sa širenjem broja zaraženim u područjima gdje dotad infekcije nisu zabilježene. Primjerice, u Sjevernoj Americi 2013. zabilježena je najtoplija godina. Takve klimatske promjene povezuje se povećanim WNV morbiditetom (13). Isto tako, u Europi je 2013. zabilježeno vruće ljeto, što je omogućilo širenje virusa u Mađarskoj, Hrvatskoj i Srbiji. Osim toga, irigacija, sječa šuma, urbanizacija te posljedična seoba komaraca doprinosi širenje bolesti, poglavito u urbana mjesta veće naseljenosti (13).

Osnovna značajka WNV epidemije nepredvidljivost je mjesta izbijanja, te se prepoznala potreba kontinuiranog praćenja vektora bolesti (komaraca, ptica i konja) (13). Ženke komarca *Culex* najčešći su vektori bolesti, doživotno ostaju zaražene, a brzina replikacije virusa korelira sa temperaturom zraka (13).

U neendemskim područjima od ključne su važnosti predonacijski upitnici kojima se nastoje saznati detalji o povijesti putovanja donatora u skladu sa epidemiološkim podacima. Većina zemalja odbija davatelja na 28 dana nakon odlaska u WNV endemsko područje, a ukoliko donator ima simptome WNV infekcije period odbijanja produljuje se na 6 mjeseci od potpunog oporavka (6).



Slika 2. Postupak s DDK-ima pri sumnji na infekciji WNV-om
(prilagođeno po shemi iz reference 6)

Virus Zapadnog Nila može se otkriti na nekoliko načina (14):

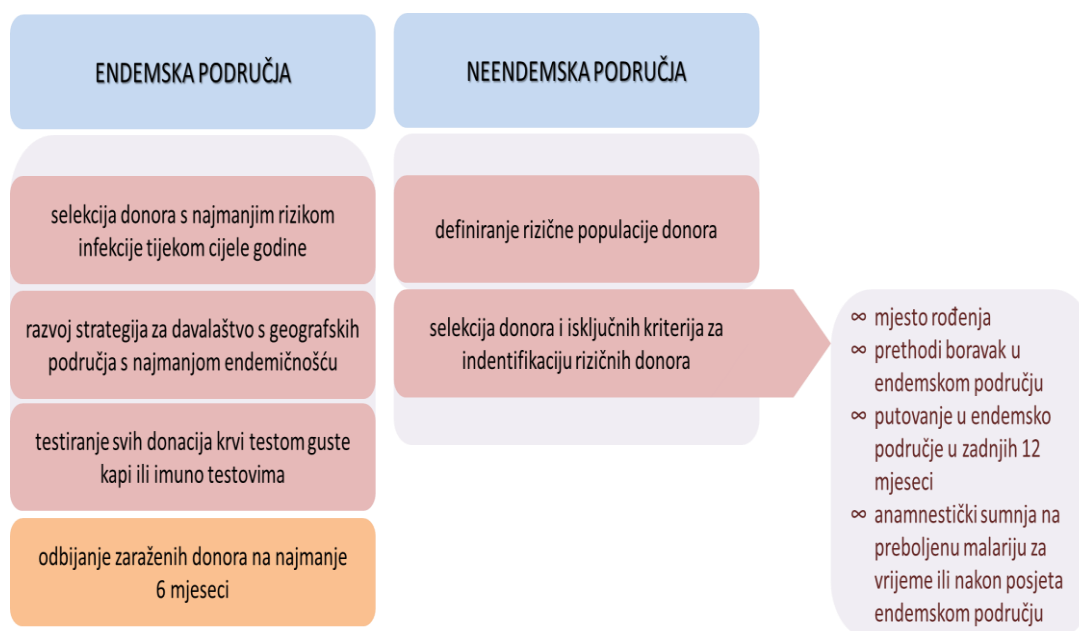
- 1) ELISA testom za otkrivanje serokonverzije IgG protutijela u serumu u razmaku od jednog tjedna.
- 2) ELISA testom za otkrivanje IgM protutijela.
- 3) Detekcijom virusnih čestica PCR metodom.

Republika Hrvatska 2018. godine uvela je obvezno molekularno WNV NAT (engl. *West Nile virus nucleic acid testing*, WN-NAT) testiranje svih davatelja krvi u ljetnim i jesenskim mjesecima.

1.6. Malarija

Malarija je infekcija uzrokovana krvnim parazitom roda *Plasmodium*. Postoje 4 vrste ovog parazita koji uzrokuju infekcije kod ljudi: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*. *P. falciparum* i *P. vivax* su najčešći. *P. falciparum* je najsmrtonosniji (6).

Uobičajeno se prenosi ugrizom zaražene ženke komarca *Anopheles*. Zaraze su obično sezonske, s najvećom učestalošću nakon sezone kiša (6). Već 1911. zabilježeni su prvi slučajevi prijenosa infekcije transfuzijom krvi (17). Iako su ovakvi slučajevi puno češći u endemskim područjima za malariju, ovaj aspekt transfuzijske medicine postaje jako bitan zbog sve većeg broja davatelja krvi koji iz endemskih u neendemska područja dolaze kao turisti, radnici ili imigranti (18). Neimuni davatelji koji iz neendemskih područja putuju u endemska područja za malariju imaju teže posljedice infekcije od onih koji žive u endemskim područjima za malariju (19).



Slika 3. Algoritam postupanja s DDK-ima u pogledu sprječavanja prijenosa malarije transfuzijom krvi i krvnih pripravaka (prilagođeno po shemi iz reference 6)

Tijekom svog životnog ciklusa, parazit ulazi u krvotok te prijenos malarije krvnim pripravcima predstavlja najveći rizik kod asimptomatskih davatelja. Nadalje, parazit preživljava u plazmi 18 dana pri temperaturi skladištenja od 4°C, a pri nižim temperaturama čak i dulje (20).

Podaci o osobnom zdravlju, epidemiološki podaci o endemičnosti infekcije i povijest putovanja davatelja pomažu u selekciji davatelja i njegovom isključivanju ako se pokaže da predstavlja rizik za transfuzijsku djelatnost (6).

Malarija je najveći izazov za transfuzijske službe u neendemskim područjima. Do interakcije dolazi zbog sve češćih putovanja u endemična područja, ali i sve veći valovi migracija stanovništva iz endemskih u neendemska područja za malariju (6).

U Republici Hrvatskoj od 2015. godine obvezno je serološko testiranje svake donirane doze krvi onih DDK koji su putovali u endemska područja za malariju. Od 1. siječnja 2016. godine testiranje na antimalarijska protutijela provodi se samo u HZTM-u.

2. HIPOTEZA

Informirani predonacijski razgovor, ispitivanje anamnestičkih podataka i testiranje uzoraka DDK-a dovodi do povećanja broja privremeno i trajno odbijenih DDK pod rizikom od prijenosa uzročnika malarije i virusa zapadnog Nila transfuzijom krvi. Broj odbijenih davatelja neće značajnije utjecati na smanjenje broja DDK-a.

3. CILJ

Specifični ciljevi ovoga diplomskog rada su sljedeći:

- 1) Procijeniti broj trajno i privremeno odbijenih DDK-a na području istočne Slavonije kod kojih je na temelju anamnestičkih podataka tijekom informativnog predonacijskog razgovora ustanovljena sumnja povećanog rizika za prijenos malarije i virusa Zapadnog Nila nakon uvođenja obveznog serološkog i molekularnog testiranja DDK-a na malariju i virus Zapadnog Nila.
- 2) Ispitati postoje li razlike u broju privremeno i trajno odbijenih DDK-a s brojem DDK-a kod kojih je serološkim enzimskim metodama dokazana infekcija malarijom.
- 3) Usporediti broj privremeno ili trajno odbijenih DDK-a s brojem DDK-a kod kojih je testiranjem nukleinskih kiselina dokazana infekcija virusom Zapadnog Nila na području istočne Slavonije od uvođenja obveznog testiranja nukleinskih kiselina ovog virusa.
- 4) Ispitati postoje li razlike prema spolu između privremeno ili trajno odbijenih DDK-a na osnovi rizika od prijenosa parazita malarije i virusa Zapadnog Nila transfuzijom krvi.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je dizajnirano kao presječno istraživanje s povijesnim podacima u kojem su se statistički obradili podaci o trajnom ili privremenom odbijanju DDK-a zbog postavljene sumnje na infekciju malarijom i virusom zapadnog Nila koji zbog toga predstavljaju rizik od prijenosa zaraznih bolesti na primatelje takvih krvnih pripravaka. Ova je studija odobrena od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek (Klasa: 602-04/19-08/04, Broj: 2158-61-07-19-19).

4.2. Ispitanici

Ispitanici su bili dobrovoljni davatelji krvi kod kojih je na temelju informativnog predonacijskog razgovora i upitnika postavljena sumnja na povećani rizik od infekcije i prijenosa parazita malarije i virusa zapadnog Nila transfuzijom krvi. Ispitanici su bili DDK-i obaju spolova. U istraživanje su bili uključeni DDK-i koji su registrirani u informatičkom sustavu e-Delphyn u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek i obuhvaćaju područja istočne Slavonije (Osječko-baranjska, Brodsko-posavska, Virovitičko-podravska, Vukovarsko-srijemska i Požeško-slavonska županija) u razdoblju od 4 godine (2015., 2016., 2017. i 2018.).

4.3. Metode

U ovom istraživanju, analizirani su podaci o broju privremeno ili trajno odbijenim DDK-a prilikom njihove predonacijske selekcije. Podaci su dobiveni pregledom informatičkog sustava e-Delphyn u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Nakon predonacijskog informativnog razgovora i specifičnih pitanja postavlja se sumnja na povećani rizik od infekcije i prijenosa malarije transfuzijom krvi, te se uzorci takvih DDK od 2015. godine obvezno testiraju u HZTM, Odjel za serološku dijagnostiku krvlju prenosivih bolesti, Petrova 3, Zagreb, te se na osnovi rezultata DDK-i vraćaju u sustav davalatstva ili trajno odbijaju.

U ovom istraživanju korišteni su i podaci o rezultatima serološkog testiranja DDK-a na anti-malarična protutijela i rezultati molekularnog testiranja DDK-a na nukleinske kiseline

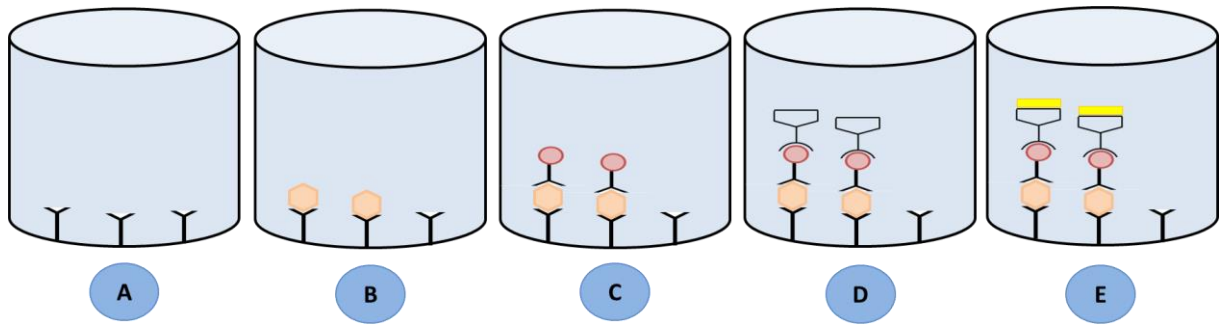
virusa Zapadnog Nila. Rezultati testiranja dobiveni su pregledom informatičkog sustava e-Delphyn u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

4.3.1. Serološko testiranje DDK-a na antimalarijska protutijela

Za serološko testiranje DDK-a na antimalarijska protutijela koristi se CAPTIA™ Malaria EIA test. Preporuke proizvođača su da testiranja provodi visokokvalificirano osoblje. Namijenjen je za kvalitativnu i semikvantitativnu analizu protutijela na *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* i na *Plasmodium malariae* u serumu ili plazmi ispitanika. Što se tiče dijagnostičkih odrednica testa, specifičnost za uzorke pod rizikom od infekcije malarije je 96,1 %. Osjetljivost se razlikuje za pojedine malarične antigene. Točnije, za *Plasmodium falciparum* iznosi 92.5 %, dok za *Plasmodium vivax* iznosi 100 %. Testiranje osjetljivosti za antigene *Plasmodium ovale* i *Plasmodium malariae* je provedeno na malom broju uzoraka te iznose 80 % i 67 %. Uzorkovanje nije bilo unutar statističke značajnosti.

Test se temelji na Elisa sandwich metodi. Koriste se 4 rekombinantna antigena koji test čine visoko osjetljivim i specifičnim. Takvi antigeni omogućavaju detekciju specifičnih IgG, IgM i IgA protutijela na malariju, u svim fazama infekcije.

Ukoliko su u uzorku prisutna specifična malarična protutijela, dolazi do stvaranja kompleksa antigen-protutijelo (Ag-At). Kako bi se Ag-At kompleks vizualizirao, u jažice se dodaje protutijelo obilježeno enzimom hrenovom peroksidazom koji se vežu na primarni kompleks. Zatim se dodaje supstrat koji aktivira enzim na konjugatu. Aktivirani enzim stvara obojenje. Reakcija se odvija u realnom vremenu te je zbog fotoosjetljivog kromogena reakciju potrebno zaštititi od svjetla. Reakcija se zaustavlja te se intenzitet promjene boje (žuta→plava) mjeri spektrofotometrijski, a intenzitet se uspoređuje sa intenzitetom kontrolnih uzoraka, te se na taj način ocjenjuje (ne)prisutnost specifičnih malaričnih protutijela u uzorku.



Slika 4. Shematski prikaz Elisa sandwich metode.

A) jažice obložene imobiliziranim antigenima; B) vezivanje analita na imobilizirane antigene; C) stvaranje primarnog kompleksa antigen-antitijelo; D) vezanje protutijela obilježenog enzimom za primarni kompleks i E) stvaranje obojenja proporcionalno količini analita.

Rezultati testiranja uspoređuju se s graničnom vrijednosti (engl. *cut-off*, CO) negativnih kontrola. CO vrijednost dobije se kao aritmetička sredina triju negativnih kontrola + 0.100. Absorbanca ($A_{450\text{nm}}$) svake negativne kontrole mora biti ≤ 0.080 . Rezultati iznad CO vrijednosti pri $A_{450\text{nm}}$ smatraju se pozitivnima. Rezultati ispod CO vrijednosti pri $A_{450\text{nm}}$, smatraju se negativnima. Za rezultate koji su negativni jako malo ispod CO vrijednosti (C.O. -10 % $A_{450\text{nm}}$), preporuča se ponovno testiranje u duplikatu. Za pozitivne ponovljeno testirane uzorke u duplikatu, dovoljan je jedan rezultat iznad CO vrijednosti da bi se uzorak proglasio pozitivnim. Ako su rezultati oba ponovljeno testirana uzorka ispod CO vrijednosti, rezultat se proglašava negativnim.

4.3.2. Testiranje nukleinskih kiselina virusa Zapadnog Nila

Test koji se koristi na odjelu za molekularnu dijagnostiku HZTM-a i kojim se dokazuju RNK virusa Zapadnog Nila je Procleix WNV Assay. Uzorci za testiranje uzimaju se u epruvetu sa EDTA antikoagulansom. Svi uzorci moraju se centrifugirati unutar 72 h od uzorkovanja. Do testiranja uzorci se uglavnom pohranjuju na temperatura 2 – 8°C. Također, odvojena plazma može se pohraniti na $\leq -20^{\circ}\text{C}$ (rok trajanja 9 mjeseci), ili na $\leq -70^{\circ}\text{C}$ (rok trajanja 15 mjeseci). Proizvođač testa preporučuje visokokvalificirano osoblje za provođenje testiranja jer su uzorci infektivni. Pojedini reagensi označeni su sigurnosnim oznakama i zahtijeva se oprezno rukovanje.

Test se sastoji od triju osnovna koraka: 1) priprema uzorka; 2) amplifikacija; 3) detekcija amplikona. Cilj prvog koraka oslobađanje je virusne ribonukleinske kiseline (RNK).

Deterđentima se razbija virusna kapsula, denaturiraju proteini i oslobađa virusna RNK. Zatim se oligonukleotidne probe vežu za visokokonzervirane dijelove RNK WNW-a. Vezane probe vežu se na magnetske čestice i uz pomoć magnetskog polja izdvajaju iz uzorka. Amplifikacija se obavlja uz pomoć dvaju enzima, MMLV reverzne transkriptaze i T7 RNK polimeraze. MMLV reverzna transkriptaza stvara predložak deoksiribonukleinske kiseline (DNK) za T7 polimerazu koja stvara više kopija RNK amplikona iz DNK predloška. Detekcija se obavlja dodavanjem kemiluminiscentno označenih jednostrukih lanaca DNK komplementarnih amplikonu. Označene DNK molekule specifično se vežu za amplikon. Seleksijski reagens inaktivira nevezane označene DNK lance, a kemiluminiscentni signal hibridiziranih proba mjeri se u luminometru i izražava u relativnim svjetlosnim jedinicama (engl. *relative light units*, RLU).

Rezultati se interpretiraju u odnosu prema CO vrijednosti analita i signalu internog standarda. Te dvije vrijednosti se programski računaju. Uzorak nije reaktivan ako je rezultat uzorka manji od CO vrijednosti analita ($S/CO < 1.00$), a signal interne kontrole veći od CO vrijednosti interne kontrole, ali manji od 750 000 RLU. Uzorak je reaktivan ako je rezultat uzorka veći od CO vrijednosti analita ($S/CO > 1.00$), a signal interne kontrole manji od 750 000 RLU. Rezultati u kojima je signal analita manji od CO vrijednosti analita ($S/CO < 1.00$) i u kojima je signal internog standarda manji od CO vrijednosti internog standarda se odbacuju. Također, odbacuju se rezultati u kojima je signal internog standarda veći od 750 000 RLU.

4.4. Statističke metode

Definirani ciljevi, kao i rezultati dobiveni provedbom ovog istraživanja, prikazani su grafički i tabelarno, te obrađeni deskriptivnom statistikom.

Kategorijski podatci (spol DDK-a) predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama, a numerički podatci (broj privremeno i trajno odbijenih DDK-a) apsolutnim frekvencijama i srednjom vrijednosti.

Podatci su statistički analizirani upotrebom Microsoft Office Excel tabličnog kalkulatora i statističkog programa MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

5. REZULTATI

5.1. Virus Zapadnog Nila

Obvezno molekularno testiranje nukleinske kiseline WNV virusa u 2018. godini među DDK na području istočne Slavonije dalo je sljedeće rezultate:

Tablica 1. Prikaz rezultata molekularnog testiranja DDK na WNV i udjel spolova među testiranim DDK

| Broj (%) DDK | | | |
|---|-----------------------|------------------------|---------------------|
| Obvezno molekularno testiranje DDK na WNV u 2018. godini | | | |
| | Osobe muškog spola | Osobe ženskog spola | Ukupno |
| Ukupno negativnih donacija | 6104 (99,98) | 1464 (100) | 7568 (99,99) |
| Ukupno odgođenih DDK-a zbog pozitivnog rezultata molekularnog testiranja na WNV | 1 (0,02) | 0 (0,00) | 1 (0,01) |
| Ukupno testiranih donacija | 6105 (100) | 1464 (100) | 7569 (100) |

U razdoblju od 1. svibnja 2018. do 31. studenoga 2018. provedeno je 20 544 molekularnih testiranja. Od tog ukupnog broja 7569 odnosi se na molekularno testiranje WNV-a. U Tablici 2. i 3. prikazan je odnos molekularnog testiranja DDK-a na WNV u odnosu na druga obvezna molekularna testiranja, te udio spolova u tim testiranjima.

Tablica 2. Prikaz broja testiranja DDK muškog spola u odnosu na ukupan broj testiranih osoba muškog spola i u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja

| | |
|---|--------------|
| Ukupan broj molekularnih testiranja DDK-a muškog spola | 16602 |
| Ukupan broj molekularno testiranih doza DDK-a na WNV-e | 7569 |
| Udio (%) testiranih doza DDK-a muškog spola na WNV-e u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja DDK muškog spola | 36,77 |
| Udio (%) testiranih doza DDK-a muškog spola u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja na WNV-e | 80,66 |
| Udio (%) testiranih doza DDK-a muškog spola u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja | 80.81 |

Tablica 3. Prikaz broja testiranja DDK ženskog spola u odnosu na ukupan broj testiranih osoba ženskog spola i u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja

| | |
|---|--------------|
| Ukupan broj molekularnih testiranja DDK-a ženskog spola | 3942 |
| Ukupan broj molekularnih testiranja DDK-a na WNV-e | 7569 |
| Udio (%) testiranih doza DDK-a ženskog spola na WNV-e u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja osoba ženskog spola | 37,14 |
| Udio (%) testiranih doza DDK-a ženskog spola u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja na WNV-e | 19,34 |
| Udio (%) testiranih doza DDK-a ženskog spola u odnosu na ukupan broj molekularnih testiranja | 19,19 |

5.2. Malaria

Analizirani su i podaci o privremeno i trajno odbijenim DDK-ima na osnovi rezultata serološkog testiranja na antigene malarije. Na osnovi predonacijskog upitnika i ispitivanja anamnestičkih podataka otkrivena su 199 DDK-a koja se nalaze pod rizikom od prijenosa malarije transfuzijom krvi. Svi DDK-i posjetili su malarično područje do 4 mjeseca prije donacije krvi. Jedan DDK muškog spola trajno je odbijen zbog pozitivnog serološkog testiranja, i to na 3 godine.

Određen je i udio odbijenih DDK-a zbog rizika od prijenosa malarije u ukupnom broju odbijenih DDK-a u ispitivanom periodu. Tijekom promatrane četiri godine bilo je ukupno 13426 odbijenih DDK-a. Odbijeni DDK-ovi na osnovi rizika od prijenosa malarije činili su ukupno 1,48 % (199 odbijenih DDK) svih razloga za odbijanje DDK. Detaljan prikaz podataka nalazi se u Tablici 5.

Tablica 4. Broj privremeno odbijenih DDK na osnovi rizika od prijenosa malarije po spolu i godinama te udio DDK-a odbijenih zbog rizika prijenosa malarije u odnosu na ukupan broj odbijenih DDK-a

| Godine | 2015. | 2016. | 2017. | 2018. |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| DDK muškog spola | 18 | 54 | 59 | 46 |
| DDK ženskog spola | 1 | 9 | 6 | 6 |
| Ukupno | 19 | 63 | 65 | 52 |
| Ukupno odbijenih | 2663 | 3762 | 3560 | 3441 |
| Udio (%) odbijenih na osnovi rizika od prijenosa malarije | 0,71 | 1,67 | 1,83 | 1,51 |

6. RASPRAVA

Informirani predonacijski razgovor nije doveo do značajnijeg smanjenja broja DDK, budući da je 99,5 % DDK nakon serološkog testiranja DDK na malariju vraćeno u sustav davalaštva. Jedan je DDK odbijen zbog pozitivnog rezultata molekularnog testiranja nukleinskih kiselina virusa Zapadnog Nila što čini 0,01 % te ne utječe na dostupnost krvi i krvnih pripravaka u istočnoj Slavoniji.

Budući da transfuzijska medicina i transfuzijske terapijske intervencije imaju značajnu ulogu u kontroli i sprječavanju širenja KPB-a, iznimno je važna kontrola kvalitete u ovom dijelu kliničke i laboratorijske medicine. U tom kontekstu KPB predstavljaju veliki izazov i rizik (21).

Što se tiče endemskih područja za malariju, ona su se u Europi počela sustavno smanjivati od druge polovice 20. stoljeća. Malarija je u Hrvatskoj iskorijenjena 1964. godine i od tada se bilježe samo importirani slučajevi, koji se iz endemskih područja za malariju diljem svijeta, kamo ljudi idu zbog poslovnih, turističkih i mnogih drugih razloga, uvoze u neendemska područja za malariju, uključujući i Hrvatsku (22). Piperaki i Daikos u svom istraživanju navode kako je područje zapadne Europe (Italija, Njemačka, Ujedinjeno Kraljevstvo i Francuska) pogodno za prijenos malarije jer to područje ima značajan porast broja useljenika i putnika te se zbog toga povećava broj importiranih slučajeva malarije. Osim toga, navodi se i tendencija porasta broja mogućih slučajeva malarije među populacijom useljenika u te zemlje koji izbjegavaju epidemiološke službe koje bilježe ove epidemiološke podatke (23 - 24).

Navedenu tezu potvrđuju i javno dostupni epidemiološki podaci koji pokazuju kako su svi zabilježeni slučajevi malarije (njih 21) u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2015. do 2018. importirani, i to iz područja saharske i subsaharske Afrike.

Nadalje, dostupni podaci o broju zabilježenih slučajeva malarije u općoj populaciji Osječko-baranjske i ostalih četiriju županija istočne Slavonije (Brodsko-posavske, Požeško-slavonske, Virovitičko-podravске i Vukovarsko-srijemske županije) pokazuju kako je na području istočne Slavonije od 2015. do 2018. zabilježeno 5 slučajeva malarije.

U Tablici 5. nalaze se podaci o zabilježenim infekcijama malarijom na području istočne Slavonije i njihova usporedba sa ukupnim broj infekcija u Republici Hrvatskoj.

Tablica 5. Usporedba broja infekcija malarijom na području istočne Slavonije i ukupnog broja infekcija malarijom

| Godina | Osječko-baranjska županija | Ostale 4 županije | Republika Hrvatska |
|--------|----------------------------|-------------------|--------------------|
| 2015. | 1 | 0 | 7 |
| 2016. | 0 | 1 | 4 |
| 2017. | 3 | 0 | 10 |
| Ukupno | 4 | 1 | 21 |

U pogledu neželjenih događaja vezanih za malariju u transfuzijskoj medicini zabilježen je slučaj iz Ujedinjenog Kraljevstva u kojem je osoba 4 mjeseca nakon primanja doze krvi razvila malariju. Look-back postupkom ustanovljeno je kako je DDK bio iz Gane (25). Nadalje, u Švicarskoj je sedamdesetogodišnja osoba muškog spola imao operaciju aortalne aneurizme i koronarne arterije te je primio 26 doza krvi. Već nakon 2 tjedna razvio je tešku groznicu te mu je metodom lančane reakcije polimerazom (PCR) ustanovljena malarija. Proveden je look-back postupak kojim se ustanovilo kako krvni pripravak potječe od kamerunskog DDK-a (26).

Također, ovo istraživanje zabilježilo je jedan slučaj pozitivnog serološkog testiranja DDK-a na malariju. U ovom slučaju parazit nije nedvojbeno dokazan, ali je DDK prema algoritmu postupanja odbijen na 3 godine. U pismu davatelju koji je bio pozitivan nakon provođenja ovog serološkog testa navodi se kako u Republici Hrvatskoj nema potvrđenog testa na protutijela te kako još nije uveden molekularni test koji bi otkrio male količine parazita u krvi DDK (27). A, iskustvo liječnika govori kako se radilo o nespecifičnoj biološkoj reaktivnosti. Ovakvim načinom postupanja nastoji se rizik od prijenosa malarije svesti na minimum.

Nadalje, broj zabilježenih slučajeva malarije postupno je rastao tijekom 80-ih i 90-ih godina 20. stoljeća. Na to su utjecali brojni socioekonomski čimbenici (masovne migracije stanovništva, agrarne reforme i razvojni projekti) koji se utjecali na zanemarivanje malarije

kao javnozdravstvenoga problema. To je dovelo do velikih epidemija na području središnje Azije i kavkaskoga geografskog područja (Turska, Azerbajdžan i Tadžikistan). Sve je to potaklo tamošnje službe na razvoj strategija kontrole i eliminacije malarije 2005. godine (Taškenska deklaracija). Postignut je uspjeh u smislu smanjenja broja umrlih, suzbijanja epidemija, smanjenja stope incidencije i stvaranja kontinuiranog sustava nadzora kontrole malarije (28).

Što se tiče europskog kontinenta, autohtoni slučajevi malarije zabilježeni su u nekoliko zemalja. Glavni uzroci takvog nepredvidljivoga izbijanja malarije infekcije su lokalnih komaraca putnika ili useljenika iz područja endemskih za malariju. Takvi lokalni slučajevi malarije su zabilježeni u Španjolskoj, Njemačkoj, Nizozemskoj, Francuskoj (Korzika), Italiji i Grčkoj (29 - 34).

Zadnjih dvadesetak godina povećao se javnozdravstveni interes za pojavu rekurentne malarije u Europi zbog klimatskih i demografskih promjena. Na takvu mogućnost najviše ima utjecaj malarigenični potencijal, koji ovisi o infektivnosti vektora, receptivnosti i osjetljivosti. Infektivnost se odnosi na primljivost vektora malarije za *Plasmodium*. Receptivnost u obzir uzima prisutnost kompetentnog vektora na nekom području, dok osjetljivost ovisi o postojanju humanog rezervoaru koji uvjetuju prijenos gametocita parazita na populacije komaraca prijenosnika malarije (28). Prema rezultatima istraživanja Kuhna i sur. i na osnovi prikaza geografske distribucije najvažnijih vektora za malariju, vidljivo je kako je *Anopheles atroparvus* prisutan u Slavoniji i to na području granice s Republikom Srbijom (35). No, ovo je istraživanja pokazalo ukupno 5 slučajeva malarije na području istočne Slavonije u općoj populaciji te samo jedan dokazani tijekom predonacijskog ispitivanja. Vidljivo je kako malarija nije javnozdravstveni problem u Republici Hrvatskoj, no izuzetno je bitno da se niska stopa incidencije malarije održava kako ne bi došlo do rekurencije malarije na ovom području. Strategije sprječavanja prijenosa malarije u transfuzijskoj medicini te upitnik koji u bitnoj mjeri izdvaja DDK-a pod rizikom od prijenosa malarije pomaže u sprječavanju njezina prijenosa.

Upravo tu je vidljiva važnost predonacijskog razgovora i upitnika koji osigurava sigurnost transfuzijskog liječenja. Ovo je veliki izazov s obzirom da suha i vruća ljeta te blage zime pogoduju prijenosu malarije (28). Osim toga, uvođenje obveznoga testiranja na malariju 2015. godine onih DDK-a koji su se upitnikom svrstali u rizičnu skupinu za prijenos malarije

krvnim pripravcima opravdano je ukoliko se promatra trenutačna socioekonomska situacija u Europi. Naime, broj ilegalnih migracija u Europu konstantno se povećava od 2015. godine. Grčke su vlasti zabilježile 797370 ilegalnih ulazaka u zemlju, te ova ruta predstavlja samo jedan od mogućih ruta za ulazak u Europu (28). Većina njih želi nastaviti svoj put preko zapadnog Balkana (što uključuje Republiku Hrvatsku i istočnu Slavoniju) do svoje konačne destinacije, zapadne i sjeverne Europe. Međutim, jedan dio imigranata će zasigurno ostati u ovim zemljama te će se tu pokušati zaposliti i nastaviti živjeti. Značajan broj njih potječe iz endemskih područja za malariju (indijski potkontinent i Afganistan) (28). Iz navedenoga je vidljiva važnost kontrole kvalitete krvnih pripravaka procjenjujući rizik DDK-a od prijenosa malarije predonacijskim upitnikom i obveznim serološkim testiranjem. Kako turistička ponuda Grčke privlači i stanovnike Republike Hrvatske, i to najviše tijekom ljetna, a tu su uključene i školske ekskurzije, opravdano je obvezno testiranje svih DDK-a kojima se dokaže rizik od putovanja u zemlje pod rizikom.

Brojna istraživanja migracijski fenomen dovode u vezu s većim rizikom od infekcije parazitom roda *Plasmodium* i potrebom uvođenja posebnih strategija za nadzor ove skupine DDK-a. Pa tako O'Brien i sur. u svom radu spominju kako su brojne europske države uvele mjere sigurnosti krvi i krvnih pripravaka kako bi se uspješno prepoznali DDK-i pod rizikom od prijenosa malarije, ali i kako bi se smanjio broj odbijenih DDK-a među njima koji nemaju malariju (36). Primjerice, u Italiji se predonacijskim upitnikom izdvajaju DDK-i pod rizikom od prijenosa malarije, testiraju se i u slučajnog pozitivnog rezultata odbijaju na 3 godine (37). U Republici Hrvatskoj sličan je algoritam postupanja s DDK-ima pod rizikom od zaraze malarijom.

Od uvođenja obveznog testiranja na malariju 2015. god. na području istočne Slavonije, prema rezultatima ovog istraživanja, samo je jedan darivatelj imao pozitivan rezultat serološkog testiranja. Odbijen je na 3 godine. Ostalih 198 privremeno odbijenih DDK-a (do rezultata serološkog testiranja) ne predstavlja značajan broj, te su svi nakon negativnog rezultata serološkog testiranja vraćeni u sustav davalatstva. Upravo takav algoritam doprinosi da se broj odbijenih DDK-a smanji te da se testiranjem trajno isključe oni DDK-i koji su stvarno pozitivni, kako se njihov broj ne bi smanjio. To je ključan element opravdanosti uvođenja obveznog testiranja DDK-a na malariju jer su se prije 2015. svi DDK-i pod rizikom od prijenosa malarije odbijali na 6 do 12 mjeseci, i tek nakon toga podliježali bi ponovnoj evaluaciji. Uz ostale razloge odbijanja to je doprinosilo povećanom broju odbijenih DDK-a.

Virus Zapadnog Nila najrašireniji je flavivirus na svim kontinentima, osim na Antarktici (38). Glavni način infekcije ovim virusom ugriz je zaraženog komarca roda *Culex*. Drugi načini su transfuzija krvi, transplantacija tkiva i organa i kongenitalna infekcija (39 - 40). Najveću opasnost za prijenos virusa transfuzijom krvi predstavljaju asimptomatični DDK (41). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je 2002. evidentirano 23 slučaja prijenosa WNV-a transfuzijom krvi, što je dovelo do uvođenja strogih mjera kontrole sigurnosti krvi i krvnih pripravaka u SAD-u (42 - 43). Prije nekoliko godina ovaj virus se proširio i Europom, te je u zemljama balkanskog poluotoka i južne Europe prouzročio nekoliko epidemija (44 - 46). To je i bio povod uvođenja smjernica za osiguranje kontrole i sigurnosti krvi i krvnih pripravaka (47). U ovom istraživanju tijekom ispitivanog perioda zabilježen je jedan pozitivan DDK-a nakon molekularnog testiranja i odbijen je na 120 dana prema propisanim smjernicama. Iako brojke izgledaju male, zanimljivo je spomenuti kako se Republika Hrvatska, prema smjernicama Službe za transfuziju krvi i transplantaciju organa Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *Joint United Kingdom {UK} Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee, UKBTS-JPAC*), nalazi na popisu zemalja endemičnih za WNV. Nadalje, DDK Ujedinjenog Kraljevstva koji posjete Republiku Hrvatsku u periodu od 1. svibnja do 30. studenog podliježu selekcijskim kriterijima odbijanja DDK-a. Točnije, ako je prošlo manje od 6 mjeseci od povratka iz endemičnog područja i ako mu je dijagnosticirana infekcija WNV-om u tom području ili nakon povratka, DDK se odbija. DDK se odbija i ako je prošlo manje od 6 mjeseci od povratka iz endemičnog područja, a DDK je imao simptome koji upućuju na infekcije WNV-a u tom području ili 28 dana nakon povratka. Konačno, DDK se odbija ako je prošlo manje od 4 tjedna od boravka u endemičnom području za WNV (48).

Tijekom 2018. god., prema podacima Europskog centra za sprječavanje i suzbijanje bolesti (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*), u državama članicama Europske unije zabilježeno je 1134 slučaja bolesti zapadnog Nila u ljudi. U susjednim zemljama zabilježeno je 370 slučaja. U Italiji (453), Grčkoj (224), Rumunjskoj (216) i Mađarskoj (167) zabilježeno je najviše slučajeva bolesti. U Srbiji je zabilježeno 286 zaraženih (13). Usporedimo li to sa 53 slučaja bolesti u Republici Hrvatskoj u 2018. god., vidljivo je kako u Republici Hrvatskoj ima manje registriranih bolesnika. Također, ovo istraživanje zabilježilo je samo jedan pozitivan slučaj WNV-a infekcije među DDK-om. No, i to bi se trebalo promatrati u kontekstu socio-demografskih kretanja, te kako je uvođenje

obveznog molekularnog testiranja svih DDK-a u sezonskom periodu veće pojavnosti ove bolesti opravdano kako bi se smanjio rizik za prijenos WNV-a transfuzijom krvi i povećala sigurnost i kvaliteta transfuzijskog liječenja u Republici Hrvatskoj. Osim toga, važno je i predvidjeti vrijeme pojave bolesti i područja obolijevanja kako bi se zaštitilo javno zdravlje. Stoga je od ključne važnosti interdisciplinarni nadzor WNV-a na državnoj razini kako bi se bolest suzbila, a očito je kako je ovo prijeteca bolest u Republici Hrvatskoj (49).

U tom kontekstu, iznimno je važno spomenuti javno dostupne podatke o broju zabilježenih slučajeva infekcije virusom Zapadnog Nila. Pošto ovaj rad obuhvaća DDK istočne Slavonije, iznimno je važno napomenuti kako je u promatranom razdoblju ovog istraživanja zabilježeno 35 slučajeva WNV-e infekcija u općoj populaciji istočne Slavonije. Ove podatke korisno je usporediti sa brojem slučajeva WNV-e infekcija na području cijele Republike Hrvatske, a oni pokazuju kako se 54,69 % slučajeva WNV-e infekcija u Republici Hrvatskoj nalazi na području istočne Slavonije. Detaljni prikaz podataka po godinama nalazi se u Tablici 6.

Tablica 6. Prikaz broja WNV-e infekcija u općoj populaciji istočne Slavonije i Republike Hrvatske

| Godina | Osječko-baranjska županija | Ostale 4 županije | Republika Hrvatska |
|--------|----------------------------|-------------------|--------------------|
| 2015. | 0 | 0 | 1 |
| 2016. | 0 | 2 | 2 |
| 2017. | 2 | 0 | 8 |
| 2018. | 17 | 14 | 53 |
| Ukupno | 19 | 16 | 64 |

U Republici Hrvatskoj krv daruje 3,8 % stanovništva. Točnije, u registru je evidentirano 100 000 DDK, od kojih se godišnji prikupi oko 160 000 doza krvi. Što se tiče udjela spolova, osobe muškog spola čine oko 70 %, a ženskog oko 30 % DDK-a (50). Ti su podaci u skladu s ovim istraživanjem. Točnije, u ukupnom broju molekularnih testiranja, DDK muškog spola su činili 80,81 %, a ženskog spola 19,19 %. Što se tiče seroloških testiranja na malariju, DDK muškog spola činili su, u prosjeku 89,92 %.

Konačno, informativni predonacijski razgovor omogućava pravovremeno izdvajanje DDK-a pod rizikom, te eventualno uništavanje zaraženih doza krvi iz prometa nakon pozitivnih potvrdnih ID-NAT i/ili seroloških testova.

Pravovremeno obavještanje DDK-a o zarazi također sprječava daljnje širenje infekcije te omogućava uspješni nadzor KPB-a. Štoviše, ovakav pristup uvjetuje i poboljšavanje strategije testiranja te selekcije DDK-a. Isto tako, nezaraženi DDK-i vraćaju se u sustav davalaštva čime se ne utječe na dostupnost krvnih pripravaka (5).

Iz rezultata ovoga istraživanja vidljivo je kako predonacijski upitnik i prijetransfuzijsko ispitivanje povećavaju sigurnost krvi i krvnih pripravaka na području istočne Slavonije. Uvođenje obveznih testiranja na malariju i virus Zapadnog Nila moraju se promatrati u skladu sa socio-demografskim kretanjima koji imaju utjecaj na povećani rizik transfuzijskoga liječenja. Očito je kako ovakav protokol izdvaja DDK pod rizikom, te kako se njima postiže veća kvaliteta i sigurnost transfuzijskog liječenja, kako u istočnoj Slavoniji, tako i u Republici Hrvatskoj. Osim toga, obveznim serološkim (malarija) i molekularnim testiranjem (WNV) smanjuje se broj odbijenih DDK što utječe na njihov broj dovoljan za kvalitetno transfuzijsko liječenje.

7. ZAKLJUČAK

- 1) Informativnim predonacijskim razgovorom izdvojeno je 199 DDK-a koji su bili pod povećanim rizikom od infekcije malarijom na temelju njihovih anamnestičkih podataka, a samo je jedan DDK bio pozitivan nakon obveznog serološkog testiranja.
- 2) Na temelju informativnog predonacijskog razgovora nije moguće izdvojiti rizičnu populaciju DDK-a zbog infekcije WNV-om jer informativni predonacijski razgovor nema specifična pitanja vezana za anamnestičke podatke koji bi upućivali na takav rizik.
- 3) Od 7569 obvezno testiranih doza DDK-a na WNV, jedan DDK je bio pozitivan.
- 4) Nije bilo zabilježenih slučajeva prijenosa malarije i virusa Zapadnog Nila što upućuje na kvalitetu predonacijskog upitnika i razgovora, obveznih seroloških i molekularnih testiranja te na osviještenost DDK-a o važnosti davanja svih informacija koje bi mogle biti korisne za održavanje kvalitete transfuzijskog liječenja u istočnoj Slavoniji.
- 5) U ukupnom broju molekularnih testiranja na WNV, DDK-a muškog spola činili su 80,66 %, a ženskog 19,19 %. Što se tiče seroloških testiranja na malariju, DDK-a muškog spola činili su 89,92 %.
- 6) Predonacijski upitnik i prijetransfuzijsko ispitivanje povećavaju sigurnost krvi i krvnih pripravaka na području istočne Slavonije, te se vraćanjem nezaraženih DDK-a u sustav davalatstva održava dostupnost krvnih pripravaka za kvalitetno transfuzijsko liječenje.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj rada bio je odrediti broj i razliku u broju trajno i privremeno odbijenih DDK-a na području istočne Slavonije u razdoblju 2015.-2018. kod kojih je tijekom informativnog predonacijskog razgovora postavljena sumnja povećanog rizika za prijenos malarije i WNV-a nakon uvođenja obveznog serološkog i molekularnog testiranja DDK-a. Ispitivana je i razlika prema spolu između privremeno ili trajno odbijenih DDK.

Nacrt studije: Istraživanje je dizajnirano kao presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: Ispitanici su bili DDK-a oba spola registrirana u informatičkom sustavu e-Delphyn u KZTM-u KBC-a Osijek i obuhvaćaju područje istočne Slavonije u razdoblju 2015.-2018. i kod kojih je na temelju informativnog predonacijskog razgovora i upitnika postavljena sumnja na povećani rizik od infekcije i prijenosa parazita malarije i virusa zapadnog Nila transfuzijom krvi. Nakon postavljene sumnje na rizik od prijenosa malarije, svi DDK-i se obvezno testiraju CAPTIATM Malaria EIA testom, a molekularno testiranje na WNV-e je obvezno za sve DDK-a u ljetnim i jesenski mjesecima Procleix WNV Assay testom.

Rezultati: Jedan DDK-a je trajno odbijen zbog pozitivnog serološkog testiranja na anti-malarijska protutijela, te jedan zbog dokazane infekcije WNV-om. Osobe muškog spola su obuhvatili 80,81 % (WNV) i 89,92 % (malarija) ispitivanja.

Zaključak: Malarija i virus Zapadnog Nila predstavljaju izazov za transfuzijsko liječenje u istočnoj Slavoniji te je zbog socio-demografskih kretanja opravdano uvođenje obveznih testiranja na ova dva patogena.

Ključne riječi: dobrovoljno darivatelj krvi, malarija, virus Zapadnog Nila, informativni predonacijski razgovor, odbijanje dobrovoljnog darivatelja krvi

9. SUMMARY

Importance of timely information for voluntary blood donors about malaria and WNV pathogens transmission prevention

Objectives of the research: The aims of the paper was to determine the number and the difference in the number of permanent and temporary denied voluntary blood donors in the eastern Slavonia in the period between 2015. and 2018. because of increased risk of malaria and WNV transfusion transmission based on anamnestic data during an informative predonation interview after the initiation of compulsory serological and molecular testing of voluntary blood donors. The difference in sex between temporary and permanently denied voluntary blood donors was also investigated.

Study design: The study was designed as a cross-sectional study with historical data.

Participants and methods: The subjects were voluntary blood donors of both sexes who were registered in the Transfusion medical center e-Delphyn Data System at Clinical medical center Osijek and include the area of Eastern in the period between 2015. and 2018. They were tested on malaria and WNV because of increased risk of those diseases` transfusion transmission. The risk was based on an informative predonation interview and questionnaire. Followed by informative predonation interview and questionnaire, all voluntary blood donors at risk are tested on malaria by serological CAPTIA™ Malaria EIA test, while molecular WNV testing by Procleix WNV Assay is mandatory for all voluntary blood donors between May and November.

Results: One voluntary blood donor was permanently denied because of positive serological test on malaria, and one because of proven WNV infection. Men accounted for 80,81 % (WNV) and 89,92 % (malaria) diagnostic tests.

Conclusion: Malaria and West Nile virus represent a challenge for transfusion treatment in Eastern Slavonia, and due to socio-demographic trends it is legitimate to introduce mandatory diagnostic tests for those two pathogens.

Key words: voluntary blood donors, malaria, West Nile virus, informative predonation counseling, blood donor deferral

10. LITERATURA

1. Balen S. Osnove transfuzijske medicine. 2. izd. Medicinski fakultet Osijek: Osijek; 2014.
2. Hrvatski crveni križ. Darujte krv. Dostupno na adresi: <http://www.hck.hr/kako-pomoci/darujte-krv/28>. Datum pristupa: 22.02.2019.
3. Balen S, ur. Transfuzijska medicina: jučer, danas, sutra. Značaj transfuzijske medicine u kliničkoj praksi. Klinički zavod za transfuzijsku medicinu: KBC Rijeka; 2017.
4. Slavulj M. Obvezna serološka testiranja u dobrovoljnih darivatelja krvi. Završni rad. Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. Osijek. 2016. Dostupno na adresi: <https://repositorij.mefos.hr/islandora/object/mefos:198/preview>. Datum pristupa: 22.02.2019.
5. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Referentni centar Ministarstva zdravlja za transfuzijsku medicinu. 2015. Postupak evaluacije doza i davatelja krvi prema rezultatima NAT i seroloških testova u transfuzijskoj djelatnosti RH. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. Zagreb. Dostupno na adresi: <http://www.hztm.hr/dokumenti/postupak-za-evaluaciju-doza-krvi-i-davatelja-krvi-prema-rezultatima-nat-i-seroloskih-testova-u-transfuzijskoj-djelatnosti-rh.pdf>. Datum pristupa: 10.02.2019.
6. World Health Organization. 2012. Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation. World Health Organization. Dostupno na adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/76724>. Datum pristupa: 10.02.2019.
7. Barbara J. Viruses. *Vox Sanguinis*. 2004;87:95-97.
8. World Health Organization. 2009. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible infections. World Health Organization. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTL.pdf>. Datum pristupa: 11.02.2019.
9. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. O darivanju. Dostupno na adresi: <http://hztm.hr/hr/content/2/darivanje-krvi/14/o-darivanju/#1>. Datum pristupa: 23.02.2019.
10. Williams AE, Thomson RA, Schreiber GB, Watanabe K, Bethel J, Lo A, i sur. Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. *Journal of the American Medical Association*. 1997;277:967-972.
11. Shrivastava M, Shah N, Navaid S, Agarwal, K, Sharma G. Blood donor selection and deferral pattern as an important tool for blood safety in a tertiary care hospital. *Asian J Transfus Sci*. 2016;10:122-126.
12. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. Izvješće o rezultatima vanjske kontrole: Malarija i transfuzija krvi. *Transfuziološki vjesnik*. 2016:56.

13. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. Kutak za referentni centar Ministarstva zdravstva za transfuzijsku medicinu. *Transfuziološki vjesnik*. 2013;53.
14. World Health Organization. West Nile virus in the WHO European region. Dostupno na adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs354/en/>. Datum pristupa: 19.02.2019.
15. Orton S, Stramer S, Dodd R. Self-reported symptoms associated with West Nile Virus infection in RNA positive blood donors. *Transfusion*. 2006;46:272-277.
16. Brown JA, Factor DL, Tkachenko N, Templeton SM, Crall, ND, Pape WJ, i sur. West Nile viremic blood donors and risk factors for subsequent West Nile fever. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2007;7(4):479-488.
17. Woolsey, G. Transfusion for pernicious anemia: two cases. *Ann Surg*. 2011;53:132-5.
18. Grande R, Petrini G, Torresani E, Silvani I, Simoneschi B, Marconi M. Immunological testing for malaria and blood donor deferral: experience of the Ca` Granda Polyclinic Hospital in Milan. *Blood Transfus*. 2011;9:162-166.
19. World Health Organization. Malaria. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Datum pristupa: 19.02.2019.
20. Kitchen AD, Chiodini PL. Malaria and blood transfusion. *Vox Sanguinis*. 2006;90:77-84.
21. Snehal NP, Jitendra NP, Arpit CP, Kruti AR, Gopi HD, Amrisha NP. Blood Donor notification and counseling of reactive test result in Blood Bank of South Gujarat: A better approach to prevent reactive donors from donating blood again. 2016;1:57-60.
22. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Prevencija malarije spašava živote. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/prevencija-malarije-spasava-zivote/>. Datum pristupa: 03.04.2019.
23. Toovey S, Jamieson A. Rolling back malaria: how well is Europe doing?. 2003;167-175.
24. Jelinek T, Schulte C, Behrens R, Grobusch JP, Coulaud JP, Bisoffi Z, i sur. Imported falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. 2002;572-576.
25. Kitchen A, Mijovic A, Hewitt P. Transfusion-transmitted malaria: Current donor selection guidelines are not sufficient. *Vox Sang*. 2005;88:200-201.
26. Frey-Wettstein M, Maier A, Markwalder K, Münch U. A case of transfusion transmitted malaria in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:320.
27. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. Referentni centar Ministarstva zdravstva za transfuzijsku medicinu. Preporuke za postupanje s davateljima krvi s rizikom od zaraze malarijom u transfuzijskoj djelatnosti RH. 2016. Dostupno na adresi:

- <http://www.hztm.hr/dokumenti/preporuke-za-postupanje-s-ddk-s-rizikom-od-malarije-2016.pdf>. Datum pristupa: 04.04.2019.
28. Piperaki ET, Daikos GL. Malaria in Europe: emerging threat of minor nuisance? *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;6(22):487-493.
 29. Santa-Olalla Peralta P, Vazquez-Torres MC, Latorre-Fandos E, Mairal-Claver P, Cortina-Solano P, Puy-Azón, i sur. First autochthonous malaria case due to *Plasmodium vivax* since eradication. *Euro Surveill*. 2010;15(41).
 30. Kruger A, Rech A, Su XZ, Tannich E. Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Trop Med Int Health*. 2001;6(12):983-985.
 31. Arends JE, Oosterheert JJ, Kraaij-Dirkzwager MM, Kaan JA, Fanoy EB, Haas PJ, i sur. Two cases of *Plasmodium falciparum* malaria in the Netherlands without recent travel to a malaria-endemic country. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(3):527-530.
 32. Armengaud A, Legros F, D'Ortenzio E, Quatresous I, Barre H, Houze S, i sur. A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, Corsica, August 2006. *Euro Surveill*. 2016;11(11).
 33. Baldari M, Tamburro A, Sabatinelli G, Romi R, Severini C, Cuccagna G, i sur. Malaria in Maremma, Italy. *Lancet*. 1998;351(9111):1246-1247.
 34. Danis K, Baka A, Lenglet A, Van Bortel W, Terzaki I, Tseroni M, i sur. Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece. *Euro Surveill*. 2011;42(16).
 35. Kuhn KG, Campbell-Lendrum DH, Davies CR. A continental risk map for malaria mosquito (Diptera: Culicidae) vectors in Europe. *J Med Entomol*. 2002;39(4):621-630.
 36. O'Brien SF, Delage G, Seed CR, Pillonel J, Fabra CC, Davison K, i sur. The Epidemiology of Imported Malaria and Transfusion Policy in 5 Nonendemic Countries. *Transfus Med Rev*. 2015;29(3):162-171.
 37. Ministero della Salute. 2015. Decreto 02 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. *Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana*.
 38. Pachler K, Lebl K, Berer D, Rudolf I, Hubalek Z, Nowotny N. Putative new West Nile virus lineage in *Uranotaenia unguiculata* mosquitoes, Austria, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2015;20(12):2119-2122.
 39. Gray TJ, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *Int J Gen Med*. 2014;7:193-203.

40. Hubálek Z, Rudolf I, Nowotny N. Arboviruses pathogenic for domestic and wild animals. *Adv Virus Res.* 2014;89:201-275.
41. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, i sur. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1236-1245.
42. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, i sur. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2196-2203.
43. Kleinman SH, Williams JD, Robertson G, Caglioti S, Williams RC, Spizman R, i sur. West Nile virus testing experience in 2007: evaluation of different criteria for triggering individual-donation nucleic acid testing. *Transfusion.* 2009;49(6):1160-1170.
44. Popović N, Milošević B, Urošević A, Poluga J, Lavadinović L, Nedeljković J, i sur. Outbreak of West Nile virus infection among humans in Serbia, August to October 2012. *Euro Surveill.* 2013;18(43).
45. Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulou K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):920-922.
46. Bagnarelli P, Marinelli K, Trotta D, Monachetti A, Tavio M, Del Gobbo R, i sur. Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(43).
47. Kolodziejek J, Seidel B, Jungbauer C, Kolodziejek M, Dimmel K, Rudolf I, i sur. West Nile virus positive blood donation and subsequent entomological investigation, Austria, 2014. *PLoS One.* 2015;10(5).
48. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. West Nile virus. Dostupno na adresi: <https://www.transfusionguidelines.org/dsg/wb/guidelines/wn001-west-nile-virus>. Datum pristupa: 04.04.2019.
49. Vilibić-Čavlek T, Barbić Lj, Ljubin-Sternak S, Pem-Novosel I, Stevanović V, Gjenero-Margan I, i sur. Infekcija virusom Zapadnog Nila: reemergentna bolest u Hrvatskoj. *Liječnički vjesnik.* 2013;135:156-161.
50. Brkljačić T, Franc R. Razlike između davatelja i nedavatelja krvi: intenzitet i dimenzijalnost stava, predviđanje i namjere ponašanja. *Društ. istraž. Zagreb.* 2015;1-2:207-225.

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime Antonio Barać
 Akademska titula univ. bacc. med. lab. diagn.
 Datum rođenja 24. srpnja 1995. u Makarskoj
 Državljanstvo Hrvatsko
 Adresa Stilja 126, 21276 Vrgorac
 Web adresa antoniobarac2407@gmail.com

Školovanje

2002. - 2010. Osnovna škola Vrgorac – Vrgorac
 2010. - 2014. Srednja škola Tina Ujevića – Vrgorac; Opća gimnazija
 2014. - 2017. Preddiplomski sveučilišni studij
 Medicinsko laboratorijska dijagnostika;
 Odjel zdravstvenih studija Sveučilište u Splitu

Osobne vještine i kompetencije

| | | |
|---------------------|------------------------|-------|
| Strani jezik | Engleski | Tečno |
| Strani jezik | Njemački | Tečno |
| Korištenje računala | Microsoft office paket | |
| Vozačka dozvola | B kategorija | |

Dodatni podaci

Kvalifikacijski rad:

- **Završni rad**

„Utjecaj predanalitičkih i analitičkih grešaka u imunohematološkoj dijagnostici dobrovoljnih darivatelja krvi“. 2014. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija. Sveučilište u Splitu.

Sudjelovanje na kongresima:

- **02. – 05. 06. 2016.** - Kongres Hrvatske komore zdravstvenih radnika Strukovnog razreda za medicinsko-laboratorijsku djelatnost s međunarodnim sudjelovanjem
A. Barać, I. Gašpar, A. Jurić, M. Lovrić - usmeno izlaganje
„Učinkovitost laboratorijskih testova u dijagnozi neonatalne sepe“
- **06. 05. 2017.** – Simpozij personalizirana medicina
- **24. 04. 2018.** – Dan studenata Medicinskog fakulteta Osijek - DAMEO
- **10. -- 11. 05. 2018.** - 4th International Cholnoky Symposium
Barać A, Banović V, Jurić A, Lovrić M. - usmeno izlaganje
„Hematopoiesis requires a self-generating and well-organized process of differentiation of hematopoietic stem cells to maintain cell life span and their diversity“
Gašpar, I.; Barać, A. - usmeno izlaganje
„Ferokinetics – Diagnostic value of laboratory tests“
- **07. – 09. 06. 2018.** - Kongres Hrvatske komore zdravstvenih radnika Strukovnog razreda za medicinsko-laboratorijsku djelatnost s međunarodnim sudjelovanjem
Barać A., Zec M., Dajak S. - poster prezentacija
„Pogreške u imunohematološkoj dijagnostici dobrovoljnih darivatelja krvi (DDK)“
- **07. – 08. 02. 2019.** - Osječki studentski kongres OSCON
Međunarodni kongres translacijske medicine studenata i mladih liječnika
- **08. – 13. 04. 2019.** – Festival znanosti 2019. Osijek
Jurić A, Gašpar I, Barać A, Banović V. - poster prezentacija
„Koje je boje vaš urin?“
- **17. – 22.06.2019.** – 11. ISABS (International Society for Applied Biological Sciences) konferencija Split
Gašpar I, Jurić A, Barać A, Banović V, Lovrić M, Miškulin I. - poster prezentacija
„Do we know what is personalised medicine?“

Nagrade i priznanja

- Nagrada i priznanje za izniman angažman u izvannastavnim aktivnostima 2017.
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu.