

Prikaz bolesnika iz Zagreba s autohtonim hepatitisom E

Rok ČIVLJAK^{1,2}, *prim. dr. med., specijalist infektolog*
Oktavija ĐAKOVIĆ-RODE¹, *prim. dr. sc., dr. med., specijalist medicinske mikrobiologije s parazitologijom, znanstveni suradnik*
Lorena JEMERŠIĆ³, *doc. dr. sc., dr. vet. med., znanstvena savjetnica*
Antea TOPIĆ¹, *dr. sc., dr. med., specijalist infektolog*
Ivan TURALIJA⁴, *dr. med.*
Marko ČAČIĆ⁵, *dr. med.*
Ilija KUZMAN^{1,2}, *prof. dr. sc., dr. med., specijalist infektolog*

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Mirogojska 8

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Šalata 3b

³Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Savska c. 143

⁴Dom zdravlja Zagreb-Zapad, Zagreb, Prilaz baruna Filipovića 11

⁵Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Kišpatičeva 12

Ključne riječi

hepatitis E virus
virusni hepatitis
hepatitis E
autohtoni hepatitis
respiratorne manifestacije
Hrvatska

Key words

hepatitis E virus
viral hepatitis
hepatitis E
autochthonous hepatitis
respiratory manifestations
Croatia

Primljeno: 2013-02-05

Received: 2013-02-05

Prihvaćeno: 2013-03-05

Accepted: 2013-03-05

Prikaz bolesnika

Hepatitis E virus (HEV) je globalni patogen koji uzrokuje epidemijske i sporadične slučajeve akutnog hepatitisa u Aziji i Africi. Sporadični slučajevi bilježe se i u Europi, većinom u putnika iz endemskih zemalja. U studenom 2012. godine zaprimljen je bolesnik u dobi 62 godine zbog sumnje na bakterijsku pneumoniju. Bolest je započela dva tjedna pred prijam febrilitetom i respiratornim simptomima koji su regresirali tijekom ambulantnog liječenja cefuroksim-aksetilom. Šesti dan liječenja zbog pojave osipa bolesnik je hospitaliziran. Bolesnik je kod prijma bio ikteričan, s eritematoznim makuloznim osipom. Laboratorijskom obradom nađene su umjereno povišene vrijednosti upalnih parametara uz hiperbilirubinemiju i povišene vrijednosti transaminaza. Na sumarijskoj snimci torakalnih organa viđen je opsežan intersticijski infiltrat u desnom gornjem režnju pluća. Serološkim i molekularnim testovima dokazana je akutna infekcija HEV-om. Serološka dijagnostika za uzročnike atipične pneumonije ukazivala je na moguću istovremenu infekciju s *C. pneumoniae*. Simptomatskim liječenjem postignuto je izlječenje uz normalizaciju svih laboratorijskih nalaza nakon tri mjeseca praćenja, bez razvoja komplikacija. Ovim radom prikazali smo bolesnika iz Zagreba s ikteričnim oblikom akutnog hepatitisa E koji nije boravio izvan Hrvatske što je prema dostupnoj literaturi prvi opisani slučaj autohtonog hepatitisa E u Hrvatskoj. Bolesnik je tijekom bolesti razvio osip i pneumonični infiltrat koji se etiološki nisu mogli jasno definirati. Bolesnike s kliničkom slikom akutnog virusnog hepatitisa koji nije uzrokovan virusima hepatitis A, B ili C te EBV-om i CMV-om trebalo bi testirati i na HEV.

Autochthonous hepatitis E in a patient from Zagreb: a case report

Case report

Hepatitis E virus (HEV) is a global pathogen that causes epidemic and sporadic cases of acute hepatitis in Asia and Africa. However, recently, sporadic cases have been recorded in European countries as well. In November 2012, a 62-year-old patient was admitted with suspicion of bacterial pneumonia. The disease started two weeks prior to admission with fever and respiratory symptoms. The regression of symptoms was noted during outpatient treatment with cefuroxime-axetil. On the sixth day of treatment a rash appeared and the patient was admitted to our hospital. On admission, he was icteric, with an erythematous macular rash on the trunk. Laboratory tests found moderately elevated inflammatory parameters with hyperbilirubinemia and elevated liver enzymes. On chest X-ray extensive interstitial pulmonary infiltration was recorded. Serological and molecular diagnostics confirmed acute HEV-infection. Serological diagnostics on microorganisms of atypical pneumonia suggested possible simultaneous *C. pneumoniae* infection. Symptomatic treatment achieved a complete cure with normalization of laboratory tests after three months follow-up, without any complications. In this paper, we presented a case of an icteric form of acute hepatitis E in a patient from Zagreb who didn't travel abroad, therefore according to available literature, this is the first described case of autochthonous hepatitis E in Croatia. During the course of the disease the patient developed a rash and pneumonic infiltration the etiology of which could not be clearly defined. In patients with clinical feature of acute viral hepatitis after exclusion of hepatitis A, B, C and EBV and CMV infections, diagnostic on HEV should be conducted.

Uvod

Virus hepatitisa E (HEV) je pripadnik porodice *Hepeviridae* i globalni patogen koji može uzrokovati epidemijske, endemijske, sporadične i zoonotične slučajeve akutnog hepatitisa. Najveća incidencija infekcijom HEV-a je u Aziji i Africi, gdje je HEV vodeći uzročnik akutnih hepatitisa [1].

Sporadični slučajevi hepatitisa E u zapadnim europskim zemljama većinom se bilježe u putnika koji se vraćaju iz posjeta zemljama u kojima je HEV endemičan [2]. Međutim, u posljednje vrijeme sve se češće pojavljuju autohtoni, sporadični slučajevi zaraze virusom hepatitisa E u različitim zemljama Europe i savezima država Amerike [3].

U Hrvatskoj se HEV pojavljuje rijetko, najčešće kao importirana bolest. Do sada su opisana dva sporadična slučaja zaraze HEV-om u osoba koje su se zarazile za vrijeme boravka u Indiji [4]. U ovom radu prikazujemo bolesnika iz Zagreba s dokazanim akutnim hepatitisom E koji nije boravio izvan Hrvatske što je prema dostupnoj literaturi prvi opisan slučaj autohtonog hepatitisa E u Hrvatskoj.

Prikaz bolesnika

U studenom 2012. godine u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zaprimljen je bolesnik dobi 62 godine zbog sumnje na bakterijsku pneumoniju. Bolest je započela dva tjedna pred prijam febrilitetom do 39°C uz zimice i tresavice te općim algličkim sindromom. Od početka bolesti bio je prisutan produktivan kašalj uz bolove u prsištu za vrijeme kašlja. Prvih dana bolesti bolesnik je bio inapetentan, povraćao je nekoliko puta dnevno, dok je stolica bila uredna; češće je mokrio, ali bez dizuričnih tegoba. Uz simptomatsku terapiju, od šestog dana bolesti po preporuci liječnika obiteljske medicine počeo je uzimati cefuroksim-aksetil na što je postao najprije subfebrilan, a potom i afebrilan uz postupnu regresiju respiratornih i općih simptoma. Šesti dan terapije cefuroksim-aksetilom (11. dan bolesti) pojavljuje se osip uz blaži svrbež zbog čega idućeg dana prestaje uzimati cefuroksim-aksetil te se javlja u prijamnu ambulantu naše Klinike. Donosi nalaze učinjene u nadležnom domu zdravlja iz kojih je vidljivo da ima ubranu sedimentaciju eritrocita (SE) (52 mm/h), umjereno povišen C-reaktivni protein (CRP) (39,3 mg/L), u krvnoj slici izraženu blažu leukocitozu od $10,3 \times 10^9/L$ uz neutrofiliju od 78 %, vrijednost bilirubina bila je 91,5 $\mu\text{mol/L}$, aspartat transaminaze (AST) 274 IU/L, alanin transaminaze (ALT) 376 IU/L, gama-glutamil transferaze (GGT) 370 IU/L, a na radiogramu pluća registriran je upalni infiltrat desno bazalno.

Iz epidemiološke anamneze doznaje se da bolesnik živi u široj okolici grada Zagreba, u kući urednih higijenskih prilika, a nije putovao izvan granica Republike Hrvatske.

Kontakt sa životinjama negira, domaće prehrambene proizvode (kobasice, šunku i sl.) nije konzumirao, ali je nedavno konzumirao svinjetinu kupljenu u privatnoj mesnici, navodno termički obrađenu. Obolio je sporadično.

Kod prijma je bio afebrilan, ikteričan, blaže klonuo i dehidriran, kardiorespiratorno suficijentan, urednih vitalnih funkcija. Na trupu i ekstremitetima bio je vidljiv konfluirajući eritematozni makulozni osip, gušći po trupu; na nepcu je imao enantem. Auskultacijom pluća nađen je desno bazalno oslabljen šum disanja, dok je auskultacijski nalaz srca, kao i ostali somatski status, bio uredan.

Laboratorijski nalazi pri prijmu pokazali su umjereno ubranu sedimentaciju eritrocita (60 mm/h), blago povišenu vrijednost CRP-a (25,1 mg/L) te leukocitozu od $13,6 \times 10^9/L$ s porastom postotka segmentiranih neutrofila na 85 %. Ukupni je bilirubin iznosio 108,6 $\mu\text{mol/L}$ (konjugirani 60,7 $\mu\text{mol/L}$), AST 287 IU/L, ALT 475 IU/L, GGT 377 IU/L, alkalna fosfataza 164 IU/L, laktat dehidrogenaza 255 IU/L, amilaze u serumu/urinu 112/1793 IU/L. Ukupni proteini bili su blago sniženi (55 g/L) uz blago povišenu vrijednost gama-globulinske frakcije (22,5 %, norm. do 15,8 %). Ostali laboratorijski nalazi, poput glukoze u krvi, ureje, kreatinina, elektrolita, crvene krvne slike, serumskih albumina i koagulograma bili su unutar granica referentnih vrijednosti. Ultrazvučni nalaz abdomena je bio uredan. Na sumacijskoj snimci torakalnih organa opisana je difuzna hiperinflacija plućnog parenhima, dok je u desnom režnju bio vidljiv opsežniji intersticijski infiltrat uz izljev u interlobiju.

Bolesnik je cijelo vrijeme hospitalizacije bio afebrilan, a liječen je simptomatski. Prvih dana hospitalizacije dolazi do postupne regresije osipa, ali progresije ikterusa. U drugom tjednu hospitalizacije u kontrolnim nalazima registrirana je progresija hiperbilirubinemije (do 279 $\mu\text{mol/L}$) kao i porast vrijednosti transaminaza (AST do 2146 U/L, ALT do 2592 U/L), ali uz održane vrijednosti albumina i PV-a.

Serološka dijagnostika za uzročnike atipične pneumonije bila je pozitivna na *Chlamydomphila pneumoniae*: titar IgG 512 (referentna vrijednost za pozitivna protutijela IgG ≥ 64), a titar IgA 256 (referentna vrijednost za pozitivna protutijela IgA ≥ 32). Imunokromatografski test za antigen *Legionella pneumophila* serogrupe 1 bio je pozitivan, ali specifična protutijela na legionele serogrupa 1–7 u daljnjim parnim serumima nisu dokazana. Protutijela na *Coxiella burnetii* i *Mycoplasma pneumoniae* bila su negativna. Isključene su akutne infekcije CMV-om i EBV-om kao i akutni virusni hepatitisi A, B i C te infekcija HIV-om. Autoimuni markeri (ANA, dsDNA, PR3s, MPOs, GBM, AMA-M2, LKM-1) također su bili negativni. U trećem tjednu bolesti, a prvom tjednu hospitalizacije, oduzet je uzorak krvi u kojemu je dokazana infekcija HEV-om: protutijela IgM i IgG na virus hepatitisa E bila su pozitivna u enzimskom imunotestu i potvrđena imunoblot testom. Naknadnom analizom u Veterinarskom institutu u Zagrebu [5] napravljena je molekularna dijagnostika i umreženom

lančanom reakcijom polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (engl. *nested* RT-PCR) te filogenetskom analizom izdvojenih nukleotidnih slijedova virusne RNK dokazan je HEV genotipa 3.

Bolesnik je na primijenjeno simptomatsko liječenje postupno postao manje ikteričan uz poboljšanje općeg stanja i regresiju simptoma bolesti. Po otpustu iz Klinike ambulantno je kontroliran. Laboratorijski nalazi su se postupno normalizirali i došlo je do potpune regresije simptoma bolesti te je tri mjeseca nakon početka bolesti došlo do potpunog oporavka.

Rasprava

Ovim prikazom opisan je slučaj autohtonog hepatitisa E povoljnog kliničkog tijeka u bolesnika iz Hrvatske koji nije akvirirao bolest putovanjem izvan zemlje.

Za sada je poznato pet genotipova HEV-a. Genotipovi 1 i 2 inficiraju isključivo ljude, dok su genotipovi 3 i 4 izolirani iz ljudi i različitih vrsta sisavaca. Genotip 5 je ptičjeg porijekla i vjerojatno ne izaziva infekciju u ljudi [6]. Genotipovi 1 i 2 imaju veliku prevalenciju u endemičnim krajevima (tropska Azija, Afrika i Južna Amerika) i obično se prenose feko-oralnim putem. Zabilježeno je nekoliko prijenosa od majke na dijete i putem transfuzije krvi [7, 8].

Gotovo sve autohtone infekcije HEV-om u Europi u ljudi i svinja su uzrokovane genotipom 3 [9–14]. U Francuskoj je opisan autohtoni HEV genotipa 4 [15].

Donedavno se zaraza HEV-om povezivala samo s putovanjem u endemične krajeve. Pojava autohtonih slučajeva infekcije HEV-om u bolesnika koji nisu putovali u te krajeve promijenila je pogled na moguće potencijalne rezervoare i puteve širenja HEV. Detekcija genotipova 3 i 4 HEV-a u ljudi može upućivati na zoonotično podrijetlo infekcije [16].

Svinje su veliki rezervoar HEV-a, [9–11] a u Nepal u to i glodavci [17]. Virus hepatitisa E dokazan je u domaćih i divljih svinja u Hrvatskoj, a seroprevalencija na farmama domaćih svinja je visoka [5]. Pojedinačni radovi upućuju na prijenos virusa na ljude konzumiranjem nedovoljno termički obrađenog svinjskog mesa, posebice nekuhanih jetrenih svinjskih kobasica [10].

Inkubacijsko razdoblje infekcije HEV-om traje tri do osam tjedana iza kojega slijedi kratka prodromalna faza, a nakon nje razdoblje žutice u trajanju od nekoliko dana do nekoliko tjedana [1, 10]. Prema literaturi, iz trenutno nepoznatih razloga, čini se kako češće obolijevaju muškarci, iako podaci o seroprevalenciji ne pokazuju odstupanje među spolovima [1, 18]. Bolest je većinom blažeg kliničkog tijeka i ne zahtijeva specifično liječenje. Infekcija kod trudnica je izrazito rizična, posebice u zadnjem tromjesečju trudnoće, budući da se češće razvija akutni ful-

minantni hepatitis [19] pri čemu smrtnost iznosi 15–25 % [20]. Pretpostavlja se da trudnoća i s njom povezane hormonalne i fiziološke promjene mogu biti predisponirajući čimbenik za povećanu replikaciju virusa [20, 21].

U našeg bolesnika izlječenje je nastupilo spontano, no tijekom hospitalizacije se u trenutku kada je koncentracija AST porasla na 2416 IU/L, ALT na 2592 IU/L, a bilirubina na 279 μ mol/L razmatralo uvođenje ribavirina koji se u nekim slučajevima pokazao učinkovitim [22].

Dijagnoza HEV-a može se postaviti dokazom virusne RNK u krvi, serumu ili stolici metodama molekularne dijagnostike, i serološkom dijagnostikom određivanjem specifičnih anti-HEV protutijela razreda IgM i IgG. HEV RNK je detektabilna u stolici i serumu tijekom inkubacije, a postaje nedetektabilna stvaranjem specifičnih protutijela razreda IgG [1]. Protutijela IgM se pojavljuju tijekom akutne faze bolesti i ostaju pozitivna 3–12 mjeseci nakon infekcije, dok titar protutijela IgG nastavlja rasti i perzistira dugo nakon akutne bolesti, možda i doživotno [23,24]. Testovi za određivanje protutijela anti-HEV su komercijalno dostupni, ali nisu standardizirani, pa se osjetljivost i specifičnost dostupnih testova razlikuje [25]. Primjerice u radu iz Velike Britanije seroprevalencija na HEV kod dobrovoljnih davatelja krvi iznosila je 3,6 % pri upotrebi jednog od komercijalno dostupnih testova, dok je pri upotrebi drugog testa iznosila 16,2 % [26]. U područjima niske prevalencije dijagnostika hepatitisa E trebala bi se temeljiti na potvrdnom testiranju probirnih testova. To znači da se reaktivni rezultati probirnih imunoenzimskih testova zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata moraju obavezno dodatno testirati i potvrditi imunoblot testovima. Značenje reaktivnih/pozitivnih samo IgM anti-HEV protutijela mora se definirati prema nalazu protutijela IgG i dokazu serokonverzije ili značajnog porasta titra protutijela IgG. Ako je moguće, potrebno je istovremeno pokušati odrediti HEV RNK.

Iako HEV inficira prvenstveno hepatocite, opisane su i različite ekstrahepatalne manifestacije bolesti koje uključuju artritis, pankreatitis, aplastičnu anemiju, trombocitopeniju, membranozni glomerulonefritis, kao i neurološke komplikacije (Guillain-Barréov sindrom, radikulopatija, ataksija, Bellova paraliza) [27–29].

Budući se bolest u našeg bolesnika očitovala i plućnim manifestacijama, postavlja se pitanje je li infekcija HEV-om mogla prouzročiti takve simptome ili se radilo o dvije istovremene bolesti – pneumoniji uzrokovanoj *C. pneumoniae* i hepatitisu E. Vjerojatno se radilo o dvojnoj infekciji pri čemu je klamidijaska infekcija spontano prošla, obzirom da bolesnik nije primao antimikrobne lijekove s djelovanjem na intracelularne uzročnike, pa tako niti na *C. pneumoniae*. Na temelju *in vitro* studije provedene na humanim epitelnim stanicama pluća (A549), dokazano je da HEV inducira NF- κ B i IRF-3 regulatore upalnog odgovora u navedenim stanicama [30].

Pojedinačni prikazi slučajeva hepatitisa E pokazali su da peginterferon, ribavirin ili kombinacija ta dva lijeka dovodi do smanjenja viremije uz dobar klinički odgovor na terapiju kod većine bolesnika [1, 22, 31–33]. Do sada nisu objavljene jasne smjernice o indikacijama za liječenje, dozama i duljini liječenja. Postoji rad o liječenju dva bolesnika ribavirinom nakon infekcije HEV-om, pri čemu je zabilježeno zaustavljanje replikacije virusa [34]. U drugom je radu opisano liječenje ribavirinom u bolesnika čije su vrijednosti ALT iznosile >4000 U/L, bilirubina >500 μmol/L, a PV <40 % [22]. Iako se razmatralo uvođenje terapije ribavirinom u našeg bolesnika zbog izrazito povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza i dokazanog hepatitisa E, zbog zadovoljavajućeg tijeka bolesti terapija je ostala simptomatska.

Zaključak

U Hrvatskoj se osim importiranih slučajeva hepatitisa E nakon putovanja u endemske krajeve, sporadično pojavljuju i autohtoni slučajevi hepatitisa E. Stoga je važno u bolesnika s kliničkom slikom akutnog hepatitisa koji nije uzrokovan virusima hepatitisa A, B ili C, EBV-om ili CMV-om, u diferencijalnoj dijagnozi razmotriti i mogućnost infekcije HEV-om.

Literatura

- [1] Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, i sur. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477–88.
- [2] Schwartz E, Jenks NP, Van Damme P, Galun E. Hepatitis E virus infection in travelers. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1312–4.
- [3] Ijaz S, Arnold E, Banks M, i sur. Non-travel associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005; 192: 1166–72.
- [4] Palmović D, Lukas D, Vince A, Kurelac I. Hepatitis E kod putnika u Indiju. *Liječ Vjesn* 2002; 124: 313–4.
- [5] Jemeršić L, Roić B, Balatinec J, Keros T. Hepatitis E. Jesmo li ugroženi? *Veterinarska stanica* 2010; 41: 383–97.
- [6] Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008; 48: 494–503.
- [7] Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025–6.
- [8] Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 778–84.
- [9] Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011; 161: 31–9.
- [10] Colson P, Borentain P, Queyriaux B, i sur. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010; 202: 825–34.
- [11] Bouquet J, Tessé S, Lunazzi A, i sur. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered humans and swine, France, 2008–2009. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 2018–25.
- [12] Fogeda M, Avellón A, Cilla CG, Echevarría JM. Imported and autochthonous virus strains in Spain. *J Med Virol* 2009; 81: 1743–9.
- [13] Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, i sur. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol* 2009; 44: 74–7.
- [14] Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, i sur. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 110–4.
- [15] Tesse S, Lioure B, Fornecker L et al. Circulation of genotype 4 hepatitis E virus in Europe: First autochthonous hepatitis E infection in France. *J Clin Virol* 2012; 54: 197–200.
- [16] de Niet A, Zaaijer HL, ten Berge I, Weegink CJ, Reesink HW, Beuers U. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. *Neth J Med* 2012; 70: 261–6.
- [17] He J, Innis BL, Shresta MP, i sur. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 117.
- [18] Ijaz S, Vyse AJ, Morgan D, Pebody RD, Tedder RS, Brown D. Indigenous hepatitis E virus infection in England: more common than it seems. *J Clin Virol* 2009; 44: 272–6.
- [19] Labrique AB, Zaman K, Hossain Z, i sur. Epidemiology and risk factors of incident hepatitis E virus infections in rural Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 952–61.
- [20] Bonney JHK, Kwame-Aryee RA, Obed S, i sur. Fatal hepatitis E viral infection in pregnant women in Ghana: a case series. *BMC Res Notes* 2012; 5: 478.
- [21] Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 1981; 70: 252–5.
- [22] Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52: 60–2.
- [23] Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR. Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virol J* 2010; 7: 213.
- [24] Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Eng J Med* 2012; 367: 1237–44.
- [25] Mast EE, Alter MJ, Holland PV, Purcell RH. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. Hepatitis E Virus Antibody Serum Panel Evaluation Group. *Hepatology* 1998; 27: 857–61.
- [26] Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010; 82: 799–805.
- [27] Kamar N, Bendall RP, Peron JM, i sur. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 173–9.
- [28] Ali G, Kumar M, Bali S, Wadhwa W. Hepatitis E associated immune thrombocytopenia and membranous glomerulonephritis. *Indian J Nephrol* 2001; 11: 70–2.
- [29] Deniel C, Coton T, Brardjanian S, Guisset M, Nincand E, Simon F. Acute pancreatitis: a rare complication of acute hepatitis E. *J Clin Virol* 2011; 11: 202–4.
- [30] Devhare PB, Chatterjee NS, Arankalle VA, Lole KS. Analysis of antiviral response in human epithelial cells infected with hepatitis E virus. *PLoS One* 2013; 8(5): e63793.

- [31] Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, i sur. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481–9.
- [32] Alric I, Bonnet D, Laurent G, Kamar N, Izopet J. Chronic hepatitis E virus infection: successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy. *Ann Internal Med* 2010; 153: 135–6.
- [33] Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, i sur. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010; 50: e30–3.
- [34] Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, i sur. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012; 139: 1612–8.

Upute autorima

Infektološki glasnik objavljuje uvodnike (važna znanstvena i stručna događanja), izvorne stručne i znanstvene članke, prethodna priopćenja, pregledne članke, izlaganja sa znanstvenog skupa, osvrte, novosti iz medicine, prikaze knjiga, prikaze znanstvenih skupova, pisma uredništvu i drugo.

Prihvatanje kategoriziranih članaka za objavljivanje obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugom mjestu bez dozvole uredništva časopisa koji je članak prihvatio, uz podatak gdje je prvi puta članak objavljen.

Svi radovi šalju se na adresu *Infektološki glasnik*, Zagreb, Mirogojska 8.

Upute autorima u skladu su s tekstom – International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1988;108:258–65 i odgovaraju uputama autorima u *Liječničkom vjesniku*, odakle su i preuzete.

1. Tekst članka

Čitav rad, uključujući sve priloge treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka; s lijeve strane valja ostaviti bijeli rub širok oko 4 cm. Pregledni članci i originalni radovi mogu imati do 15 tipkanih stranica, a prikazi bolesnika do 8 stranica sa svim prilogima. Radovi moraju imati sljedeći sadržaj:

1.1. Naslov članka na hrvatskom i engleskom jeziku treba biti tipkan na posebnom listu papira s imenom i prezimenom autora. Ispod toga treba navesti točan naziv ustanove u kojoj je rad izvršen. Na dnu stranice treba napisati adresu autora na kojeg se Urednički odbor može obraćati, a koja se kasnije objavljuje u članku.

Potrebno je također da autori sugeriraju skraćeni naslov članka do 40 slova, koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima je rad objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 2 do 5 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode koje su u radu primijenjene prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitaocu omogućiti ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature ne opisuju se, nego se navodi izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

1.9. Za sve autore treba na posebnom papiru navesti akademski stupanj te naziv i adresu ustanove gdje rade.

2. Tablice i slike

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojeke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redosljedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tiskaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele fotografije na sjajnom papiru. Na poledini slike treba olovkom napisati njezin broj te naslov rada bez imena autora ili na stražnju stranu slike naljepiti etiketu s istim podacima. Također treba označiti vrh slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama (Letraset, npr.). Bolesnicima na slikama oči valja prekriti crnom trakom da se ne mogu identificirati.

Crteži se izrađuju tušem na bijelom papiru ili paus papiru i prilažu se u originalu (ne njihove fotografije, niti fotokopije). Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koja će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.

Samo uz kopije rada mogu se priložiti fotokopije tablica i slika.

Reprodukciju slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti dozvolom njihova izdavača i autora.

3. Popis literature

Piše se na posebnom papiru, s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu (prva referenca u članku nosi broj [1]). Treba navesti sve autore citiranog rada.

Literatura se citira na sljedeći način:

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.):

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozu. *Liječ Vjesn* 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of Syngeneic Bone-Marrow Graft without Preconditioning in Post-Hepatitis Marrow Aplasia. *Lancet* 1977;2:242–4.

Bez autora

Anonimno. Coffee Drinking and Cancer of the Pancreas [Editorial]. *Br Med J* 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An Electrostatic Approach to Membrane Bound Receptors. *Period Biol* 1983;85 (suppl 2):53–60.

Časopis označen prema broju

Seaman WB. The Case of the Pancreatic Pseudocyst. *Hosp Pract* 1981;16(Sep):24–5.

Knjige i monografije, autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immune Response. 5. izd. New York: Harper and Row, 1974:406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility Testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic Properties of Invading Microorganisms. U: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic Physiology: Mechanism of Disease. Philadelphia: W B Saunders, 1974: 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone Marrow Transplantation in Severe Combined Immunodeficiency with an Unrelated MLC Compatible Donor. U: White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the Third Annual Meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology, 1974:44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapitel SV, i sur. The Human Alveolar Macrophage. U: Harris CC ur. Cultured Human Cells and Tissues in Biomedical Research. New York: Academic Press, 1980:54–6. (Stoner GD, ur. Methods and Respectives in Cell Biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava itd.

Ranofsky AL. Surgical Operations in Short-stay Hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared Spectroscopic Studies of Solid Oxygen. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 str. Disertacija.

Drugi članci, novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. *Vjesnik* 1985 Feb 19:5 (col 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the Silent Epidemic. *Time* 1985 Feb 4:33.

Časopise treba prikazivati skraćenicom koju upotrebljava *Index Medicus*.

U popratnom pismu prvi autor potvrđuje da su rukopis vidjeli i odobrili svi autori, da isti tekst nije već objavljen ili prihvaćen za tisk u drugom časopisu ili knjizi. Za reprodukciju slika i tablica iz drugih časopisa ili knjiga treba imati dozvolu izdavača i autora.

Prispjele radove Urednički odbor šalje dvojici recenzenata anonimno.

Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju.

Sadržaj *Infektološkog glasnika* može se reproducirati uz navod »preuzeto iz *Infektološkog glasnika*«.