

LEPTOSPIROZA U KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKOJ ŽUPANIJU UČESTALOST, PROSTORNI RASPORED PO NASELJIMA, PRISUTNOST VJEROJATNIH INFEKTIVNIH SEROVARA I KLINIČKA OBILJEŽJA - REZULTATI ISTRAŽIVANJA OD 1970. GODINE DO 2014. GODINE.

LEPTOSPIROSIS IN KOPRIVNICA-KRIŽEVCI COUNTY

THE INCIDENCE, SPATIAL DISTRIBUTION, PRESENCE OF LIKELY INFECTIOUS SEROVARS AND CLINICAL SYMPTOMS – RESULTS OF A STUDY FROM 1970 TO 2014

Ljiljana MIŠIĆ-MAJERUS

Infektolog u mirovini

Tome Blažeka 10

48 000 Koprivnica

ljiljana.majerus@hi.t-com.hr

Primljeno / Received: 1. 10. 2014.

Prihvaćeno / Accepted: 2. 11. 2014.

Izvorni znanstveni rad

Original scientific paper

UDK/UDC 572.781-904 (497.5-3)

*"Ima malo infektivnih bolesti koje pokazuju tako veliki broj
različitih simptoma i kod kojih mogu oboljeti gotovo svi
organi, kao što je to slučaj kod leptospiroze".
Austoni sa sur.*

Ključne riječi: leptospiroza, učestalost, prostorna raspodjela po naseljima, vjerojatni infektivni serovar, klinička obilježja, Koprivničko – križevačka županija.

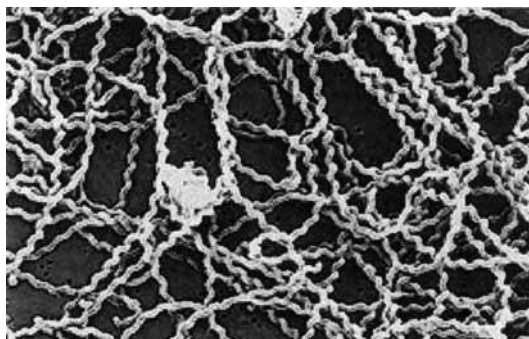
Key words: leptospirosis, incidence, spatial distribution, likely infectious serovars, clinical symptoms, Koprivnica-Križevci County

UVOD

Leptospiroza je akutna infektivna bolest uzrokovana spiralnim bakterijama iz roda *Leptospirae* unutar porodice *Leptospiraceae*. Rasprostranjena je diljem svijeta, naročito u tropskim i subtropskim područjima. Po učestalosti je najčešća zoonoza. Procjenjuje se da od leptospiroze godišnje oboli sedam do deseti milijuna ljudi, ne zna se koliko ih umire. Predviđa se da će broj bolesnika u budućnosti kontinuirano rasti zbog učinka globalnog zatopljenja uzrokovanog klimatskim promjenama. Značajan broj divljih i domaćih životinja inficiran je leptospirama. One rjeđe pokazuju znakove bolesti, no uzročnika dugotrajno izlučuju mokraćom. Glavni izvor infekcije za čovjeka su mišoliki glodavci, divlje i domaće životinje. Čovjek se inficira u izravnom dodiru s životinjskom mokraćom, ili neizravno preko mokraćom kontaminirane okoline (1-2). *Leptospire* ulaze u ljudski organizam najčešće kroz oštećenu kožu i sluznice, spojnicu oka, rijetko ingestijom kontaminirane hrane, vode ili aerosolom. Infekciji su naročito izložene osobe koje rade u vanjskoj sredini ili sa životinjama. U novije vrijeme sve se češće nastanak infekcije povezuje s rekreativnim aktivnostima u prirodi (3-5). Leptospiroza je sve češća bolest putnika i vojnika, koji iz razvijenih zemalja dolaze u tropska i subtropska područja (6). Oboljeti mogu sve dobne skupine, no češće starije osobe, muškog spola. Bolest ima sezonski karakter javljanja s najvećim pobolom u ljetno-jesenskim mjesecima. Infekcija leptospirama pokazuje sve prijelaze od asimptomatskih, lagane nespecifične febrilne bolesti do teškog Weil-ovog sindroma i teškog plućnog hemoragijskog sindroma. U tih teških kliničkih oblika bolesti smrtnost je između 5,0% do > 50,0%. Potpuno razvijena bolest je bifaznog tijeka (7). Kasna posljedica su promjene na očima (8). U teškim kliničkim oblicima bolesti važno je što je prije moguće uključiti specifične antimikrobne lijekove, oni će ublažiti simptome bolesti, skratiti tijek i smanjiti izlučivanje leptospira mokraćom (9-10). Za potvrdu dijagnoze rabe se izravne i neizravne mikrobiološke metode.



Slika 1. Glavni nositelji i rezervoari leptospire - štakori



Slika 2. Leptospira interrogans

loške metode (11-12). Koja će se metoda rabiti u dijagnostičkoj obradi ovisi o procjeni vremena kada su nastupili prvi simptomi bolesti. Preventivne mjere teško se realiziraju kada se zna da inficirane životinje dugotrajno izlučuju leptospire mokraćom i tako kontinuirano zagađuju okolinu.

SVRHA RADA

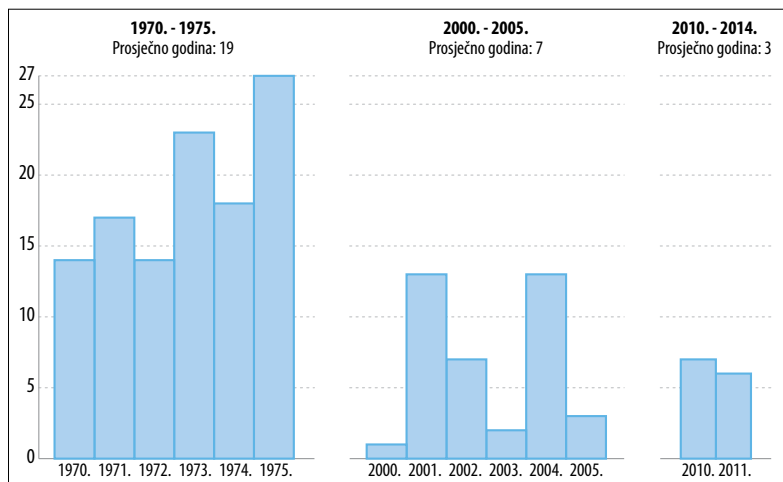
Svrha rada bila je prikazati osobitosti leptospiroze, usporediti prikupljene rezultate i ustanoviti jesu li se tijekom našeg istraživanja događale promjene u učestalosti, prostornoj raspodjeli bolesnika po naseljima, prisutnosti vjerojatnih infektivnih serovara i kliničkom obilježju bolesti.

ISPITANICI I METODE

Ovo prospektivno istraživanje u razdoblju od 1. siječnja 1970. godine do 31. listopada 2014. godine uključilo je 165-ero bolesnika s dokazanom leptospirozom, koji su u navedenom razdoblju bili liječeni u Djelatnosti za infektivne bolesti Opće bolnice " Dr. Tomislav Bardek " u Koprivnici. Bolesnike smo razdijelili u tri skupine: u prvoj skupini su bolesnici hospitalizirani od 1970.godine do 1975. godine, u drugoj od 2000. godine do 2005. godine i u trećoj od 2010.godine do 31. listopada 2014. godine (za posljednju skupinu raspoložemo podacima za spol i dob, prostornu raspodjelu po naseljima i smrtni ishod bolesti). Usporedili smo učestalost, prostornu raspodjelu po naseljima, učestalost vjerojatnih infektivnih serovara (uzročnika) i klinička obilježja bolesti. Bolesnike smo na temelju kliničkih obilježja razdijelili u tri skupine: s laganim, srednje teškim i teškim tijekom bolesti. Za potvrdu dijagnoze rabili smo mikroaglutinacijski test (MAT). Četverostruki porast titra protutijela u parnim serumima (ili serokonverzija) uz odgovarajući klinički nalaz smatrali smo nedvojbenim dokazom akutne infekcije.

REZULTATI

U prvoj skupini liječili smo 113-ero bolesnika u dobi od šest do 65 godina (srednja dob 21 godina), u drugoj 39-ero bolesnika u dobi od 13 do 75 godina (srednja dob 46,1 godina) i u trećoj 13-ero bolesnika u dobi od 19 do 81 godinu (srednja dob 50,1 godina). U svim skupinama prevladava muški spol. Glavno obilježje prve skupine bila su djeca školske dobi (59/ 52,2%), a druge odrasli poljoprivrednici, srednje i starije dobi (38/97,4%). Kretanje broja bolesnika na području Koprivničko-križevačke županije u promatranim razdobljima prikazana je u Dijagramu 1. Prosječno smo godišnje liječili 18,8 bolesnika u prvoj, 6,5 u drugoj i 2,6 bolesnika u trećoj promatranoj skupini. Prostorni raspored bolesnika s leptospirozom po naseljima u razdoblju od 1970.do 1975. godine prikazan je u Grafikonu 1. U tom razdoblju 79-ero (70,0%) bolesnika obitava na koprivničkom, osmero (7,0%) na križevačkom i 23-je (20,3%) na đurđevačkom području. Troje (2,6%) bolesnika su stanovnici susjednih Županija. U Grafikonu 2 prikazana je prostorna raspodjela bolesnika s leptospirozom po naseljima u razdoblju



Dijagram 1. Kretanje broja bolesnika leptospiroze u Koprivničko-križevačkoj županiji u tri promatrana razdoblja

od 2000. do 2005. godine: koprivničko područje je prebivalište 15-ero (38,4%), križevačko 14-ero (35,8 %) i đurđevačko šestoro (15,3%) bolesnika. Iz ludbreškog područja liječili smo četvero (10,2%) bolesnika. Prostorni raspored bolesnika po naseljima u razdoblju od 2010. godine do 31. listopada 2014. godine prikazan je u Grafikonu 3. U tom razdoblju šestoro (46,1%) bolesnika obitava na koprivničkom, petero (38,4%) na križevačkom i dvoje (15,3%) na đurđevačkom području. Prostorna raspodjela svih bolesnika po naseljima prikazana je u Grafikonu 4. Bolesnici obitavaju u 67 naselja, 35 (55,2%) naselja je na koprivničkom, 20 (30,7%) na križevačkom i deset (15,3%) na đurđevačkom području. Sedmero obitava u sedam naselja izvan naše županije. Iz 44 (65,6%) naselja liječili smo samo jednog, iz ostala 23 (34,3%) između dvoje i 26-ero bolesnika. Najviše bolesnika potječe iz grada Koprivnice (26/15,7%) i naselja Virje (15/9,0%). U Tablici 1. prikazana je prostorna raspodjela svih bolesnika s leptospirozom po naseljima u odnosu na broj stanovnika. Prosječno smo na 700,4 stanovnika liječili jednog bolesnika s leptospirozom. U prvoj skupini prevladavaju bolesnici s laganim (76,1%), a u drugoj sa srednje teškim (30,7%) i teškim (35,8%) obilježjima bolesti. Ukupno smo težak tijekom zabilježili u 24/14,5% bolesnika, u desetero (8,8%) iz prve i 14-ero (35,8%) 9 iz druge skupine Umro je jedan bolesnik u prvoj i jedan u trećoj promatranoj skupini (1,2%). Najučestaliji vjerojatni infektivni serovar je icterohaemorrhagiae, u 38/35,1% bolesnika u prvoj i 19/54,2% bolesnika u drugoj skupini. Slijede serovar sejroe, poi i hardjo (42,8%). Serovar icterohaemorrhagiae najučestaliji je i u bolesnika s teškim kliničkim obilježjima bolesti.

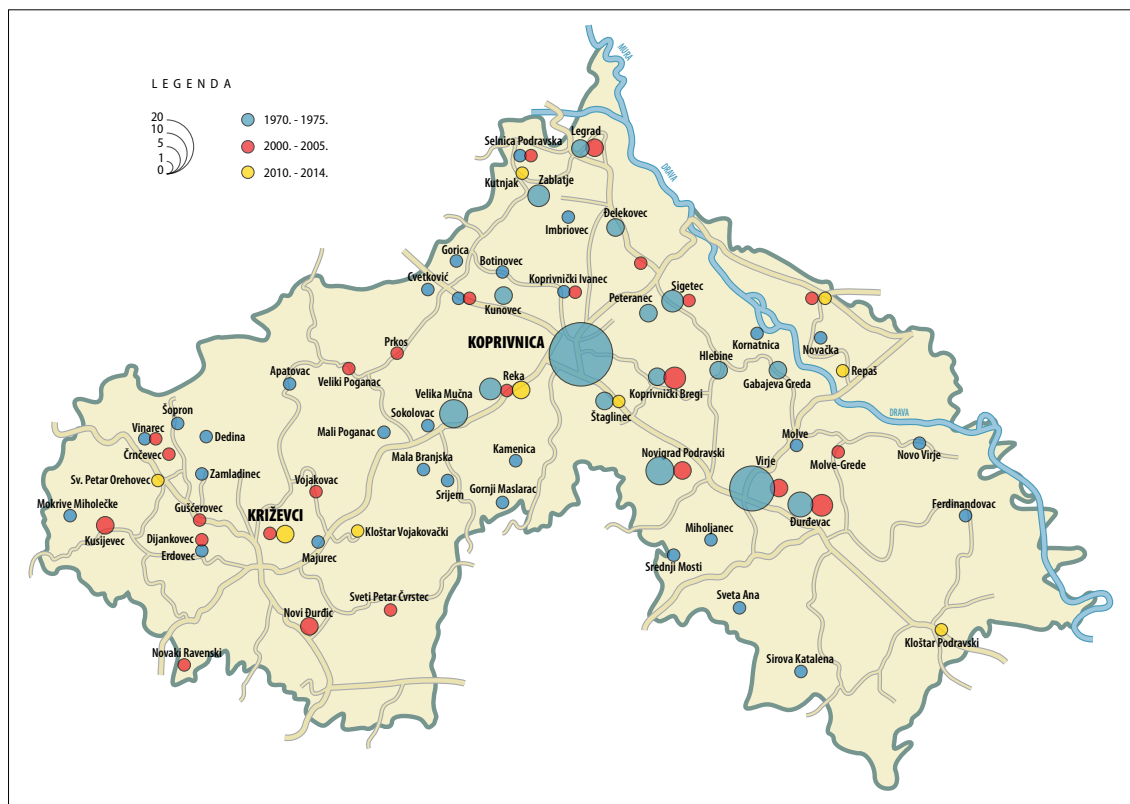
RASPRAVA

Suvremena istraživanja učestalosti leptospiroze pokazuju da se Hrvatska nalazi na 13-om mjestu u svijetu i prvom u Europi (13). Gotovo cijela Hrvatska, osim otoka i priobalja endemsko je područje te bolesti. Najčešća je u ravničarskim krajevima, osobito u dolinama rijeke Drave, Save i njihovih pritoka (14-15). Nije izostala ni na području Koprivničko-križevačke županije. Pored krpeljnog meningoencefalitisa i Lajmske borelioze to je zoonoza s kojom se u ljetnim mjesecima najčešće susrećeno. Mogućnosti za pojavu ove bolesti na našem su području gotovo idealne. Prije svega to je sam geografski položaj županije (Kartogram 1). Smjestila se uglavnom uz desnu obalu rijeke Drave, od ušća rijeke Bednje na zapadu i potoka Koprivnica na istoku. U južnom i jugozapadnom dijelu prostire se po obroncima planina Bilogora i Kalnik. Kroz teritorij Županije Drava protječe u dužini od 37 kilometara. U nju se ulijevaju potoci Segovina, Gliboki, Koprivnica i Komarnica. Paralelno s Dravom nalaze se mnoge mrtvaje (u narodu nazvane "mrtvice"), uglavnom stara korita rijeke ili ljudskom rukom nastale baruštine (umjetna jezera) zbog stalnog iskopavanja šljunka. Kraj potoka nalaze se isto tako napuštena korita, pogotovo od kada je počela intenzivna regulacija vodotoka. Potoci koji teku kroz područje županije imaju velike oscilacije u vodotoku tako da su u ljetnim mjesecima siromašni

Naselje	Broj bolesnika	Naselje	Broj bolesnika	Naselje	Broj bolesnika
1970. - 1975.		Zamladinec	1	Sv. Petar Čvrstec	1
KOPRIVNICA	26	Dedina	1	Vojakovec	1
Peteranec	2	Mokrice Miholečke	1	Kosovec	2
Velika Mučna	5	Erdovec	1	Dijankovec	1
Gabajeva Greda	2	Apatovac	1	Prkos – Trema	1
Gornji Maslarac	1	Majurec	1	Novi Đurđić	2
Zablatje	3	ĐURĐEVAC	4	Ravenski Novaki	1
Đelekovec	2	Virje	13	Šopran	1
Reka	3	Novo Virje	1	Gušćerovec	1
Gorica-Rasinja	1	Miholjanec	1	ĐURĐEVAC	3
Selnica- Podravska	1	Ferdinandovac	1	Virje	2
Novigrad Podravski	5	Molve	1	Molve Grede	1
Mali Poganac	1	Sveta Ana	1	OSTALI - Ludbreg	
Kunovec	2	Sirova Katalena	1	Apatija	1
Glogovac	2	Srednji Mosti	1	Sveti Đurđ	1
Koprivnički Ivanec	1	Kapela	1	Ludbreg	1
Sigetec	3	Bolfan	1	Slanje	1
Imbriovec	1	2000. - 2005.		2010. - 2014.	
Komatnica	1	KOPRIVNICA		Kloštar Podravski	1
Kunovečki Botinovec	1	Reka	1	Vojakovački Osijek	1
Novačka	1	Sigetec	1	Žabno	1
Koprivnički Bregi	2	Gola	1	Reka	2
Legrad	2	Koprivnički Bregi	3	Gola	1
Sokolovac	1	Novigrad Podravski	2	Repaš	1
Srijem	1	Legrad	2	Kutnjak	1
Subotica	1	Koprivnički Ivanec	1	Štaglinec	1
Hlebine	2	Veliki Poganac	1	Gola	1
Štaglinec	2	Subotica	1	Sv. Petar Orehovec	1
Cvetkovec	1	Torčec	1	Križevci	2
Mala Branjska	1	Selnica Podravska	1		
Kamenica – Reka	1	KRIŽEVCI	1	2012., 2013., i 2014. godine do 31. listopada nema niti jednog bolesnika s leptospirozom	
KRIŽEVCI	1	Donji Črnčevac	1		
Vinarec	1	Vinarec	1		

Tablica 1. Raspodjela bolesnika po naseljima

vodom no nikada ne presuše. Na potocima su brane s mnogo mlinova i slapova. To su ljeti bila upravo idealna mjesta za kupanje, naročito djece. Sjećam se odlazaka u "otvoreni bazen" ("mrtvica") kraj naselja Molve zvan "Građa". U mutnoj, prljavoj vodi istodobno se "namakala" konoplja, prale su se domaće životinje, zaprežna kola, bačve od kiselog kupusa i vina, kupala su se uglavnom djeca, no i odrasli. Tko se u takvom okruženju ne bi razbolio. Grubo procijenjeno oko 60,0% do 70,0% površine naše županije su plodne ravnice i doline uz potoke, a ostali dio je brežuljkast. Seosko stanovništvo ovdje se intenzivno bavi uzgojem stoke, postoje manje ili veće svinjogojske farme iz čijih se staja otpadne vode vrlo često slijevaju u obližnje potoke. Pranje rublja, "namakanje" konoplje, (rabila se za tkanje grubog seoskog platna iz kojeg su se krojile stolnice i ponjave) u potocima i rukavcima



Kartogram 1. Prostorni raspored oboljelih od leptospiroze u Koprivničko-križevačkoj županiji u tri razdoblja od 1970 do 2014. godine

Drave bili su česti izvor infekcije leptospirama za odraslo žensko seosko stanovništvo. Rad u vanjskoj sredini, naročito ručno branje kukuruza, ili sa domaćim životinjama najčešće su bili izvor infekcije leptospirama za odrasle osobe muškog spola. Obilnu prisutnost mišolikih glodavaca u okolini domaćinstva i uz potoke ne treba posebno isticati. Sve su to osobitosti našeg prvog promatranog razdoblja.

U tom razdoblju infekciji leptospirama najviše su bila izložena djeca školske dobi, muškog spola kupajući se ljeti u obližnjim potocima. Omiljena mjesta za kupanje koprivničke djece bili su drugi i treći slap potoka Koprivnica, novigradske potok Komarnica i virovske potok Zdelja (mi djeca iz središta Virja najčešće smo se kupali kod Brodarićevog i Dildekovog mlina). Ne začuđuje da je najveća incidencija leptospiroze zabilježena upravo u sezoni kupanja. Bile su to prave male epidemije vezane uz pojedine potoke (mjesta za kupanje). Tijekom našeg istraživanja u našoj su se županiji događale brojne promjene koje su imale značajan učinak i na epidemiologiju i klinička obilježja leptospiroze. Potoci većinom uređenih obala ljeti gotovo presuše. Mlinova nema. Djeca se kupaju u bazenima. Sijanje konoplje je zabranjeno. Rublje se pere u strojevima za pranje rublja. Ručno prikupljanje usjeva zamijenili su moderni poljoprivredni strojevi.

Četvero bolesnika koji su slučajno istodobno hospitalizirani zbog leptospiroze navode interesantan podatak - infekcija leptospirama najvjerojatnije je uslijedila tijekom kombajniranja pšenice ("novi izvor infekcije"). Dok broj dijagnosticiranih slučajeva leptospiroze u zemljama tropskog i subtropskog pojasa i zemljama u razvoju raste, ili se održava na visokoj razini (16-18), mi smo suočeni sa sve naglašenijim padom incidencije te bolesti - nismo izuzetak (19-20). Bolesnika je u drugom promatranom razdoblju gotovo tri puta manje (u tom razdoblju među bolesnicima srednje i starije dobi samo je jedno dijete). Trend pada incidencije još je naglašeniji u trećem promatranom razdoblju - u odnosu na drugo razdoblje broj bolesnika se više od tri puta smanjio. Teško je ustanoviti čimbenike s

učinkom na tako značajan, kontinuirani pad incidencije leptospiroze. Habuš i sur. (21) su mišljenja da je to vjerojatno skup preventivnih mjera koje obuhvaćaju kontrolu populacije mišolikih glodavaca, koji su glavni rezervoar te bolesti, primjenu strogih veterinarskih higijenskih propisa, te povećanje razine osobne higijene. U Hrvatskoj je na snazi Pravilnik o mjerama za suzbijanje i iskorjenjivanje leptospiroze u životinja (22). Barantan i sur. (23) zaključuju da se prisutnost leptospiroze kao bolesti pretežno ruralne populacije smanjuje, a raste incidencija oboljelih vezana uz sportsko-rekreativne aktivnosti u prirodi. U našoj županiji to je i dalje najčešća bolest seoskog stanovništva (u drugom razdoblju 72,0%). Sezonski karakter javljanja potvrdili smo i u naših bolesnika s leptospirozom.

U prvoj promatranoj skupini najviše bolesnika zabilježili smo u ljetnim, dok se u drugoj vidi značajan pomak incidencije prema jesenskim mjesecima. Uočene promjene vjerojatno se mogu povezati s učinkom zatopljenja uzrokovanog klimatskim promjenama. Raščlanjujući i uspoređujući raspodjelu bolesnika po naseljima ustanovili smo da najviše bolesnika s leptospirozom obitava na koprivničkom, podjednako na križevačkom i đurđevačkom području. Tijekom istraživanja križevačko i đurđevačko područje zamijenili su mjesta – incidencija na đurđevačkom pada, na križevačkom raste. Po broju bolesnika prednjače gradovi Koprivnica i Đurđevac, slijede naselja Virje, Novigrad Podravski, Velika Mučna, Reka i Koprivnički Bregi. Za razliku od prve skupine u kojoj smo zabilježili dvije manje epidemije, u drugoj i trećoj skupini nije bilo "grupiranja" bolesnika".

Uspoređujući prve dvije promatrane skupine ustanovili smo i značajne promjene koje su se tijekom našeg istraživanja dogodile u kliničkom obilježju bolesti. U prvoj skupini prevladavaju lagani, a u drugoj srednje teški i teški klinički oblici bolesti. Bolesnika s teškim kliničkim obilježjima je u drugoj promatranoj skupini četiri puta više. Procjenjuje se, da se diljem svijeta, uključujući sve humane infekcije leptospirama, teški oblici javljaju u 5,0% do 15,0% bolesnika. Provedena su brojna istraživanja s ciljem pronalaženja čimbenika na temelju kojih se već kod primitka na bolničko liječenje može predvidjeti težina tijeka i ishod bolesti (24-27). Vrednovanje tih čimbenika razlikuje se od istraživača do istraživača.

Glavni čimbenici koji će odrediti težinu tijeka bolesti, uključujući i leptospirozu su osobitosti uzročnika i otpornost domaćina (28-29). Svi ostali znani i neznani čimbenici samo će dopuniti njihov učinak. Seroepidemiološkim i seroepizootiološkim istraživanjem leptospiroze u Hrvatskoj tijekom 2007. godine Habuš i sur (21) su ustanovili (u odnosu na prijašnje godine) promjenu u učestalosti vjerojatnih infektivnih serovara. Uočen je lagani porast pojavnosti serovara Australis, uz kontinuiranu prisutnost serovara grippytyphosa i icterohaemorrhagiae. U našoj i prvoj i drugoj promatranoj skupini najučestaliji serovar je icterohaemorrhagiae, najčešći je i u bolesnika s teškim obilježjima bolesti. U drugoj skupini znatno je porasla učestalost serovara Australis, poi i hardjo.

ZAKLJUČAK

Našim dugogodišnjim istraživanjem leptospiroze dokazali smo promjene koje su se dogodile u učestalosti, prostornoj raspodjeli po naseljima, prisutnosti vjerojatnih infektivnih serovara i kliničkom obilježju te bolesti. Incidencija se kontinuirano smanjuje. Leptospiroza je najučestalija na koprivničkom području. Učestali su teški klinički oblici bolesti. Serovar icterohaemorrhagiae zauzima vodeće mjesto, najučestaliji je i u bolesnika s teškim obilježjima bolesti. Ustanovili smo značajan porast serovara Australis, poi i hardjo.

Unatoč saznanja da prvi službeni klinički opis leptospiroze potječe iz 1886. godine (30), smatra se da je bolest prisutna u Europi još od 18. stoljeća. U Europu je vjerojatno unesena seobom štakora iz Euroazije), dosadašnjih brojnih istraživanja, uključujući i naše, neprekidno smo suočeni s novim nepoznanicama vezanim uz ovu zoonozu.

Ne začuđuje da leptospirozu uspoređuju s Protejom – ima bezbroj lica i naravi. Nerijetko nas iznenadi težinom tijeka i ishodom ili se prezentira s tako laganim simptomima da ostane neprepoznata.

LITERATURA

- Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1
- Acha PN, Szyfres B. Leptospirosis. In: *Zoonoses and Communicable disease Common to Man and Animals*, 3rd Pan American Health Organization, Washington, DC, 2001, p. 157.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Update: leptospirosis and unexplained Acute Febrile illness among athletes participating in triathlons – Illinois and Wisconsin, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1998; 47: 673-676.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: outbreak of acute febrile illness among athletes participating in Eco-Challenge-Sabah 2000- Borneo, Malaysia, 2000. *JAMA.* Feb 14 2001; 285(6): 728-30.
- Radl C, Muller M, Revilla-Fernandez S, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon Participants in Langau, Austria, *Wien Klin Wochenschr.* Dec 2011; 123(23-24): 751-5.
- Lau C, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: an emerging disease in travellers. *Travel Med Infect Dis.* 2010; 8(1):33-39
- Katz AR, Ansdell Ve, Effler PV, et al. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory- confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1834.
- Chu KM, Rathinam R, Namperumalsamy P. Identification of *Leptospira* species in the Pathogenesis Of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. *J Infect Dis.* May 1998; 177(): 1314-21.
- Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, et al. An open randomized, controlled trial of Penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1417.
- Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* Feb 15 2012;2:CD008264(Medline).
- Ooteman MC, Vago AR, Kouro MC. Evaluation of MAT, IgM ELISA and PCR methods for the diagnosis of human leptospirosis. *J Microbiol Methods.* May 2006;65(2):247-57.
- Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, Vinetz JM. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka *Clin Infect Dis* 2012;54:1249.
- Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, et al. The globalization of leptospirosis: worldwide Incidence trends. *Int J Infect Dis* 2008;12: 351-57.
- Borčić B, kovačić H, Šebek Z, et al: Small terrestrial mammals as reservoir of leptospires in the Drava valley (Croatia). *Vet Arhiv*, 1983;53:41-49.
- Perić LJ, Šimašek D, Barbić J, Perić N, Prus V, Šišljagić V. Human leptospirosis in eastern Croatia, 1969.-2003: Epidemiological, clinical and serological features. *Scand J Infect Dis* 2005;37: 738-741.
- Park, SK, Lee SH, Rhe YK and et al. Leptospirosis in Chonbuk province of Korea in 1987: a study of 93 patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41: 345-51.
- Laras K, Cao BV, Bounlu K and et al. The importance of leptospirosis in Southeast Asia. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 278- 86.
- Sejvar J, Tangkanakul W, Ratanasang P, et al. An outbreak of leptospirosis, Thailand – The Importance of laboratory. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36: 289.
- Gsell HO. The changing epidemiology of leptospirosis in Europe. *Zentralbl Bakteriol* 1990; 273: 412-27.
- Perić L J. (usmeno izvješće)
- Habuš J, Cvetnić Ž, Milas Z et al. Seroepidemiological and seroepizootiological investigation of Leptospirosis in Croatia in 2007. *Infektol Glasn*, 2008; 28: 183-88.
- Pravilnik o mjerama za suzbijanje i iskorjenjivanje leptospiroze životinja. NN 52/91.
- Baranton G, Postic D: Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003. *Int J Infect Dis*, 2006; 10: 162-70.
- Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zahner- Hansen S, Jariga B, et al. Leptospirosis: factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997;25: 720.
- Spihler AS, Vilaca PJ, Athanazio DA, Albuquerque JO, Buzzer M, et al. Predictors of lethality in severe Leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79: 911-914.
- Mišić- Majerus LJ, Buijić N, Mađarić V, Markotić A, Ružić- Sabljčić E. Procjena težine kliničke slike bolesti u bolesnika s leptospirozom (2000.-2002.) Abstrakt 36. U: *Knjiga sažetaka. Simpozij o hemoragijskoj vrućici s bubrežnim sindromom u Hrvatskoj.* Hrvatsko društvo infektologa, Zagreb, 2003; 35-36.
- Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lafevre P, Gourinat AC, et al. Risk factors And Predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(1):e1991.

Fialho RN, Martins L, Pinheiro JP, Bettencourt BF, Couto AR, et al. Role of HLA, KIR and Cytokine Gene Polymorphism in leptospirosis. *Hum Immunol* 2009; 70: 915-20.

Adler B, Lo M, Seemann T, Murray G. Pathogenesis of leptospirosis. The influence of genomics. *Vet Microbiol* 2011; 153: 73-81.

Weil A, Ueber eine eigentuemliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende acute Infections Krankheit. *Dtsche Arch Klin Med* 1886; 39: 209-232.

SUMMARY

The study included three groups of patients with a confirmed diagnosis of leptospirosis treated at the Infectious Diseases ward of Dr. Tomislav Bardek General Hospital in the period from 1970 to 1975, from 2000 to 2005 and from 2010 to 31 October 2014 (for the final group, only data on incidence, age, gender and spatial distribution of residence were available). The purpose of this study was to examine whether there have been changes in the frequency, spatial distribution, presence of likely infectious serovars and clinical properties of the disease over the course of this long-time study. The first group consisted of 113 patients (mean age 21 years), the second of 39 patients (mean age 46.1 years) and the third group of 13 patients (mean age 50.1 years). The overall ages of patients ranged from 6 to 81 years. Males were predominant. The main characteristic of the first group was that it was comprised largely of school aged children (59/113, 52.2%), while the second and third groups were comprised of adult patients (mean age 48 years). In comparing the results, a significant and continuous drop in the incidence of the disease was observed: virtually three-fold drop between the first and second groups, and a greater than three-fold drop between the second and third groups. The average number of patients per year was 18.8 in the first group, 6.5 in the second group and 2.6 in the third group. The patients resided in 67 different settlements in the county. A total of 44 patients originated from a single settlement each, while 2–26 patients originated from the remaining 23 settlements. The most patients originated from the towns of Koprivnica and Đurđevac, and the settlements of Virje, Novigrad Podravski, Velika Mučna, Reka and Koprivnički Bregi. The highest frequency of patients resided in the territory of the town of Koprivnica (100, 60.6%). During the survey, the towns of Koprivnica and Đurđevac alternated in terms of frequency, i.e. as the incidence dropped in Đurđevac, it increased in Koprivnica. The clinical signs of the disease also changed significantly over time. The first group was characterised by patients with mild (76.1%) symptoms, while the second group was marked by moderate (30.7%) and serious (35.8%) symptoms of the disease. There were four times as many patients in the second group with serious clinical symptoms. The most frequency infectious serovar was icterohaemorrhagiae, which was most often present in those patients with serious clinical symptoms of the disease. During the survey, a significant increase in the presence of the serovars Australis, Poi and Hardjo was observed. This long-term study of leptospirosis clearly outlines the changes that have occurred over time in the frequency, spatial distribution, presence of infectious serovars and clinical symptoms of the disease. Despite the current knowledge, including this study, there are still many unknowns concerning this zoonosis.