



# Przegląd Epidemiologiczny

## Epidemiological Review

QUARTERLY JOURNAL OF THE NATIONAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH NIH  
– NATIONAL RESEARCH INSTITUTE  
AND THE POLISH SOCIETY OF EPIDEMIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES



Index Copernicus 120,79 pkt

MNiSW 40 pkt

VOLUME 78

2024

No 2

Full text: [www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl](http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl)

### CONTENTS

#### PROBLEMS OF INFECTIONS / PROBLEMY ZAKAŻEŃ

<i>K Niedrygas, K Angiel, M Dorycka, D Szczecińska-Brzegowy, L Stopryra: A 13-year-old patient with acute cerebral nocardiosis: case report and review / 13-letnia pacjentka z ostrą nokardiozą mózgu – opis przypadku i omówienie choroby .....</i>	123
<i>A Maksimiuk, S Grygorczuk: Tularemia: a case series from an endemic area in Hajnówka County, Northeast Poland / Opis serii przypadków tularemii z obszaru endemicznego na terenie powiatu hajnowskiego.....</i>	134
<i>M Keivanfar, R Kermani, M Hosseinpour, M Reisi, B Poorkaramali, S Mirfendereski: A retrospective study to evaluate the safety and efficacy of intrapleural alteplase in pediatric empyema .....</i>	145
<i>AR Stawowski, SS Stawowski, A Moniuszko-Malinowska, K Guziejko, KK Snarska, J Konopińska, M Groth, M Chorąży: Difficulties in ophthalmic symptom interpretation in a patient with COVID-19 / Trudności w interpretacji objawów okulistycznych u pacjenta z COVID-19.....</i>	150
<i>M Joński, J Joński , K Jońska, W Drygas, K Mrówczyński: Diagnosis of an atypical fever in a 55-year-old man / Diagnostyka nietypowego stanu gorączkowego u 55-letniego mężczyzny.....</i>	159
<i>ZB Dąbrowska, B Symula, K Jermakow: Blood infection of <i>Capnocytophaga canimorsus</i> etiology following a dog bite: case report and review of available literature / Zakażenie krwi o etiologii <i>Capnocytophaga canimorsus</i> po pogryzieniu przez psa – opis przypadku i analiza dostępnej literatury .....</i>	167

#### PUBLIC HEALTH / ZDROWIE PUBLICZNE

<i>S Sharma, N Gupta, P Gupta, T Goutam: Obesity, pocrescophobia and oral health.....</i>	177
<i>A Onerova, A Yeslyamgaliyeva: Prevalence of inflammatory periodontal diseases .....</i>	182
<i>K Camlet, D Olejniczak, K Maciejczyk, P Jankowski: Burden of ischemic stroke in sub-Saharan African countries based on DALYs index – trend analysis and identification of risk factors / Obciążenie państw Afryki Subsaharyjskiej związane z niedokrwennym udarem mózgu na podstawie wskaźnika DALY – analiza tendencji oraz identyfikacja czynników ryzyka .....</i>	193

## MEDICAL MICROBIOLOGY / MIKROBIOLOGIA MEDYCZNA

<i>A Stepuch: Reidentification and determination of drug susceptibility of <i>Corynebacterium diphtheriae</i> and <i>Corynebacterium ulcerans</i> strains isolated from clinical samples in 2023 in Poland / Reidentyfikacja oraz określenie lekowrażliwości szczepów <i>Corynebacterium diphtheriae</i> i <i>Corynebacterium ulcerans</i> wyizolowanych z próbek materiału klinicznego w 2023 roku w Polsce .....</i>	207
--	-----

## EPIDEMIOLOGICAL CHRONICLE / KRONIKA EPIDEMIOLOGICZNA

<i>K Mrozowska-Nyckowska, J Zbrzeżniak, I Paradowska-Stankiewicz: Meningitis and encephalitis in Poland in 2022 / Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w Polsce w 2022 roku .....</i>	219
---	-----

<i>K Zakrzewska, M Stępień: Hepatitis C in Poland in 2022 / Wirusowe zapalenie wątroby typu C (wzw C) w Polsce w 2022 roku .....</i>	234
--	-----

<b>INSTRUCTIONS FOR AUTHORS / INSTRUKCJA DLA AUTORÓW .....</b>	250
--	-----

Katarzyna Niedrygas<sup>1,2</sup>, Katarzyna Angiel<sup>1,2</sup>, Małgorzata Dorycka<sup>3</sup>,  
Dobrochna Szczecińska-Brzegowy<sup>4</sup>, Lidia Stopryra<sup>1,2</sup>

## A 13-YEAR-OLD PATIENT WITH ACUTE CEREBRAL NOCARDIOSIS: CASE REPORT AND REVIEW

### 13-LETNIA PACJENTKA Z OSTRĄ NOKARDIOZĄ MÓZGU – OPIS PRZYPADKU I OMÓWIENIE CHOROBY

<sup>1</sup>Department of Infectious and Tropical Diseases, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University  
Klinika Chorób Infekcyjnych i Tropikalnych, Krakowska Akademia im. Frycza Modrzewskiego

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Paediatrics, Żeromski Specialist Hospital in Krakow, Poland  
Oddział Chorób Infekcyjnych i Pediatrii, Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego w Krakowie

<sup>3</sup>Microbiological Laboratory Diagnostyka, Żeromski Specialist Hospital in Krakow, Poland  
Medyczne Laboratorium Mikrobiologiczne Diagnostyka, Szpital Specjalistyczny  
im. Stefana Żeromskiego w Krakowie

<sup>4</sup>Department of Diagnostic Imaging, Żeromski Specialist Hospital in Krakow, Poland  
Dział Diagnostyki Obrazowej, Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego w Krakowie

### ABSTRACT

Cerebral nocardiosis is an extremely rare and serious disease that affects primarily immunocompromised adults. Due to the non-specific clinical symptoms and difficult, prolonged diagnostics, the diagnosis is often delayed, resulting in serious complications and even death of the patient. The presented case report concerns a young patient in whom complete recovery was achieved thanks to accurate diagnosis and prompt targeted treatment initiation. The study aimed to present a rare infectious disease, emphasizing the value of bacterioscopic examination and the crucial need for collaboration between clinicians, microbiologists, and radiologists.

**Keywords:** *children, encephalitis, nocardiosis, brain abscesses*

### STRESZCZENIE

Nokardioza mózgowa jest niezwykle rzadką i poważną chorobą, dotykającą głównie osoby dorosłe w immunosupresji. Najczęściej objawia się w postaci ropni mózgu. Z racji mało specyficznych objawów klinicznych, trudnej i długotrwałej diagnostyki rozpoznanie często bywa postawione późno, często skutkując ciężkimi po-wikłaniami i śmiercią pacjenta. Przedstawiony poniżej opis przypadku dotyczy młodej pacjentki, u której dzięki trafnej diagnozie i szybkiemu włączeniu celowanego leczenia uzyskano całkowite wyleczenie. Celem pracy było przedstawienie rzadkiej choroby zakaźnej, zwrócenie uwagi na wartość badania bakterioskopowego oraz na szczególną konieczność współpracy kliniczysty z mikrobiologiem i radiologiem.

**Słowa kluczowe:** *dzieci, zapalenie mózgu, nokardioza, ropnie mózgu.*

### INTRODUCTION

### WSTĘP

Nocardiosis is a rare disease caused by aerobic, Gram-positive bacteria from the genus *Nocardia*, belonging to the actinomycetes group (1). Most commonly, these are *Nocardia asteroides* and *Nocardia brasiliensis* (2). They are found in soil, and

Nokardioza jest rzadką chorobą wywołaną przez tlenowe, Gram-dodatnie bakterie z rodzaju *Nocardia*, należące do grupy promieniowców (1). Najczęściej są to *Nocardia asteroides* i *Nocardia brasiliensis* (2). Wy-stępują w glebie, mogą również występować w wodzie,

can also be present in water and decomposing plants (3). Infection can occur through skin injury by epidermal breakdown or through inhalation of microorganisms (3,4). The disease mostly affects individuals over 45 years of age in immunosuppression, and is extremely rare in children (5). Diagnostics is challenging both due to the rarity of the disease, nonspecific, broad symptoms, and difficulties in microbiological diagnosis. Additionally, nocardiosis often recurs, even with proper treatment, making it difficult to manage the disease (4,6). The prognosis is severe depending on the form of the disease, reaching the case fatality rate of up to 80% in the case of central nervous system (CNS) involvement (4). Early and accurate diagnosis, along with targeted treatment, are crucial in the prognosis.

In this paper, we present a case of a teenager with cerebral nocardiosis, in which rapid diagnosis was achieved through collaboration between infectious disease specialist, microbiologist and radiologist, resulting in complete recovery.

### CASE STUDY

A 13-year-old patient was admitted to the emergency department of a regional hospital due to swelling of the right elbow joint 6 days after falling off a bicycle (upper limb and ankle injury).

In the history, mild neurological symptoms had been observed for 5 days, including unclear, slurred speech, drooling, taste disturbances, difficulty in movement, dizziness, visual acuity disorders, muscle weakness and drowsiness. The symptoms were of mild intensity, decreasing in the following days, and the parents did not seek medical attention for the patient. In the emergency department, a contusion of the elbow joint was diagnosed, but due to the neurological symptoms, the patient was admitted to the pediatric ward for further diagnostics. The results of basic laboratory tests were within normal limits, antibodies against *Borrelia burgdorferi* and SARS-CoV-2 were negative for both IgM and IgG classes. The patient was consulted by a laryngologist and ophthalmologist – no pathologies were found. A general computed tomography (CT) scan of the head revealed focal fluid-density lesions without mass effect or local swelling. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed scattered, ring-enhancing, hyperintense lesions on T2-weighted sequences, partially fluid-filled, with a small nodule/cyst visible near the right lateral ventricle, in the upper vermis of the cerebellum, and in the left frontal and parietal lobes. The largest lesion measured 16 x 8 mm (Fig. 1-4).

Due to the MRI findings and significant clinical deterioration, the patient was transferred to the

w rozkładających się roślinach (3). Do zakażenia może dojść w wyniku zranienia poprzez przerwanie ciągłości naskórka, a także w wyniku wdychania drobnoustrojów (3,4). Zakażenie dotyczy najczęściej osób po 45. roku życia w immunosupresji, u dzieci jest niezwykle rzadkie (5). Postawienie diagnozy jest trudne zarówno ze względu na rzadkość choroby, szeroką niespecyficzną symptomatologię, jak i trudności w diagnostyce mikrobiologicznej. Dodatkowo, przebieg nokardiozy cechuje się nawrotowością, nawet przy prawidłowym leczeniu, co dodatkowo czyni tę chorobę trudną do prowadzenia (4,6). Rokowanie jest poważne, zależy od postaci choroby, przy zajęciu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) śmiertelność sięga 80% (4). W leczeniu ważne jest prawidłowe i wczesne rozpoznanie oraz zastosowanie celowanego leczenia.

W niniejszej pracy przedstawimy przypadek nastolatki z nokardiozą mózgu, u której dzięki współpracy specjalistów chorób zakaźnych, mikrobiologa i radiologa postawiono szybkie rozpoznanie i uzyskano całkowite wyleczenie.

### OPIS PRZYPADKU

13-letnia pacjentka zgłosiła się do SOR szpitala rejonowego z powodu obrzęku stawu łokciowego prawa 6 dni po upadku z roweru (uraz kończyny górnej i stawu skokowego).

W wywiadzie od 5 dni obserwowane były dyskretne objawy neurologiczne pod postacią niewyraźnej, belkotliwej mowy, ślinotoku, zaburzeń smaku, trudności w poruszaniu się, zawrotów głowy, zaburzeń ostrości wzroku, osłabienia siły mięśniowej, senności. Objawy miały niewielkie nasilenie, zmniejszające się w kolejnych dniach, i rodzice nie zgłaszały się z pacjentką do lekarza. W SOR stwierdzono stłuczenie stawu łokciowego, ale z uwagi na objawy neurologiczne pacjentkę przyjęto do oddziału pediatrycznego celu poszerzenia diagnostyki. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych były bez istotnych odchyleń od normy, przeciwiała przeciw *Borrelia burgdorferi* i przeciw SARS-CoV-2 były ujemne w klasach IgM i IgG. Dziewczynka została skonsultowana laryngologicznie i okulistycznie – nie stwierdzono patologii. W przeglądowej tomografii komputerowej (CT) głowy opisano zmiany ogniskowe o gęstości płynowej bez efektu masy i miejscowego obrzęku. W rezonansie magnetycznym (MRI) mózgu uwidoczniono rozsiane, obrączkowate, hiperintensywne w ocenie porównawczej sekwencji T2-zależnych ogniska częściowo płynowe, z drobnym guzkiem/torbielą w centrum widoczne przy komorze prawej bocznej, w konarze górnym mózdku prawym oraz w lewej półkuli w płacie czołowym, ciemieniowym. Największa zmiana miała wymiary 16 x 8 mm (Ryc. 1-4).

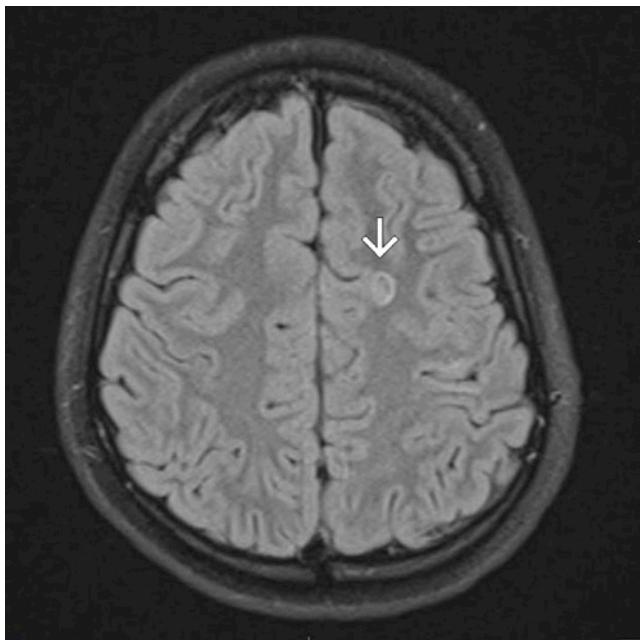


Fig. 1.

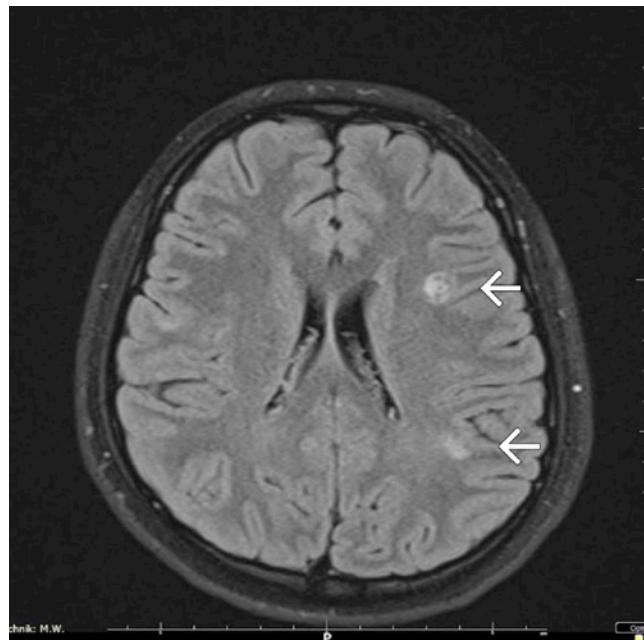


Fig. 2.

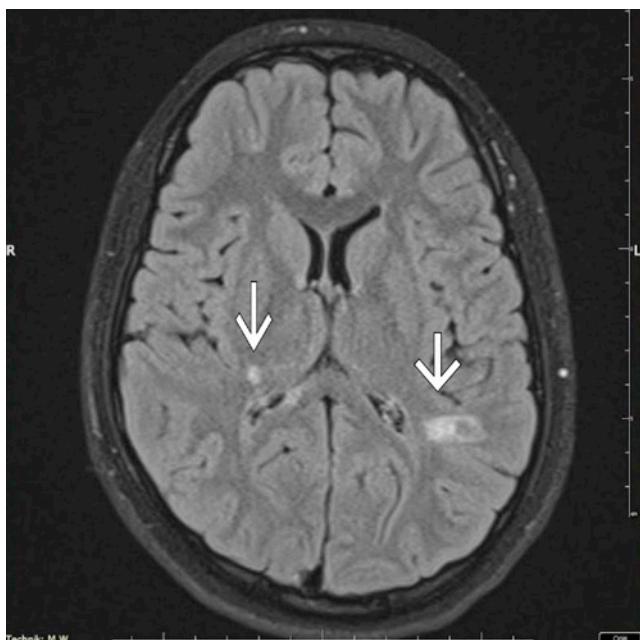


Fig. 3.

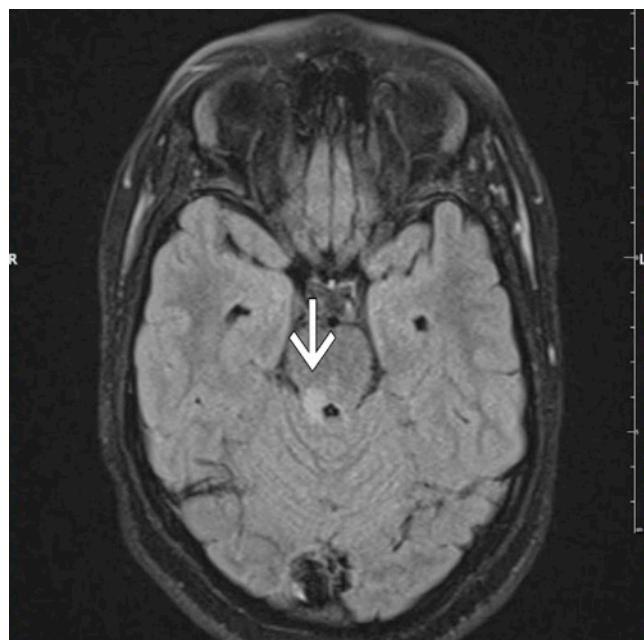


Fig. 4.

Fig. 1-4. MRI scans before treatment. Annular, hyperintense, partially fluid lesions with a small nodule/cyst in the center are visible.

Ryc. 1-4. Badanie MRI przed włączeniem leczenia. Widoczne obrączkowe, hiperintensywne ogniska częściowo płynowe, z drobnym guzkiem/torbielą w centrum.

infectious diseases ward for further diagnostics. Upon admission, the girl was properly oriented to time, place, and person, but her speech was slowed down. Symptoms included slurred, indistinct speech, reduced strength, and muscle tension in the lower limbs and right upper limb, smoothing of facial muscles on the right side, gait disturbances – difficulty maintaining balance, slow gait with a wide base. Meningeal signs were negative. In addition to the history, the parents

W związku ze zmianami w MRI oraz znacznym pogorszeniem klinicznym pacjentkę przekazano do oddziału zakaźnego celem dalszej diagnostyki. Przy przyjęciu dziewczynka była prawidłowo zorientowana auto- i allopsychicznie, spowolniła. Występowały takie objawy, jak: skandowana, niewyraźna mowa, obniżone siła i napięcie mięśniowe w zakresie kończyn dolnych i prawej górnej kończyny, wygładzenie mięśni twarzy po prawej stronie, zaburzenia chodu – trudność

reported sporadic headaches, several injuries, falls during horseback riding, contact with parrots, and denied any recent travel.

A lumbar puncture (LP) was performed – the general examination of cerebrospinal fluid (CSF) parameters was normal. A panel of 14 pathogens (*E. coli* K1/ *H. influenzae*/ *L. monocytogenes*/ *N. meningitidis*/ *S. agalactiae*/ *S. pneumoniae*/ CMV/ Enterovirus/ HSV1/ HSV2/ HHV6/ Parechovirus/ VZV/ *Cryptococcus neoformans/gattii*) by polymerase chain reaction (PCR) was negative. Direct specimen

w utrzymaniu równowagi, chód powolny, na szerokiej podstawie. Objawy oponowe były ujemne. W uzupełnieniu wywiadu rodzice wskazywali na sporadyczne bóle głowy, kilkakrotne urazy, upadki w trakcie jazdy konnej, kontakt z papugami, negowali podróże.

W Oddziale wykonano punkcję lędźwiową (PL) – w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) parametry były w normie. Panel 14 patogenów (*E. coli* K1/ *H. influenzae*/ *L. monocytogenes*/ *N. meningitidis*/ *S. agalactiae*/ *S. pneumoniae*/ CMV/ Enterovirus/ HSV1/ HSV2/ HHV6/ Parechovirus/ VZV/ *Cryptococcus neoformans/gattii*) badaniem polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) był ujemny. W preparacie bezpośrednim podejrzenie *Nocardia* spp. Posiew bakteriologiczny oraz posiew mykologiczny były jałowe. W rtg klatki piersiowej, usg jamy brzusznej i echokardiografii nie stwierdzono patologii. Nie stwierdzono również markerów serologicznych zakażenia HIV, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*, kleszczowego zapalenia mózgu ani *Echinococcus granulosus*. Podjęto próbę zbadania PMR metodą PCR na obecność DNA *Nocardia* spp., ale badanie okazało się niedostępne. Wobec podejrzenia *Nocardia* spp. w preparacie bezpośrednim, pozostającego w zgodności z wywiadem, obrazem klinicznym i obrazem MRI mózgu, postawiono rozpoznanie nokardiozy mózgu. W leczeniu zastosowano imipenem z cylastatyną, biodacynę i krótkotrwałą steroidoterapię systemową, uzyskując już po pierwszym tygodniu wyraźną poprawę kliniczną. Po 6 tygodniach leczenia dożylnego kontynuowano trimetoprim + sulfametoksazol (TMP/SMX) doustnie.

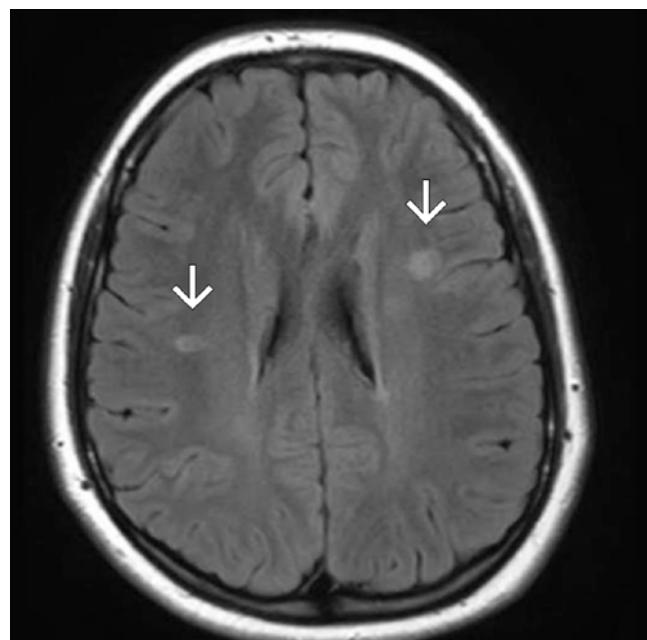


Fig. 5.

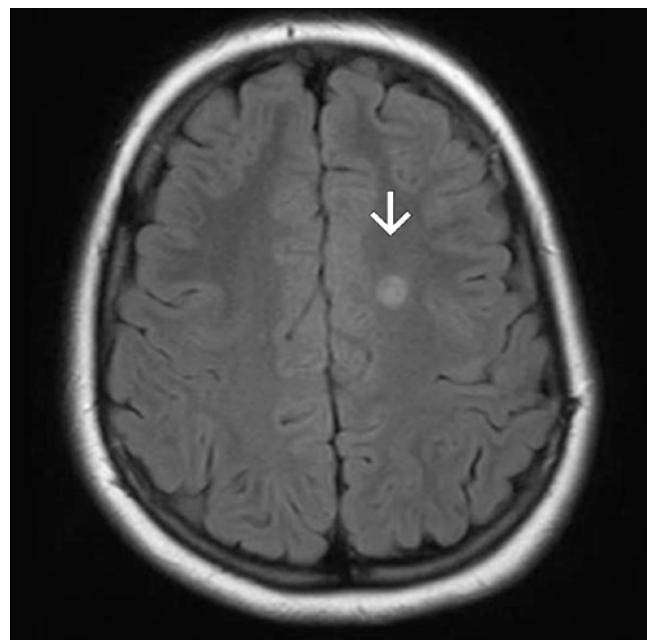


Fig. 6.

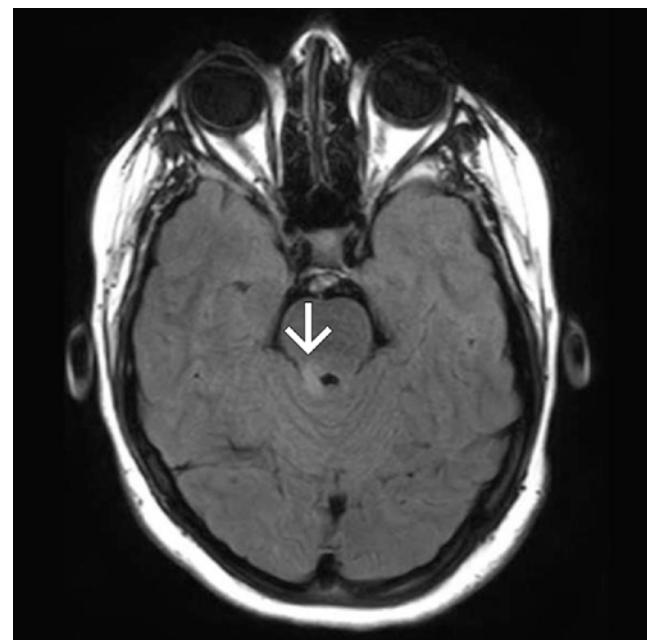


Fig. 7.

Fig. 5-7. Follow-up MRI scans during treatment. Hyperintense lesions are visible.

Ryc. 5-7. Kontrolne badanie MRI w trakcie leczenia. Widoczne hiperintensywne ogniska.

examination revealed suspicion of *Nocardia* spp. Both bacterial and mycological cultures were negative. Chest X-ray, abdominal ultrasound, and echocardiography did not reveal any abnormalities. Serological markers for HIV, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*, tick-borne encephalitis, and *Echinococcus granulosus* were also negative. An attempt was made to test CSF by PCR for the presence of *Nocardia* spp. DNA, but the test was unavailable. Based on the suspicion of *Nocardia* spp. in the direct examination, consistent history, clinical picture, and brain MRI findings, a diagnosis of cerebral

Po 4 tygodniach pacjentka zgłosiła się ponownie do szpitala z powodu bólu głowy i osłabienia siły mięśniowej po prawej stronie. Wykonano pilne badanie MRI (Ryc. 5-7). Obraz pozostawał stacjonarny, do leczenia dołączono imipenem z cylastatyną dożylnie, w wyniku czego uzyskano szybką poprawę. Leczenie kontynuowano przez 10 dni, a następnie utrzymywano leczenie TMP/SMX. W kolejnych kontrolnych badaniach MRI mózgu stwierdzano stopniową regresję zmian (6 ognisk nieprawidłowego sygnału, częściowo pierścieniowatych/ płynowych). Leczenie zakończono

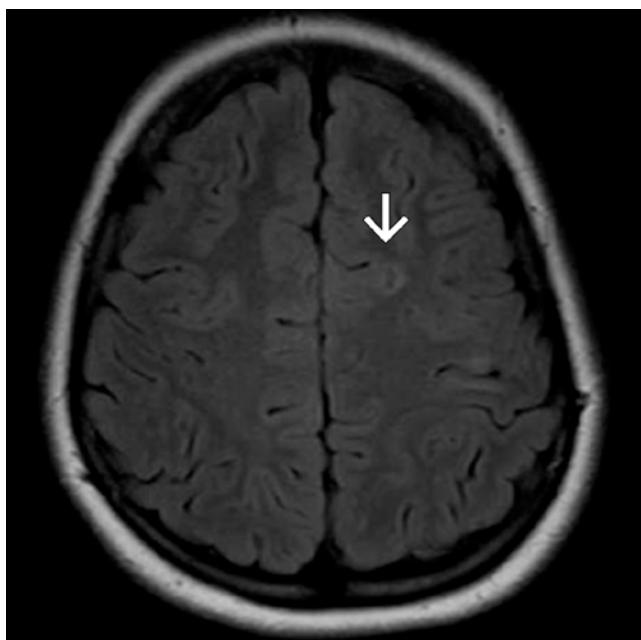


Fig. 8.

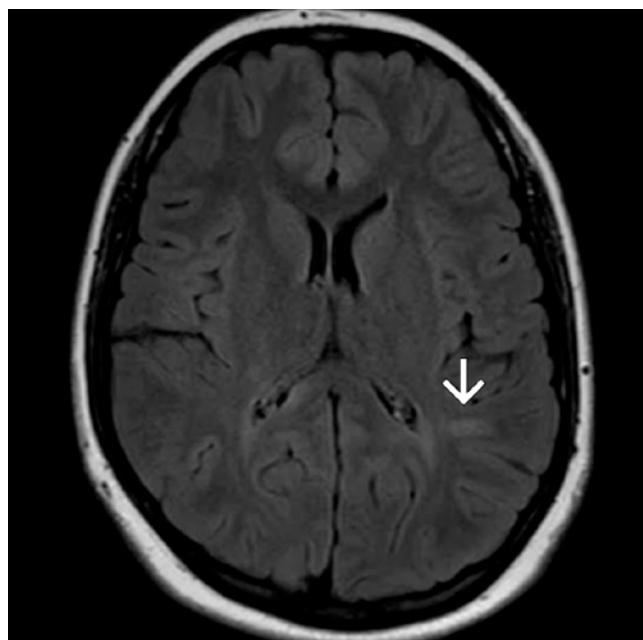


Fig. 9.

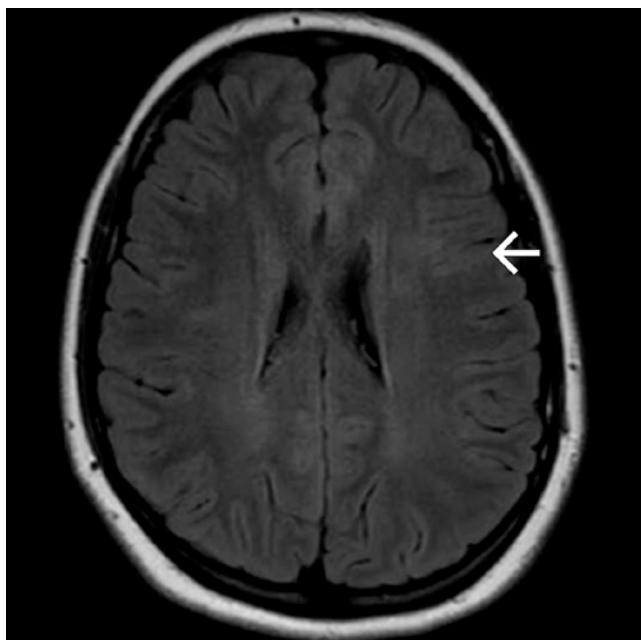


Fig. 10.

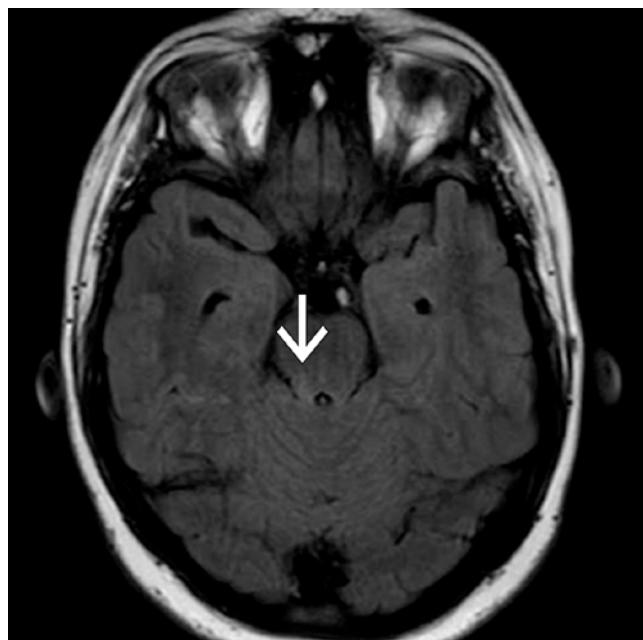


Fig. 11.

Fig. 8-11. MRI scans after treatment. Scarring changes are visible  
Ryc. 8-11. Badanie MRI po leczeniu. Widoczne zmiany bliznowate

nocardiosis was made. Treatment with imipenem-cilastatin, biodacin, and short-term systemic steroid therapy was initiated, resulting in significant clinical improvement already after the first week. After 6 weeks of intravenous treatment, oral trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) was continued.

After 4 weeks, the patient returned to the hospital due to headache and weakness on the right side of the body. An urgent MRI was performed (Fig. 5-7). The image remained stable, and intravenous imipenem-cilastatin was added to the treatment, resulting in rapid improvement. Treatment continued for 10 days, followed by maintenance therapy with TMP/SMX. Subsequent MRI brain scans showed gradual regression of lesions (6 foci of abnormal signal, partially ring-enhancing/fluid-filled). The treatment was completed after 12 months. Only scar changes were observed in the MRI (Fig. 8-11), and all clinical symptoms resolved.

## DISCUSSION

In the above case description, a pediatric patient with a rare and difficult-to-diagnose cerebral nocardiosis was presented. The disease is rare, and due to the lack of epidemiological reporting, its actual incidence is unknown. A literature review published in 2020 showed the occurrence of the disease mainly in the USA, India, and Mexico (7). In the early 1970s, the incidence of nocardiosis in the USA was estimated at 500 to 1000 cases per year (8).

Bacteria of the genus *Nocardia* spp. belong to actinomycetes causing serious infections in humans and animals. They are Gram-positive, strictly aerobic, acid-fast, and catalase-positive bacteria. They form dichotomously branching filamentous structures resembling fungal hyphae or bacteria from the *Actinomyces* group (2,3). Currently, 124 species are known, of which 54 species have clinical significance in humans (including *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. otitidiscavarium*) (1,9).

*Nocardia* is ubiquitous, inhabiting soil, plant mass, fresh and saltwater. It can be airborne, including on dust particles (3,10). It is not part of the human microbiota (11). Infection mainly occurs through the aspiration of the pathogen into the respiratory tract. Infection through the consumption of contaminated food is also possible, in rare cases also through damaged skin (12). Although infections in animals (dogs, cats, cattle) are possible, there have been no zoonotic infections among humans (3,13,14). However, a case of transmission of infection from human to human has been described (4). In the presented case report, the infection most probably occurred through damaged skin, but not

po 12 miesiącach. W MRI stwierdzono tylko zmiany bliznowate (Ryc. 8-11), wszystkie objawy kliniczne ustąpiły.

## DYSKUSJA

W powyższym opisie przypadku przedstawiono pacjentkę z kazuistyczną w wieku pediatrycznym i trudną do rozpoznania nokardiozą mózgu. Jest to choroba rzadka, z powodu braku raportowania epidemiologicznego jej rzeczywista częstość jest nieznana. Przegląd piśmiennictwa opublikowany w 2020 roku wykazał występowanie choroby głównie w USA, Indiach i Meksyku (7). Na początku lat siedemdziesiątych XX w. w USA zapadalność na nokardiozę oceniała się na 500 do 1000 przypadków rocznie (8).

Bakterie z rodzaju *Nocardia* spp. należą do promieniowców powodujących groźne infekcje u ludzi i zwierząt. Są to bakterie Gram-dodatnie, ścisłe tlenowe, kwasoodporne, katalazo-dodatnie. Tworzą rogałeczące się dychotomicznie, nitkowate struktury, przypominające strzępki grzybów lub bakterie z grupy *Actinomyces* (2,3). Aktualnie znane są 124 gatunki, spośród których znaczenie kliniczne u ludzi mają 54 gatunki (m.in. *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. otitidiscavarium*) (1,9).

*Nocardia* jest patogenem wszechobecnym, zasiedlającym glebę, masę roślinną, wodę słodką i słoną. Może unosić się w powietrzu, również na cząstkach kurzu (3,10). Nie stanowi mikroflory człowieka (11). Do zakażenia dochodzi głównie przez aspirację patogenu do dróg oddechowych. Możliwe jest również zakażenie przez spożycie zakażonego pokarmu, w rzadszych przypadkach przez uszkodzoną skórę (12). Mimo że możliwe są infekcje u zwierząt (psy, koty, bydło), nie odnotowano zachorowań odzwierzęcych wśród ludzi (3,13,14). Opisano natomiast przypadek transmisji zakażenia z człowieka na człowieka (4). W opisywanym przez nas przypadku do zakażenia najprawdopodobniej doszło przez uszkodzoną skórę, jednak nie podczas zranienia podczas upadku z roweru dzień przed początkiem objawów, ale podczas licznych upadków w trakcie jazdy konnej.

Zachorowania dotyczą najczęściej osób między 45. a 60. rokiem życia, z przewagą mężczyzn (2). *Nocardia* spp. jest zazwyczaj patogenem oportunistycznym, większość zakażeń dotyczy osób w immunosupresji (3,5). Wśród pacjentów szczególnie narażonych są osoby z zaburzeniami odporności komórkowej, w tym z nowotworami układu limfatycznego, pacjenci HIV-dodatni, po przeszczepie szpiku bądź narządów litych (9,15). Do innych czynników ryzyka należą: długotrwała steroidoterapia, choroby przewlekłe płuc, cukrzyca, współistniejące infekcje (np. CMV), choroby nowotworowe, alkoholizm, narkomania (4,16,17).

during the fall from a bicycle one day before the onset of symptoms, but during numerous falls while riding.

The disease mostly affects individuals between 45 and 60 years of age, with a predominance of males (2). *Nocardia* spp. is typically an opportunistic pathogen, and most infections occur in immunosuppressed individuals (3,5). Among patients, those particularly vulnerable are individuals with cellular immune disorders, including lymphatic system tumors, HIV-positive patients, those after bone marrow or solid organ transplantation (9,15). Other risk factors include long-term steroid therapy, chronic lung diseases, diabetes, concurrent infections (e.g., CMV), neoplastic diseases, alcoholism, and drug addiction (4,16,17).

There are several forms of nocardial infection: pulmonary, extrapulmonary (including cerebral nocardiosis), disseminated, and cutaneous nocardiosis (3). The development and severity of the disease depends on the virulence of the bacteria and the patient's immune system (5). The most common clinical form of infection is pulmonary nocardiosis (60-80%) due to the most common route of infection (inhalation). Reported symptoms include: dry or wet cough, shortness of breath, hemoptysis, chest pain, fever, night sweats, chronic fatigue, weight loss (3,18,19). The pathogen can spread through the bloodstream or through continuity (e.g., from necrotizing pneumonia, skin lesions) to all parts of the body. When at least two organs are affected, the infection is defined as disseminated/generalized. The most common sites of dissemination are the CNS, skin and subcutaneous tissue, eyes (especially retina), heart valves, kidneys, adrenal glands, much less frequently joints and bones (19-21).

The CNS is the most common extrapulmonary site of nocardiosis (22). Infection mainly occurs through the bloodstream or inhalation. According to the literature, in 50% of disseminated cases, the CNS is affected. Therefore, it is postulated to perform head imaging examinations in other forms of nocardiosis (especially pulmonary and disseminated), even in the absence of evident neurological symptoms (17). The course of CNS infection can be acute, abrupt, but most often the disease develops insidiously, gradually, and symptoms appear over a period of several months to several years. Patients present with headaches, nausea, vomiting, disturbances of consciousness, vision, seizures, or various focal symptoms. Unlike the disseminated form or lung involvement, patients usually do not have fever and do not present major deviations in laboratory tests (20).

In the described case, the patient had previously only experienced headaches, which did not interfere with normal functioning, but are difficult to unequivocally attribute to nocardiosis symptoms. Suddenly, there

Istnieje kilka postaci infekcji nokardialnej: płucna, pozapłucna (w tym nokardioza OUN), rozsiana i skóra (3). Rozwój i ciężkość choroby zależą od zjadliwości bakterii oraz od stanu układu immunologicznego pacjenta (5). Najczęszą postacią kliniczną zakażenia jest nokardioza płucna (60-80%) ze względu na najczęszą drogę zakażenia (inhalacyjną). Do zgłaszanego objawów należą: suchy lub mokry kaszel, duszność, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, gorączka, nocne poty, przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała (3,18,19). Patogen może drogą krwionośną bądź przez ciągłość (np. z martwiczego zapalenia płuc, zmian skórnych) rozprzestrzeniać się na wszystkie części ciała. Gdy dochodzi do zajęcia co najmniej dwóch narządów, zakażenie definiuje się jako rozsiane/uogólnione. Najczęstszymi miejscami rozsiewu są OUN, skóra i tkanka podskórna, oczy (zwłaszcza siatkówka), zastawki serca, nerki, nadnercza, dużo rzadziej stawy i kości (19-21).

OUN jest najczęstszą pozapłucną lokalizacją nokardiozy (22). Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą krwionośną bądź inhalacyjną. W literaturze w 50% przypadków postaci rozsianej dochodzi do zajęcia OUN. Dlatego postuluje się, żeby wykonywać badania obrazowe głowy w innych postaciach nokardiozy (zwłaszcza płucnej i rozsianej), nawet mimo braku ewidentnych objawów neurologicznych (17). Przebieg zakażenia OUN może być ostry, gwałtowny, jednak najczęściej choroba rozwija się stopniowo, a objawy pojawiają się na przestrzeni kilku miesięcy do kilku lat. Pacjenci zgłaszą się z bólem głowy, nudnością, wymiotami, zaburzeniami świadomości, widzenia, drgawkami czy różnymi objawami ogniskowymi. W przeciwnieństwie do postaci rozsianej czy zajęcia płuc pacjenci zwykle nie gorączkują i nie prezentują większych odchyleń w badaniach laboratoryjnych (20).

W opisywanym przypadku u pacjentki występuły wcześniej jedynie bóle głowy, nieutrudniające prawidłowego funkcjonowania, które jednak trudno uznać jednoznacznie za objawy nokardiozy. Nagle pojawiła się belkotliwa mowa, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia równowagi. W trakcie leczenia obserwowano stopniowe wycofywanie się objawów (zaburzeń napięcia mięśniowego, chodu), pozostały natomiast takie zaburzenia, jak spowolniała mowa czy trudności w doborze słów, będące źródłem zniesierpliwienia u dziewczynki. Ostatecznie po 12 miesiącach antybiotykoterapii objawy całkowicie ustąpiły.

Zajęcie OUN może przebiegać w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, rozlanego nacieku tkanki mózgowej, zajęcia rdzenia kręgowego czy też ropni. Najczęszą postacią jest formowanie ropni. Mimo że stanowią zaledwie 1-2% wszystkich ropni OUN, to w porównaniu z inną etiologią bakteryjną cechują się

was slurred speech, weakness of muscle strength, and balance disturbances. During treatment, a gradual withdrawal of symptoms (muscle tone disturbances, gait) was observed, while some disturbances such as slowed speech or difficulties in word selection remained, causing frustration in the girl. Ultimately, after 12 months of antibiotic therapy, the symptoms completely subsided.

CNS involvement can manifest as meningitis, diffuse brain tissue infiltration, spinal cord involvement, or abscess formation. The most common form is abscess formation. Although they represent only 1-2% of all CNS abscesses, they are characterized by a higher case fatality rate compared to other bacterial etiologies, reaching 20% in immunocompetent individuals and 50% in immunosuppression. They can rupture and evacuate their contents or cause mass effect (23).

Imaging examination results of nocardial lesions are very nonspecific, they can take the form of ring enhancement, occur singly or multiple, in various sizes and locations (23,24). In the presented case, there were scattered, round hyperintense lesions in long TR images – larger, ring-enhancing ones were initially observed in all images after contrast administration. During treatment, no new post-contrast-enhanced lesions were observed, and the enhancement in existing lesions became weaker. After treatment, some small lesions regressed, some larger lesions regressed, none of the lesions enhanced post-contrast, their signal in T1 images decreased, consistent with scar-like changes.

The least prevalent form of nocardiosis is the cutaneous form, which, unlike the others, develops more often in immunocompetent individuals. It usually occurs after traumatic introduction of *Nocardia* spp. into the skin, e.g., through splinters, puncture wounds, insect bites, scratches from animals. Contributing factors to infection include: gardening, farming, traffic accidents. It is most often a superficial infection of the skin and soft tissues or lymphocutaneous infection (when regional lymph nodes are affected) (5,6,19,20).

In the diagnosis of nocardiosis, close cooperation with the microbiological laboratory plays an important role. Diagnostic material may include sputum, bronchial washings, blood, cerebrospinal fluid, material from abscesses, wounds, skin biopsies, or soft tissues (12). Selective media are used in culture. The bacteria grow slowly, and cultivation should be carried out for 14-21 days. Premature termination of the examination will result in failure to detect bacteria (20). *Nocardia* typically grow in the form of colored colonies (from chalk-white to yellow, orange to pink), emitting a characteristic musty/earthy smell (2,3). Other diagnostic methods include chemotaxonomic tests and serological tests (which have their limitations).

wyższą śmiertelnością, dochodzącą do 20% u osób immunokompetentnych i 50% w immunosupresji. Może dochodzić do ich pęknienia i ewakuacji treści, mogą też wywoływać efekt masy (23).

W badaniach obrazowych zmiany nocardialne są bardzo niespecyficzne, mogą przybierać formę pierścieniowatego wzmacnienia, występować pojedynczo lub mnogo, w różnych rozmiarach i lokalizacjach (23,24). W prezentowanym przypadku występowały rozsiane, okrągłe zmiany hiperintensywne w obrazach o długim TR – większe, obrączkowe, na początku choroby we wszystkich obserwowano wzmacnienie po podaniu kontrastu. W trakcie leczenia nie zaobserwowaliśmy pojawiania się nowych ognisk o wzmacnieniu pokontrastowym, a w istniejących zmianach wzmacnienie było coraz słabsze. Po leczeniu część drobnych zmian wycofała się, część większych ognisk uległa regresji, żadna ze zmian nie wzmacniała pokontrastowo, ich sygnał w obrazach T1 uległ obniżeniu, co odpowiada zmianom bliznowatym.

Najrzadszą formą nokardiozy jest postać skórna, która w przeciwieństwie do pozostałych częściej rozwija się u osób immunokompetentnych. Zwykle powstaje po urazowym wprowadzeniu *Nocardia* spp. w skórę, przez m.in. drzazgę, ranę kłutą, ukąszenie przez owada, zadrapanie przez zwierzęta. Zakażeniu sprzyjają: praca w ogrodzie, w rolnictwie, wypadki komunikacyjne. Najczęściej jest to powierzchniowa infekcja skóry i tkanek miękkich bądź zakażenie limfatyczno-skórnne (gdy dochodzi do zajęcia regionalnych węzłów chłonnych) (5,6,19,20).

W diagnostyce nokardiozy ważną rolę odgrywa ścisła współpraca z laboratorium mikrobiologicznym. Materiałem diagnostycznym może być plwocina, popłuczyny oskrzelowe, krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, materiał z ropni, ran, bioptaty skóry czy tkanek miękkich (12). W hodowli wykorzystywane są podłożą wybiorcze. Bakterie rosną powoli, hodowlę należy prowadzić do 14-21 dni. Zbyt wcześnie przerwanie badania spowoduje niewykrycie bakterii (20). Kolońskie *Nocardia* typowo rosną w postaci zabarwionych (od kredowo-białych przez żółte, pomarańczowe do różowych), wydzielając charakterystyczny zapach stęchlizny/mokrej ziemi (2,3). Do innych metod diagnostycznych zaliczyć można testy chemotaksonomiczne i testy serologiczne (mają swoje ograniczenia). Złotym standardem do identyfikacji gatunków *Nocardia* jest analiza PCR z sekwencjonowaniem 16S rDNA. W ostatnim czasie coraz częściej wykorzystywana jest spektrometria masowa MALDITOF MS identyfikująca najczęstsze gatunki w 95-100% przypadków (oba badania trudno dostępne) (1,12,25).

Rozpoznanie nokardiozy można postawić na podstawie mikroskopowej oceny preparatu barwionego metodą Grama pobranego od pacjenta dokładnie

The gold standard for identifying *Nocardia* species is PCR analysis with 16S rDNA sequencing. Mass spectrometry MALDITOF MS identification of the most common species is increasingly used, with a success rate of 95-100% (both tests are difficult to access) (1,12,25).

The diagnosis of nocardiosis can be made based on microscopic evaluation of a Gram-stained preparation obtained from the patient precisely from the site of the disease process. In the presented case, a direct PMR preparation was performed. The material provided to the laboratory underwent microbiological diagnostics. A Gram-stained preparation and culture on growth media were performed. The Gram-stained preparation drew attention to Gram-positive and Gram-variable bacteria with slightly filamentous structures.

Microbiological diagnosis of nocardiosis is very difficult. For the microbiologist, clinical history is extremely important. In this case, an important element was the fact that the skin continuity was interrupted due to injury, and the resulting wound had contact with soil. Based on such a microscopic image, it is difficult to conclusively determine the type of microorganism involved. The key to the initial diagnosis was information about a fungal-like infection in the patient and data from the medical history. The first bacterial growth, according to the literature, was assessed on media after 2-5 days. Due to the lack of bacterial colony growth, the incubation was extended to 14 days. After this time, microbial growth was still not obtained.

There are no established standards for *Nocardia* infection treatment. Different strains show varied susceptibility to antibiotic therapy *in vitro*, acquire new resistances, and new pathogenic strains are continually being discovered. Due to the slow replication and latent intracellular presence of *Nocardia*, recurrences tend to occur. Therefore, therapy should be prolonged for several months or even up to a year (26,27). Empirical treatment for *Nocardia* meningitis involves a multidrug regimen consisting of 2-3 drugs. Among the recommended drugs is TMP/SMX, which has a favorable pharmacokinetic profile with good penetration into the central nervous system (CNS) and a low resistance rate. Subsequently, adding a high-concentration antibiotic such as a carbapenem (imipenem, meropenem) or third-generation cephalosporin (ceftriaxone, cefotaxime) is recommended. Imipenem carbapenem is preferred (it has stronger activity compared to meropenem, although it carries an increased risk of seizures). The addition of amikacin as a third drug is debatable; however, according to available literature, up to 1/3 of *Nocardia* isolates may be resistant to imipenem or third-generation cephalosporins. Additionally, its

z miejsca, w którym toczy się proces chorobowy. W prezentowanym przypadku wykonano preparat bezpośredni PMR.

Materiał dostarczony do laboratorium został podany diagnostyce mikrobiologicznej. Wykonano preparat barwiony metodą Grama oraz posiew na podłożu hodowlane. W preparacie barwionym metodą Grama uwagę zwróciły bakterie wybarwione Gram-dodatnio i Gram-chwiejnie o nieco nitkowej strukturze.

Diagnostyka mikrobiologiczna nokardiozy jest bardzo trudna. Dla diagnosty mikrobiologa niezwykle istotny jest wywiad kliniczny. W tym wypadku ważnym elementem był fakt, że w wyniku urazu doszło do przerwania ciągłości skóry, a powstała rana miała kontakt z glebą. Na podstawie takiego obrazu mikroskopowego trudno jest ostatecznie stwierdzić, z jakim rodzajem drobnoustroju mamy do czynienia. Kluczem do wstępne rozpoznania była informacja o obrazie przypominającym zakażenie grzybicze u pacjenta i dane z wywiadu.

Pierwszy wzrost bakterii, zgodnie z opisem w literaturze, oceniono na podłożach po 2-5 dniach. W związku z brakiem uzyskania wzrostu kolonii bakteryjnych wydłużono inkubację do 14 dni. Po takim czasie również nie uzyskano wzrostu drobnoustrojów.

Nie ma opracowanych standardów leczenia zakażenia *Nocardia*. Różne szczepy wykazują różnicowaną wrażliwość na antybiotykoterapię *in vitro*, nabijają nowe oporności, ciągle też odkrywane są nowe patogenne szczepy. Ze względu na powolną replikację i utajoną obecność wewnętrzkomórkową *Nocardia* mają tendencję do nawrotów. Z tego względu terapia powinna być przedłużona do kilku czy nawet kilkunastu miesięcy (26,27). W leczeniu empirycznym nokardiozy OUN stosowany jest schemat wielolekowy, składający się z 2-3 leków. Wśród proponowanych leków jest TMP/SMX, cechujący się korzystnym profilem farmakokinetycznym z dobrym przenikaniem do OUN oraz niskim odsetkiem oporności. Następnie zalecane jest dodanie antybiotyku w wysokim stężeniu: karbapenemu (imipenem, meropenem) lub cefalosporyny III generacji (ceftriaxon, cefotaksym). Preferowany jest karbapenem imipenem (silniejsze działanie w porównaniu z meropenemem, choć zwiększone ryzyko drgawek). Dodanie amikacyny jako trzeciego leku jest dyskusyjne, jednak wg dostępnej literatury aż 1/3 izolatów *Nocardia* może być oporna na imipenem lub cefalosporynę III generacji. Ponadto zastosowanie jej w wysokim stężeniu cechuje się dobrą penetracją do OUN (3,24,26,28).

W prezentowanym przypadku zastosowana kombinacja leków: imipenem/cylastatyna + biodacyna w leczeniu systemowym, a następnie kontynuacja doustna TMP/SMX przyniosła szybki i zadowalający efekt.

use in high concentrations is characterized by good penetration into the CNS (3,24,26,28).

In the presented case, the combination of drugs used – Imipenem/cilastatin + amikacin for systemic treatment, followed by oral TMP/SMX – yielded a quick and satisfactory result.

Currently, there are still discussions regarding the optimal surgical approach in cases of CNS abscesses. Considerations include open craniotomy versus stereotactic aspiration (29,30). In our case, due to the image of numerous small abscesses in MRI, the need for neurosurgical intervention was ruled out.

## CONCLUSIONS

Due to difficulties in cultivation, as well as the limited availability of PCR tests, the diagnosis of *Nocardia* spp. infection is challenging and rarely performed routinely. Due to the need for targeted treatment and high mortality, early diagnosis is critical for the prognosis of nocardiosis with CNS involvement. Despite the development of molecular methods for detecting pathogens in the diagnosis of rare diseases, routine direct bacterioscopic examinations of cerebrospinal fluid are still essential. Collaboration between clinicians and microbiologists and radiologists plays a particularly important role.

## REFERENCES

1. Fatahi-Bafghi M. Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microb Pathog.* 2018;114(August 2017):369–84. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.11.012>
2. Hidri N, Farina C, Szponar B, Paszak M, Grzegorzewicz A, Mordarska H, et al. Nocardia i nocardiozy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2001;69(11–12):677–686
3. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):259–82.
4. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7(2):213–64.
5. Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):250–61.
6. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: Updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection.* 2010;38(2):89–97.
7. Martínez-Barricarte R. Isolated Nocardiosis, an Unrecognized Primary Immunodeficiency? *Front Immunol.* 2020;11(October):1–17.
8. Paszak M, Mordarska H, Szponar B, Gamian A. Chemotaxonomical methods in the diagnostics of clinical strains causing actinobacterial infections. *Postepy Hig Med Dosw.* 2007;61:403–12.
9. Restrepo A, Clark NM. *Nocardia* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(9):1–12.
10. Paige EK, Spelman D. Nocardiosis: 7-year experience at an Australian tertiary hospital. *Intern Med J.* 2019;49(3):373–9.
11. Qiu F, Ma Z, Zhong R, Huang H, Wang Y, Liu H. Case Report: Disseminated Nocardiosis Caused by *Nocardia vulneris* in a Patient With Macroglobulinemia. *Front Public Heal.* 2022;10(May):1–6.
12. Barry M, AlShehri S, alghani A, Barry M, Alhijji A, Binkhamis K, et al. A fatal case of disseminated nocardiosis due to *Nocardia otitidiscavarum* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022;21(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00511-9>
13. Hazen KC, Howell SA. Aerobic actinomycetes. *Clin Microbiol Proced Handb Third Ed.* 2022;2–3(10):6.0.1-6.3.4.3.
14. Khadka P, Shah DS. Managing nocardiosis: a review and case series of its treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Drugs Ther Perspect.* 2019;35(11):563–70.
15. Simon HB. Mycobacterial and Nocardial Infections in the Compromised Host. *Clin Approach to Infect Compromised Host.* 1988;221–51.

Obecnie nadal toczą się dyskusje co do optymalnego postępowania chirurgicznego w przypadkach ropni OUN. Rozważane są otwarta kraniotomia versus aspiracja stereotaktyczna (29,30). W naszym przypadku z racji obrazu licznych, małych ropni w MRI wykluczono konieczność interwencji neurochirurgicznej.

## WNIOSKI

Ze względu na trudności w hodowli, jak również trudną dostępność testów PCR diagnostyka zakażenia *Nocardia* spp. jest trudna i rzadko wykonywana rutynowo. Z powodu konieczności celowanego leczenia, jak również wysoką śmiertelność wcześnie rozpoznanie ma krytyczne znaczenie dla rokowania w postaciach nocardiozy z zajęciem OUN. Mimo rozwoju metod molekularnych wykrywania patogenów w diagnostyce chorób rzadkich należy pamiętać o rutynowym wykonywaniu bezpośrednich badań bakterioskopowych PMR. Niezwykle istotna jest współpraca klinikystów z mikrobiologami i radiologami.

16. Wilson JW. Nocardiosis: Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):403–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>
17. Sirisena D, Al Swedan L, Jayne D, Chakravarty K. A case of systemic nocardiosis in systemic vasculitis and a review of the literature. *Singapore Med J.* 2013;54(6):127–30.
18. Williams E, Jenney AW, Spelman DW. Nocardia bacteremia: A single-center retrospective review and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2020;92:197–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.011>
19. Patil SP, Nadkarni NJ, Sharma NR. Nocardiosis: Clinical and Pathological Aspects. In: Histopathology - Reviews and Recent Advances. <https://www.intechopen.com/journals/4> doi: 10.5772/52376
20. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: Clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(5):300–13.
21. Cooper CJ, Said S, Popp M, Alkhateeb H, Rodriguez C, Aguilar MP, et al. A complicated case of an immunocompetent patient with disseminated nocardiosis. *Infect Dis Rep.* 2014;6(1):1–4.
22. Duggal SD, Chugh T Das. Nocardiosis: A Neglected Disease. *Med Princ Pract.* 2020;29(6):514–23.
23. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié JM, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):614–20.
24. Corsini Campioli C, Castillo Almeida NE, O’Horo JC, Challener D, Go JR, Desimone DC, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of patients with brain abscess due to nocardia species. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(4):1–7.
25. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, et al. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):550–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.019>
26. Uhde KB, Pathak S, McCullum I, Jannat-Khah DP, Shadomy S V., Dykewicz CA, et al. Antimicrobial-resistant Nocardia isolates, United States, 1995–2004. *Clin Infect Dis.* 2010;51(12):1445–8.
27. Li Y, Tang T, Xiao J, Wang J, Li B, Ma L, et al. Clinical analysis of 11 cases of nocardiosis. *Open Med.* 2021;16(1):610–7.
28. Lebeaux D, Bergeron E, Berthet J, Djadi-Prat J, Mounié D, Boiron P, et al. Antibiotic susceptibility testing and species identification of Nocardia isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010–2015. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(4):489–95.
29. Karam C, Siadati A. Diagnosis and Neurosurgical Management of Cerebral Nocardiosis. *J Neurol Surg Reports.* 2021;82(02):e21–4.
30. Rico Pereira M, Asencio Cortés C. Primary Nocardia brain abscesses and role of intraventricular antibiotic therapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;208(July).

**Received:** 12.03.2024

**Accepted for publication:** 06.06.2024

Otrzymano: 12.03.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 06.06.2024 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Katarzyna Niedrygas

Klinika Chorób Infekcyjnych i Tropikalnych,  
Krakowska Akademia im. Frycza Modrzewskiego,  
ul. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków  
e-mail: kniedrygas@gmail.com

Angelika Maksimiuk<sup>1</sup>, Sambor Grygorczuk<sup>2</sup>

## TULAREMIA: A CASE SERIES FROM AN ENDEMIC AREA IN HAJNÓWKA COUNTY, NORTHEAST POLAND

### OPIS SERII PRZYPADKÓW TULAREMII Z OBSZARU ENDEMICZNEGO NA TERENIE POWIATU HAJNOWSKIEGO

<sup>1</sup>Independent Public Health Care Center in Hajnówka, Dr. Włodzimierz Mantiuk Hospital Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Hajnówce, Szpital im. lek. med. Włodzimierza Mantiuka

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University in Białystok  
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Tularemia is a zoonotic disease caused by the bacterium *Francisella tularensis*. It may manifest itself in various clinical forms, but in Poland the ulceroglandular or glandular forms of tularemia predominate. One of the routes of infection with *F. tularensis* is through a tick or insect bite. A patient may show no symptoms or report flu-like symptoms and painful lumps adjacent to the bite site. The differential diagnosis of localized lymphadenopathy accompanied by flu-like symptoms should include tularemia, especially in endemic areas. Lymphadenitis usually requires surgical intervention and is often unsuccessfully treated with beta-lactam antibiotics before the diagnosis of tularemia is established.

**OBJECTIVE.** The aim of the study was to analyze and present the epidemiology and clinical presentation of tularemia in a highly endemic area, in which ticks are an important vector of *F. tularensis*.

**MATERIAL AND METHODS.** Epidemiological and medical records of patients from Hajnówka County from 2014-2022 were analyzed. Based on medical records, cases from the analyzed endemic area were described in which tularemia was confirmed in 2022.

**RESULTS.** We have found high local exposition to *Francisella tularensis* infection in the Narewka Commune, generally consistent with the seasonality of tick activity and human activity outdoors.

**CONCLUSIONS.** The medical practitioner in such endemic areas must be aware that tularemia should be considered when diagnosing of flu-like symptoms accompanied by lymphadenopathy in patients bitten by ticks or insects in the summer and early autumn months. Early diagnosis and targeted antibiotic therapy are the basis for effective treatment of tularemia.

**Keywords:** endemic region, tularemia, lymphadenopathy, flu-like symptoms, fever, tick-borne disease

#### STRESZCZENIE

**WPROWADZENIE.** Tularemia jest chorobą odzwierzęcą wywoływaną przez bakterię *Francisella tularensis*. Może przyjmować różne postaci kliniczne, jednak w Polsce dominuje postać wrzodziejaco-węzlowa i węzlowa tularemii. Jedną z dróg zakażenia *F. tularensis* jest ukłucie przez kleszcza lub owada. Pacjent może nie wykazywać żadnych objawów lub zgłaszać objawy grypopodobne i bolesne guzki w sąsiedztwie miejsca ukłucia. W diagnostyce różnicowej powiększenia węzłów chłonnych, któremu towarzyszą objawy grypopodobne, należy uwzględnić tularemię, zwłaszcza na terenach endemicznych. Zapalenie węzłów chłonnych zwykle wymaga interwencji chirurgicznej i często jest nieskutecznie leczone antybiotykami beta-laktamowymi przed potwierdzeniem rozpoznania tularemii.

**CEL.** Celem pracy jest przedstawienie epidemiologii i obrazu klinicznego tularemii na obszarze endemicznym, na którym kleszcze są istotnym wektorem zakażenia *F. tularensis*.

**MATERIAŁ I METODY.** Przeprowadzono analizę raportów epidemiologicznych i dokumentacji medycznej pacjentów z terenu powiatu hajnowskiego z lat 2014-2022. Na podstawie dokumentacji medycznej opisano przy-

padki z analizowanego obszaru endemicznego, w których potwierdzono tularemię w 2022 r.

**WYNIKI.** Stwierdzono duże lokalne narażenie na zakażenie *Francisella tularensis* w gminie Narewka, zasadniczo zgodne z sezonowością aktywności kleszczy i aktywności człowieka na świeżym powietrzu.

**WNIOSKI.** Lekarze pracujący na terenach endemicznych powinni rutynowo uwzględnić tularemię w diagnostyce objawów grypopodobnych przebiegających z limfadenopatią u chorych narażonych na pokłucie przez kleszcze i owady w miesiącach letnich i wczesno-jesiennych. Wczesna diagnostyka i zastosowanie celowanej antybiotykoterapii są podstawą skutecznego leczenia tularemii.

**Słowa kluczowe:** *region endemiczny, tularemia, limfadenopatia, gorączka, objawy grypopodobne, choroba odkleszczowa*

## INTRODUCTION

Tularemia is an acute, zoonotic infectious disease, also known as hare disease or rabbit fever. Tularemia is caused by a small intracellular bacillus *Francisella tularensis*, from the group of Gram-negative bacteria, first isolated in 1911. *F. tularensis* is the third most infectious bacterium after the anthrax (*Bacillus anthracis*) and the botulism bacilli (*Clostridium botulinum*), hence it is considered a potential a biological weapon (1). Detailed information on the epidemiology, diagnosis, treatment and prevention of tularemia was provided by the World Health Organization in 2003 (2).

*F. tularensis* is sensitive to high temperature, heating and commonly used disinfectants. The optimal growth temperature is 30-35°C. Sunlight kills bacteria within 30 minutes. In a dried state, as well as at low temperatures, it is highly resistant and may remain viable for long periods of time, for example: on bread up to 14 days, on cereal grains 133 days, in fresh milk 8 days, in dead mice 4-5 days, in rodent skins from 6 to 40 days depending on the storage temperature, in water 30-90 days (3-5).

Tularemia occurs mainly in the northern hemisphere, in natural conditions almost exclusively in rural environments in North America, Asia and Europe. The species includes the following strains: type A – *F. tularensis* biotype *tularensis* (isolated mainly in North America), type B – *F. tularensis* biotype *holoarctica* (isolated in Europe and Asia), *F. tularensis* biotype *mediaasiatica* (detected in central Asia) and biotype *novicida*, with the least pathogenicity. Type A strains are much more pathogenic to humans and animals than type B strains. In northern Europe, type B, which is less virulent, predominates. In Poland, infections are caused by biotype *F. tularensis* spp. *holoarctica* (type B) (2,6-10).

Both isolated human cases and periodic epidemics have been observed. Natural outbreaks occurred in: the USA, Mexico, Canada, Yugoslavia, Spain, the Czech Republic, Slovakia, Scandinavia, Turkey, Japan, Asian countries and the former Soviet Union. The first epidemic wave reached Norway in 1929 and Sweden

## WPROWADZENIE

Tularemia to ostra, odzwierzęca choroba zakaźna, nazywana inaczej chorobą zajęczą lub króliczą górażką. Tularemię wywołuje mała wewnętrzkomórkowa pałeczka *Francisella tularensis*, z grupy bakterii Gram-ujemnych, po raz pierwszy wyizolowana w 1911 roku.

*F. tularensis* jest trzecią z najbardziej zakaźnych bakterii, zaraz po laseczce wąglika (*Bacillus anthracis*) i pałeczce jadu kiełbasianego (*Clostridium botulinum*), stąd może być użyta jako broń biologiczna (1). Dokładne informacje odnośnie epidemiologii, diagnostyki, leczenia i profilaktyki tularemii podała Światowa Organizacja Zdrowia w 2003 roku (2).

Bakteria *F. tularensis* jest bakterią wrażliwą na wysoką temperaturę, ogrzewanie i powszechnie stosowane środki dezynfekcyjne. Optymalna temperatura wzrostu wynosi 30-35°C. Promienie słoneczne zabijają bakterie w ciągu 30 minut. W stanie wysuszonym, jak również w niskich temperaturach wykazuje wysoką odporność i zachowuje żywotność dość długo, na przykład: na chlebie do 14 dni, na ziarnach zbóż 133 dni, w mleku świeżym 8 dni, w padłych myszach 4-5 dni, w skórkach gryzoni od 6 do 40 dni w zależności od temperatury przechowywania, w wodzie około 30-90 dni (3-5).

Tularemia występuje głównie na półkuli północnej, w warunkach naturalnych prawie wyłącznie w środowisku wiejskim, w Ameryce Północnej, Azji i Europie. Gatunek obejmuje szczepy: typu A – *F. tularensis* biotyp *tularensis* (izolowane głównie w Ameryce Północnej), typu B – *F. tularensis* biotyp *holoarctica* (izolowane w Europie i Azji) oraz *F. tularensis* biotyp *mediaasiatica* (wykrywany w rejonach centralnej i środkowej Azji) i *novicida*, o najmniejszej zdolności. Szczepy typu A są znacznie bardziej chorobotwórcze dla ludzi i zwierząt niż szczepy typu B. W północnej Europie przeważa typ B, mniej zdolny. W Polsce zakażenia powoduje podgatunek *F.tularensis subspecies holoarctica* (typ B) (2,6-10).

Obserwowano pojedyncze zachorowania ludzi oraz cyklicznie wybuchające epidemie tularemii. Naturalne ogniska pojawiały się w: USA, Meksyku,

in 1931, the second wave occurred during World War II in the USSR (4,11). Recently, most European countries have observed an increase in the number of the reported cases (8,9).

According to data from the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, between 9 and 43 tularemia cases were diagnosed each year in the years 2014-2022, except for 2020 (during the COVID-19 pandemic) in which only 5 cases were diagnosed (12). In Poland, endemic outbreaks occur mainly in the northern part of the country, in the regions of the Podlaskie, Pomeranian and West Pomeranian Voivodeships. The first case of tularemia in Poland was recorded in 1949 in Łódź, the source of the infection was probably hare skin. The first quite large epidemic outbreak was detected in 1950 in the then Olsztyn Voivodeship (4).

The source of *F. tularensis* infection may be rodents, leporids, wild rabbits, wild birds, water, and food products. The bacteria are transmitted by blood-sucking arthropods, mainly ticks, which can be both a reservoir and a vector of the pathogen (8,9,13-15). According to data from the Netherlands, out of 26 reported cases, a tick bite was the probable route of infection in 2 cases, and an insect bite in 5 cases (8), while data from other European countries and North America suggest the predominant role of ticks in the transmission of the disease (9). In Central Europe, *F. tularensis* was isolated from *Dermacentor reticulatus* ticks, as well as from *Ixodes ricinus* ticks, which also carried the spirochete *Borrelia burgdorferi* s.l. and tick-borne encephalitis virus (TBE virus belonging to the *Flaviviridae* family and the *Flavivirus* genus). This confirms that ticks can be an effective infection vector (13,14) and the role of this route of infection seems to be increasing compared to others (13). Human infection may also occur through direct contact with a sick animal (most often contact with animal tissues – through damaged skin or the conjunctiva) or, as reported by Seiwald, Akhvlediani et al. in their observations, through other routes: alimentary or inhalation (8,14,16). Akhvlediani et al. suggest that human infection may occur when removing ticks from the skin of infected domestic and farm animals (14). The disease does not spread from person to person (2,7,9).

Symptoms of tularemia usually appear 3-5 days after the bacteria enter the body, but the incubation period may vary from 2 to 21 days. The disease begins with a fever, often of a sudden onset, accompanied by chills, headache, diarrhea, vomiting, muscle and joint pain. Approximately 20% of patients develop a macular or maculopapular rash. Other symptoms of the disease may vary, depending on the route of entry of the infection. Regardless of the form of tularemia, there is

Kanadzie, Jugosławii, Hiszpanii, Czechach, Słowacji, Skandynawii, Turcji, Japonii, krajach Azji i na terytorium byłego Związku Radzieckiego. Pierwsza fala epidemiczna dotarła do Norwegii w 1929 roku i Szwecji w 1931 roku, druga fala wystąpiła w czasie II Wojny Światowej w ZSRR (4,11). Od kilkunastu lat w większości krajów Europy obserwuje się wzrost liczby zgłoszonych zachorowań (8,9). Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, w Polsce w latach 2014-2022 rozpoznawano rocznie od 9 do 43 przypadków tularemii, z wyjątkiem 2020 r. (w okresie pandemii COVID-19), w którym rozpoznano tylko 5 przypadków (12). W Polsce ogniska endemiczne występują głównie w północnej części kraju, w rejonach województwa podlaskiego, pomorskiego, zachodniopomorskiego. Pierwszy przypadek tularemii w Polsce odnotowano w 1949 roku w Łodzi, źródłem zakażenia prawdopodobnie była skórka zajęcza. Pierwsze dość duże ognisko epidemiczne wykryto w 1950 roku w ówczesnym województwie olsztyńskim (4).

Źródłem zakażenia *F. tularensis* mogą być gryzonie, zajacowate, dzikie króliki, dzikie ptactwo, woda, produkty spożywcze. Przenosicielem bakterii są stawonogi ssące krew, głównie kleszcze, które mogą być zarówno rezerwuarem jak i wektorem patogenu (8,9,13-15). Według danych z Holandii, na 26 zgłoszonych zachorowań ukłucie przez kleszcza stanowiło prawdopodobną drogę zakażenia w 2, a ukłucie przez owada w 5 przypadkach (8), natomiast dane z innych krajów europejskich i z Ameryki Północnej sugerują dominujący udział kleszczy w przenoszeniu choroby (9). W Europie Centralnej *F. tularensis* była izolowana z kleszczy *Dermacentor reticulatus*, a także z kleszczy *Ixodes ricinus*, przenoszących również krętki *Borrelia burgdorferi* s.l. i wirus kleszczowego zapalenia mózgu (wirus KZM należący do rodziny *Flaviviridae* i rodzaju *Flavivirus*) co potwierdza, że kleszcze mogą być efektywnym wektorem zakażenia (13,14). W ostatnim okresie rola tej drogi zakażenia w porównaniu z innymi wydaje się rosnąć (13). Do zakażenia człowieka *F. tularensis* może też dojść przez bezpośredni kontakt z chorym zwierzęciem (najczęściej kontakt z tkankami zwierzęcymi – przez uszkodzoną skórę lub przez spojówkę) bądź jak też donoszą Seiwald, Akhvlediani i wsp. w swoich obserwacjach, innymi drogami: pokarmową lub wziewną (8,14,16). Akhvlediani i wsp. sugerują, że do zakażenia człowieka może dojść podczas usuwania kleszczy ze skóry zaatakowanych zwierząt domowych i gospodarskich (14). Choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka (2,7,9).

Objawy tularemii pojawiają się zwykle 3-5 dni po wniknięciu bakterii do organizmu, jednak okres wylegania może się wahać się od 2 do 21 dni. Choroba rozpoczyna się gorączką, często o nagłym początku,

always an lymphadenopathy, an acute inflammation of the lymph nodes, which become suppurated and may spontaneously perforate (2-6,15).

The following clinical forms of tularemia are distinguished:

- ulceroglandular or glandular form of tularemia: develops when bitten by infected ticks or insects (mosquitoes, flies, gadflies) or through direct contact with the tissues of an infected animal. It is the most common form, found in approximately 45-85% of cases. At the site of bacterial entry erythematous papules appear, which turn into pustules and then ulcers within 48 hours. After the incubation period, flu-like symptoms appear. The microorganism invades the adjacent the lymph nodes and then, through the lymphatic vessels, may reach the liver, spleen, lungs, kidneys, intestines, skeletal muscles or CNS. This form is characterized by low mortality even in the absence of treatment (9,15).
- angina/oropharyngeal form of tularemia is rare and develops after consuming undercooked meat of an infected animal or contaminated water. Flu-like symptoms are accompanied by exudative inflammation of the throat and oral cavity, enlargement of the cervical lymph nodes, and may be complicated by secondary pneumonia.
- pulmonary form: develops after inhalation of dust or aerosols contaminated with *F. tularensis*, or as a complication of other forms of tularemia. It is one of the rare but most severe forms of the disease. The symptoms are rather unspecific and include fever, muscle pain, dry cough, chills, sore throat, chest pain. Chest X-ray reveals a bilateral pneumonia, which may be accompanied by enlarged perihilar lymph nodes and pleural effusion.
- gastrointestinal form: develops as a result of drinking contaminated water or eating contaminated food. It may present as mild diarrhea or a more severe enteritis and colitis, sometimes complicated with ulceration.
- oculo-glandular form: occurs as a result of rubbing the eyes with contaminated hands. Conjunctival ulcers and nodules may appear, and bacteria may migrate to the surrounding lymph nodes, causing a local lymphadenitis.
- typhoid form: the rarest, but its case fatality rate reaches 50%. High fever of 38-40°C is accompanied by flu-like symptoms, and may be complicated with pneumonia with purulent sputum discharge and dyspnea (2,4,9).

Materials for tularemia testing include lymph node biopsies and aspirates, biopsies from skin lesions, blood and urine samples, material from the gastrointestinal tract, throat and wound swabs, pleural fluid, as well as samples of contaminated water and food. The diagnostic

z towarzyszącymi dreszczami, bólem głowy, biegunką, wymiotami, bólami mięśniowymi i stawowymi. U około 20% chorych na skórze pojawia się plamista lub plamisto-grudkowa wysypka. Pozostałe objawy choroby mogą być różne, w zależności od drogi wniknięcia bakterii do organizmu człowieka. Niezależnie od postaci tularemii zawsze występuje limfadenopatia, ostry stan zapalny węzłów chłonnych, które ulegają zropieniu i mogą samoistnie perforować (2-6,15).

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne tularemii:

- postać wrzodziejąco-gruczołowa lub gruczołowa tularemii: rozwija się w przypadku ukłucia przez zakażone kleszcze oraz owady (komary, muchy, bąki) lub przez bezpośredni kontakt z tkankami zakażonego zwierzęcia. Jest stwierdzana najczęściej – w około 45-85% przypadków. W miejscu wniknięcia bakterii pojawiają się rumieniowe grudki, które w ciągu 48 h zmieniają się w krosty, a następnie wrzody. Po okresie inkubacji pojawiają się objawy grypopodobne. Drobnoustrój wędruje do węzłów chłonnych a następnie naczyniami limfatycznymi do wątroby, śledziony, płuc, nerek, jelit, mięśni szkieletowych lub OUN. Postać tę cechuje niska śmiertelność nawet przy braku leczenia (9,15).
- postać anginowa/ ustno-gardłowa tularemii: rozwija się po spożyciu niedogotowanego mięsa chorego zwierzęcia lub zanieczyszczonej wody. Występuje rzadko. Objawom grypopodobnym towarzyszy wysiękowe zapalenie gardła i jamy ustnej, lokalne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, wtórnie może rozwinąć się zapalenie płuc.
- postać płucna: może manifestować się w sytuacji, gdy nastąpi inhalacja kurzu lub aerosoli zanieczyszczonych bakteriami *F. tularensis*, bądź też jako powikłanie innych postaci tularemii. Jest to jedna z rzadszych, ale najczęstszych postaci choroby. Objawy są mało swoiste: gorączka, bóle mięśniowe, suchy kaszel, dreszcze, zapalenie gardła, ból w klatce piersiowej. W rtg klatki piersiowej widoczny jest obraz obustronnego zapalenia płuc, któremu towarzyszyć może powiększenie przywnękowych węzłów chłonnych i wysięk w opłucnej.
- postać żołądkowo-jelitowa: rozwija się w wyniku spożycia zakażonej wody bądź żywności. Może przebiegać pod postacią łagodnej biegunki lub zażenia z owrzodzeniem jelit.
- postać oczno-węzłowa: ma miejsce w wyniku zatarcia oczu zanieczyszczonymi rękami. Może pojawić się owrzodzenie spojówek, guzki, a bakterie mogą migrować do okolicznych węzłów chłonnych dając odczyn węzłowy.

methods used include a direct detection by microscopy, histopathological examination, culture, biological tests, serological tests (microagglutination test, tube agglutination test, latex test, ELISA test, Western-blot test) and molecular methods (PCR, rep-PCR). Anti-*F. tularensis* IgM and IgG antibodies appear in the patient's blood serum approximately 2 weeks after the appearance of clinical symptoms (2,9).

In most cases, tularemia is curable with an antibiotic therapy. *F. tularensis* is sensitive to aminoglycosides, fluoroquinolones and tetracyclines (17). Antibiotics from these groups have been shown to be effective clinically, regardless of clinical manifestation of tularemia (15). In practice, aminoglycosides (gentamicin and streptomycin) still remain the gold standard for severe infections, and fluoroquinolones and doxycycline for mild infections (4,18). In Poland, tularemia cases are subject to mandatory reporting and registration, in accordance with the Act of December 5, 2008 on the prevention and combating of infectious diseases in humans (Journal of Laws of 2008, No. 234, item 1570), and to mandatory hospitalization of patients (18). Treatment is usually long, requiring a 10-21-day course. The patients do not require isolation because the disease does not spread from person to person. Most patients recover fully. Untreated tularemia is associated with case fatality rate of 5-15%, while in treated tularemia it is 1-3% (2,19). Factors that worsen the prognosis include kidney insufficiency, other serious comorbidities and delayed diagnosis. No further treatment is required after finishing the course of antibiotic therapy (9,19).

## MATERIAL AND METHODS

Reports from the County Sanitary and Epidemiological Station in Hajnówka from 2014-2022 were analyzed in search of the recorded tularemia cases. The local Sanitary and Epidemiological Station in Hajnówka summarizes the reports of the infectious disease cases in the population of Hajnówka County sent by medical entities. Consent was obtained from the Ethics Team of the Independent Public Health Care Center in Hajnówka to conduct a retrospective study using data from patients' medical records. The analysis included the documentation of patients from Hajnówka County hospitalized with a diagnosis of tularemia between October and November 2022 at the Independent Public Health Care Center in Hajnówka.

## RESULTS

### Epidemiological data

A total of 10 cases of tularemia occurred among the inhabitants of Hajnówka County in the years 2014-

- postać durowa: najrzadsza, ale śmiertelność w jej przebiegu sięga 50%. Wysokiej gorączce 38-40°C towarzyszą objawy grypopodobne, może dojść do zapalenia płuc z ropną wydzieliną i dusznością (2,4,9).

Do badań laboratoryjnych pobiera się aspiraty, bioptaty węzłów chłonnych, zeskrabiny ze zmian skórnych, próbki krwi, moczu, materiał z przewodu pokarmowego, wymazy z gardła i ran, płyn opłuczny, a także próbki zanieczyszczonej wody i żywności. Wśród metod diagnostycznych wykorzystuje się: preparaty mikroskopowe, preparaty histologiczne, hodowlę, próby biologiczne, badania serologiczne (odezyn mikroaglutynacji, aglutynacji probówkowej, odczyn lateksowy, odczyn ELISA, odczyn Western-blot), metody biologii molekularnej (PCR, rep-PCR). Przeciwciała anty-*F. tularensis* klasy IgM, IgG pojawiają się w surowicy krwi chorego po około 2 tygodniach od pojawiienia się objawów klinicznych (2,9). Tularemia w większości przypadków jest chorobą wyleczalną przy pomocy antybiotykoterapii. Bakteria *F. tularensis* wrażliwa jest na aminoglikozydy, fluorochinolony i tetracykliny (17). Wykazano, że antybiotyki z tych grup są skutecznymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi w leczeniu, niezależnie od objawów klinicznych (15). W praktyce aminoglikozydy (gentamycyna i streptomycyna) pozostają nadal złotym standardem w przypadku ciężkich zakażeń, a fluorochinolony i doxycykлина w przypadku zakażeń o łagodnym przebiegu (4,18). Zachorowania na tularemię podlegają obowiązkowi zgłoszenia i rejestracji, zgodnie z Ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. 2008 Nr 234, poz. 1570), oraz obowiązkowej hospitalizacji chorych (18). Leczenie jest zwykle długie, wymaga 10-21-dniowej kuracji. Chorzy nie wymagają izolacji, gdyż choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka. Większość pacjentów zostaje w pełni wyleczona. Nieleczona tularemia wiąże się ze śmiertelnością rzędu 5-15%, natomiast leczona 1-3% (2,19). Czynnikami pogarszającymi rokowanie są: uszkodzenie nerek, poważne choroby współistniejące oraz późne rozpoznanie choroby. Nie ma szczególnych zaleceń odnośnie do postępowania po zakończeniu leczenia (9,19).

## MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano raporty Powiatowej Inspekcji Sanitarnej w Hajnówce o zachorowaniach na tularemię w latach 2014-2022. Państwowa Powiatowa Inspekcja Sanitarna w Hajnówce dysponuje zgłoszeniami o zachorowaniach na choroby zakaźne osób mieszkających na terenie powiatu hajnowskiego przesłanymi przez podmioty lecznicze.

2022. Data on the number of cases in particular years and the place of residence of the patients presented in Table 1.

### CASE PRESENTATION

**Case 1.** A 55-year-old female with no history of chronic diseases was admitted to the Infectious Diseases Department of the Independent Public Health Care Center in Hajnówka in October 2022 with a suspicion of tularemia. The patient was stung by an unknown insect in the middle of her right thigh in August 2022. After a few days, a fever and a painful enlargement of the right inguinal lymph nodes with a local inflammation appeared. At the Surgical Clinic, the lymph nodes were incised and drained and the sample was sent for and a serological test for tularemia. Upon admission to the ward, individual, moderately painful, enlarged lymph nodes were palpable in the right inguinal area. The agglutination reaction with a suspension of *F. tularensis* bacilli was positive in a serum sample at a 1:200 titer. The diagnosis of the ulceroglandular form of tularemia was made. The treatment with parenteral doxycycline was initiated. The patient was discharged home on day 3 after the clinical improvement, with the recommendation to continue oral antibiotic therapy with doxycycline 100 mg twice daily orally for up to 14 days.

**Case 2.** A 74-year-old male with cardiologic comorbidities (arterial hypertension, chronic heart failure, status after implantation of an artificial cardiac pacemaker) and a history of a cholecystectomy, was admitted to the Department of the Laparoscopic and Classical Surgery of Independent Public Health Care Center in Hajnówka in September 2022, due to a painful

Uzyskano zgodę Zespołu ds. Etyki Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Hajnówce na przeprowadzenie badania retrospektywnego z wykorzystaniem danych z dokumentacji medycznej pacjentów. Przeanalizowano dokumentację pacjentów z powiatu hajnowskiego z rozpoznaniem tularemii hospitalizowanych w okresie październik – listopad 2022 roku w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej w Hajnówce.

### WYNIKI

#### Dane epidemiologiczne

Wśród mieszkańców powiatu hajnowskiego w latach 2014-2022 wystąpiło łącznie 10 przypadków tularemii. Dane dotyczące liczby przypadków w poszczególnych latach oraz miejsce zamieszkania osób chorych przedstawiono w Tabeli 1.

### OPISY PRZYPADKÓW

**Przypadek 1.** 55-letnia kobieta, bez wywiadu chorób przewlekłych, została przyjęta do Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Hajnówce w październiku 2022 roku z podejrzeniem tularemii. Pacjentka została ukłuta przez nieznanego owada w połowie prawego uda w sierpniu 2022 roku. Po kilku dniach pojawiła się gorączka oraz bolesne powiększenie węzłów pachwinowych po stronie prawej, z miejscowym odczynem zapalnym. W Poradni Chirurgicznej węzły chłonne zostały nacięte i zdrenowane, zlecone zostało badanie serologiczne w kierunku tularemii. Przy przyjęciu do oddziału w prawej okolicy pachwinowej macalne, powiększone, pojedyncze węzły chłonne,

Table 1. The incidence of tularemia in Hajnówka County in 2014-2022

Tabela 1. Zapadalność na tularemię na terenie powiatu hajnowskiego w latach 2014-2022

Year	Number of cases (incidence per 100,000 inhabitants)			
	Poland	Podlaskie Voivodeship	Hajnówka County	Narewka Commune
2014	11 (0.029)	2 (0.17)	1 (2.25)	1 (26.3)
2015	9 (0.023)	3 (0.25)	3 (6.67)	1 (26.3)
2016	18 (0.047)	5 (0.42)	2 (4.53)	0 (0.0)
2017	30 (0.078)	5 (0.42)	1 (2.29)	1 (27.0)
2018	16 (0.042)	4 (0.34)	1 (2.34)	0 (0.0)
2019	21 (0.055)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2020	5 (0.013)	2 (0.17)	0 (0.0)	0 (0.0)
2021	43 (0.110)	9 (0.77)	0 (0.0)	0 (0.0)
2022	35 (0.090)	6 (0.52)	3 (7.61)	3 (93.6)
Average per year	21 (0.057)	4 (0.34)	1.2 (2.85)	0.7 (19.2)

Source: Bulletins “Infectious diseases and poisonings in Poland” 2014-2022 (12), data from the PSSE register in Hajnówka and population data according to the Central Statistical Office

ulcer in the right groin accompanied by general symptoms: fever up to 40°C, tachycardia, general weakness and chills. The patient had been scratched at the right medial ankle by a hare in the forest a month earlier, and due to the itching he had been scratching the site later. Initially, he was treated as an outpatient with the oral clindamycin. Ultrasound examination revealed the presence of an enlarged lymph node with features of disintegration. The abscess was incised and drained and material was collected for bacteriological and serological examinations toward tularemia. The patient was hospitalized and treatment with amoxicillin with clavulanic acid at a dose of 1.2 g intravenously was initiated. Then the patient was discharged home in a good general condition with the diagnosis of lymphadenitis on the 4th day of hospital stay. The continued antibiotic therapy with amoxicillin with clavulanic acid at a dose of 875 mg + 125 mg orally twice daily for 7 days was recommended. After the discharge, a positive result of a serum agglutination test with *F. tularensis* bacilli at a titer of 1:200 was obtained. The patient was diagnosed with tularemia in the ulceroglandular form and referred to the Infectious Diseases Department for further treatment, which included antibiotic therapy with doxycycline at a dose of 100 mg twice daily orally. On the third day of hospitalization, the patient was discharged home with a recommendation to continue treatment for up to 14 days.

**Case 3.** A 66-year-old female with a history of hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia was admitted to the Infectious Diseases Department of the Independent Public Health Care Center in Hajnówka in November 2022 for the diagnosis of the enlargement of the left inguinal lymph nodes, which had persisted for about a month. She reported she had been bitten by an unknown insect in the lower part of the left leg with an itching and burning sensation in August 2022. Then, for 3 days, her general condition worsened, accompanied by a fever up to 40°C and flu-like symptoms: generalized musculoskeletal pain, chills, general malaise and weakness. She was then treated on an outpatient basis with amoxicillin with clavulanic acid without improvement and with increasing discomfort in the left groin. On the physical examination, there was a palpable, painful lymph node in the left inguinal area. An ultrasound examination of this lesion revealed an enlarged lymph node with features of disintegration. Blood was collected for serological tests. And the empirical treatment with doxycycline orally at a dose of 100 mg twice daily was initiated. *F. tularensis* agglutination test was positive with a titer 1:200. The diagnosis of tularemia in ulceroglandular form was established and the antibiotic therapy was continued. The patient was discharged home on the 8th day of hospitalization in

średnio bolesne. W badaniach serologicznych odczyn aglutynacji z zawiesiną pałeczek *F. tularensis* dodatni w mianie 1:200. Postawione zostało rozpoznanie tularemii, postać kliniczna wrzodziejąco-węzłowa. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię doxycykliną pozajelitowo. W stanie ogólnej poprawy pacjentka została w 3. dobie wypisana do domu z zaleceniem kontynuacji antybiotykoterapii doustnie doxycykliną w dawce 2 x 100 mg do 14 dni.

**Przypadek 2.** 74-letni mężczyzna, obciążony kardiologicznie – nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, w wywiadzie stan po wszczepieniu ro兹rusznika serca i cholecystektomii. We wrześniu 2022 roku został przyjęty do Oddziału Chirurgii Laparoskopowej i Klasycznej SP ZOZ w Hajnówce z powodu bolesnego wrzodu w prawej pachwinie z towarzyszącymi objawami ogólnymi: gorączką do 40°C, tachykardią, ogólnym osłabieniem, dreszczami. Chory przed miesiącem został podrapany w okolicy prawej kostki przyśrodkowej przez zajęca w lesie, z uwagi na odczuwany świad miejsce rozdrapywał. Początkowo był leczony ambulatoryjnie klindamycyną doustnie. Badanie usg wykazało obecność powiększonego węzła chłonnego z rozpadem. Ropień nacięto, pobrano materiał do badań bakteriologicznych i serologicznych w kierunku tularemii, a następnie zdrenowano. W szpitalu właczono leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym w dawce 1,2 g dożylnie. Pacjenta z rozpoznaniem zapalenia węzłów chłonnych w stanie ogólnym dobrym wypisano w 4. dobie hospitalizacji do domu z zaleceniem kontynuacji antybiotykoterapii doustnie: amoksycylina z kwasem klawulanowym w dawce 2x 875 mg + 125 mg przez 7 dni. W badaniach serologicznych uzyskano dodatni wynik testu aglutynacji z pałeczkami *F. tularensis* w mianie 1:200. Mężczyzna z rozpoznaniem tularemii, postać wrzodziejąco-węzłowa, został skierowany do Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego celem dalszego leczenia. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię doxycykliną w dawce 2 x 100 mg doustnie. W 3. dobie hospitalizacji pacjenta wypisano do domu z zaleceniem dalszego leczenia ambulatoryjnie do 14 dni.

**Przypadek 3.** 66-letnia kobieta obciążona nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą t. 2, dyslipidemią została przyjęta do Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego SP ZOZ w Hajnówce w listopadzie 2022 roku celem diagnostyki powiększonych węzłów chłonnych pachwinowych lewostronnych, od około miesiąca. W wywiadzie podawała ukąszenie przez nieznanego owada w sierpniu 2022 roku w dolnej części lewego podudzia z uczuciem świadu i pieczenia. Wówczas, przez 3 dni gorszemu samopoczuciu towarzyszyła gorączka do 40°C oraz objawy grypopodobne: uogólnione bóle mięśniowo-kostne, dreszcze, ogólnie rozbicie i osłabienie – leczona była wówczas ambulatoryjnie amo-

an improved condition with the recommendation to continue antibiotic treatment for up to 14 days.

Table 2 summarizes key information about patients treated for tularemia in 2022.

## DISCUSSION

Tularemia remains difficult to diagnose as non-specific clinical symptoms may easily be attributed to other, more common diseases. The cases described here and the data presented in Table 1 indicate the endemic occurrence of tularemia in the Hajnówka County, where the incidence was 7.69 per 100,000 inhabitants in 2022. In the same year, the overall incidence in Poland was less than 1 case per 1 million, while in Narewka Commune, where all the described patients came from – 93.6 cases per 100,000 inhabitants, which indicates a very high local exposure to *F. tularensis* infections. In one autumn period of 2022, tularemia was diagnosed in 3 unrelated persons with different places of residence within Narewka Commune of Hajnówka County. In all the cases, exposure to the pathogen and infection with *F. tularensis* occurred in August at the place of residence. These epidemiological data indicate that the Narewka Commune is an area of a local tularemia endemics. Data from the literature also indicate a long-term persistence of high incidence rates in the relatively limited endemic areas, with

ksycyliną z kwasem klawulanowym – bez poprawy. W międzyczasie pojawił się dyskomfort w lewej pachwinie. W badaniu przedmiotowym w lewej okolicy pachwinowej macalny węzeł chłonny z towarzyszącą bolesnością. W usg tej zmiany stwierdzono powiększony węzeł chłonny z rozpadem. Pobrany został materiał do badań immunologicznych. W leczeniu zastosowano empirycznie doxycyklinę doustnie w dawce 2 x 100 mg. Miano aglutynacji *F. tularensis* 1:200. Ustalonono rozpoznanie tuleremii, postać wrzodziejąco-węzlowa. Kontynuowano zleconą antybiotykoterapię. Pacjentkę w 8. dniu hospitalizacji wypisano do domu w stanie poprawy klinicznej z zaleceniem kontynuacji leczenia farmakologicznego do 14 dni.

W tabeli 2 zawarto podsumowanie kluczowych informacji o pacjentach leczonych z powodu tularemii w 2022 r.

## DYSKUSJA

Tularemia pozostaje chorobą trudną do rozpoznania. Nieswoiste objawy kliniczne z łatwością mogą zostać przypisane innym, częściej występującym schorzeniom. Opisane przypadki oraz dane zestawione w Tab. 1 wskazują na endemiczne występowanie tularemii w powiecie hajnowskim, w którym w 2022 r. zapadalność na 100 tys. mieszkańców wynosiła 7,7. W tym samym roku zapadalność w Polsce wynosiła niespełna 1

Table 2. Summary of data for patients diagnosed with tularemia in 2022.

Tabela 2. Podsumowanie danych pacjentów z rozpoznaniami tularemii w 2022 r.

	<b>Case 1</b>	<b>Case 2</b>	<b>Case 3</b>
Age	55 lat	74 lata	66 lat
Sex	female	male	female
Month of disease onset	August	August	August
Probable site of exposure	Narewka Commune	Narewka Commune	Narewka Commune
Clinical form	ulceroglandular	ulceroglandular	ulceroglandular
Time from exposure to hospitalization	2 months	1 month	3 months
Anamnesis	fever, pain in the right groin	painful ulcer in the right groin accompanied by itching	flu-like symptoms, itching and burning at the site of the bite
Physical examination	right inguinal lymphadenopathy	acute lymphadenitis with general symptoms	painful left inguinal lymphadenopathy
Method of confirming the etiology	serological test titer 1:200	serological test titer 1:200	serological test titer 1:200
Pharmacological treatment	doxycycline 2 x 100 mg / 14 days	clindamycin; amoxicillin with clavulanic acid 2 x 875 mg + 125 mg for 7 days; doxycycline 2 x 100 mg for 14 days	doxycycline 2 x 100 mg for 14 days
Surgical treatment	surgical incision and drainage	surgical incision and drainage	not performed

periodic fluctuations in the number of cases depending on the ecological factors, such as the numbers of hosts and vectors (13-15).

The seasonal distribution of cases was generally consistent with the seasonality of the tick activity and an outdoor human activity. Two of the three patients reported being bitten by a tick or small insect in the summer, and the third most likely had a contact with an infected forest hare. In each of the patients, the disease manifested itself as a local enlargement of the lymph nodes responsible for the drainage from the site of pathogen entry. Material for diagnostic tests towards *F. tularensis* infection was collected and a positive serological test result was obtained in each patient.

The clinical course of ulceroglandular tularemia was mild. The reports show that in all three patients the clinical improvement occurred before the administration of an effective antibiotic, in two patients after surgical drainage of the nodes – the disease was self-limiting. The rather mild clinical course of tularemia is consistent with epidemiological data indicating the presence of type B bacterial strains. The localized and self-limiting course is also consistent with case reports of ulceroglandular tularemia after tick bites from other countries, also from the area where *F. tularensis* type A occurs (6,16). In these cases, the disease was curable and did not leave any sequelae or deficits. Serological data from Georgia, where the presence of specific antibodies was found in approximately 5% of the healthy population of endemic areas, suggests a many-fold underestimation of the actual incidence of tularemia (14). Similar data are not available in Poland, but due to low awareness of the disease and its transmission routes, as well as low availability of specific diagnostics, the actual incidence is also likely to be significantly underestimated. In Poland, a few cases of tularemia are registered every year, most of them in the endemic areas.

In Turkey, a retrospective study assessed the clinical and laboratory results of 16 patients with tularemia from 2011 to 2021 – 62.5% of whom were women. It was shown that approximately 90% of cases of the disease occurred in rural areas, and possible risk factors included living in rural areas and engaging in agriculture. The source of infection was water, and the disease most often presented as a cervical lymphadenopathy. It was observed that the delayed diagnosis lead to the suppuration of lymph nodes; eventually, surgical drainage was performed in 31% of patients (17). The rate of use of beta-lactam antibiotics before the diagnosis of tularemia was 74%, and the average time to establish a correct diagnosis was over 31 days (17), which is similar to the cases of patients from the Hajnówka County described here. Taking tularemia into account is therefore necessary

przypadek na 1 mln osób, a w gminie Narewka, z której pochodzili wszyscy opisani chorzy – 93,6 przypadków na 100 tys. mieszkańców, co świadczy o bardzo dużym lokalnym narażeniu na zakażenia *F. tularensis*. W jednym okresie jesiennym 2022 roku zdiagnozowano tularemię u trzech niespokrewnionych osób w różnych miejscach zamieszkania w gminie Narewka powiatu hajnowskiego. We wszystkich przypadkach do ekspozycji na patogen i zakażenia *F. tularensis* doszło w sierpniu w miejscu zamieszkania. Dane epidemiologiczne wskazują, że gmina Narewka to obszar lokalnej endemii tularemii. Dane z piśmiennictwa również wskazują na wieloletnie utrzymywanie się wysokiej zapadalności na stosunkowo ograniczonych terenach endemicznych, z okresowymi wahaniem liczbą przypadków zależnymi od czynników ekologicznych, jak liczebność żywicieli i wektorów (13-15).

Sezonowy rozkład przypadków był zasadniczo zgodny z sezonowością aktywności kleszczy i aktywności człowieka na świeżym powietrzu. Dwie z trzech osób chorych podawały w wywiadzie ukąszenie przez kleszcza bądź małego owada w okresie letnim, trzecia osoba miała kontakt najprawdopodobniej z zakażonym zajęciem leśnym. U każdej z trzech osób choroba objawiała się lokalnym powiększeniem węzłów chłonnych, odpowiadających za spływ chlonki z miejsca wniknięcia patogenu. U każdego chorego pobrano materiał do badań diagnostycznych w kierunku *F. tularensis* i uzyskano dodatni wynik badania serologicznego.

Przebieg kliniczny tularemii w postaci wrzodziejąco-węzłowej był łagodny. Z opisów wynika, że u wszystkich 3 pacjentów poprawa kliniczna nastąpiła już przed podaniem skutecznego antybiotyku, u dwóch po chirurgicznym drenażu węzłów – choroba miała przebieg samoograniczący. Dość łagodny przebieg kliniczny tularemii jest zbieżny z danymi epidemiologicznymi wskazującymi na szczep bakterii typu B. Zlokalizowany i samoograniczący przebieg jest też zgodny z opisami przypadków tularemii wrzodziejająco-węzłowej po ukłuciu przez kleszcza pochodzącego z innych krajów, także z obszaru występowania *F. tularensis* typu A (6,16). Choroba w tych przypadkach była wyleczalna, nie pozostawiła następstw i deficytów. Dane serologiczne z Gruzji, gdzie obecność swoistych przeciwciał stwierdzono u około 5% zdrowej populacji terenów endemicznych, sugerują wielokrotne niedoszacowanie zapadalności na tularemię (14). W Polsce podobne dane nie są dostępne, jednak wobec małej świadomości występowania choroby i dróg jej transmisji oraz małej dostępności swoistej diagnostyki również prawdopodobne jest znaczne zaniechanie rzeczywistej zapadalności. W Polsce corocznie rejestruje się nieliczne przypadki tularemii, głównie w rejonach endemicznych.

in the differential diagnosis and empirical treatment in the endemic areas with an increased tick activity.

There is no vaccine or chemoprophylaxis against tularemia. After visiting endemic forest areas one should check the skin for the presence of ticks, and if flu-like symptoms accompanied by lymphadenopathy appear, to contact ones general practitioner.

## CONCLUSIONS

Tularemia is a difficult-to-diagnose disease that remains underdiagnosed in most of the endemic areas. We describe the endemic occurrence of cases of tularemia in the Hajnówka County, with a particularly high incidence in the Narewka Commune. Due to the relatively mild and non-specific course, the presence of additional, undiagnosed cases cannot be ruled out.

## REFERENCES

1. Sobolewska-Pilarczyk M, Pawłowska M, Halota W. [Ulceroglandular tularemia complicated by pneumonia--a case report] Przegl Epidemiol 2014;68:531-534
2. World Health Organization, WHO Guidelines on tularemia, 2007, Geneva, World HealthOrganization,9789241547376\_eng.pdf
3. Tokarska-Rodak M. Tularemia – infekcja wywoływana przez Francisella tularensis. Med Og Nauk Zdr. 2015; 21(1): 56–61
4. Kłapeć T, Cholewa A. Tularemia – wciąż groźna zoonoza. Med Og Nauk Zdr, 2011: 17(3), 155-160
5. Osiak B, Bartoszcze M, Gaweł J. Francisella tularensis – cechy zarazka, patogeneza, diagnostyka. Przegl Epidemiol 2006;60:601-608
6. Mejza F, Kruczak K, Śladek K. Tularemia: a case report and review / Tularemia - opis przypadku i omówienie choroby. Przegl Epidemiol 2021;75(2):184-191
7. Nelson CA, Winberg J, Bostic T D, Davis K M, Fleck-Derderian S. Systematic Review: Clinical Features, Antimicrobial Treatment, and Outcomes of Human Tularemia 1993-2023. Clin Infect Dis, Volume 78, Issue Supplement\_1, 2024:15–28
8. Rijks JM. Tulen AD. Notermans DW. Reubseat FAG. de Vries MC. Koene MGJ et al. Tularemia Transmission to Humans, the Netherlands, 2011-2021. Emerg Infect Dis., 2022;(4):883-885. doi: 10.3201/eid2804.211913.
9. Troha K, Urbancic NB, Korva M, Avšič-Županc T, Battelino S, Voze D. Vector-Borne Tularemia: A Re-Emerging Cause of Cervical Lymphadenopathy. Trop. Med. Infect. Dis. 2022, 7, 189. <http://doi.org/10.3390/tropicalmed7080189>
10. Formińska K, Zasada AA. Francisella tularensis – podstępny patogen. Post Mikrobiol. 2017; 56 (2), 187-195

W Turcji w badaniu retrospektynym oceniono wyniki kliniczne i laboratoryjne 16 pacjentów z tularemią w latach 2011–2021. 62,5% stanowiły kobiety. Wykazano iż do zachorowania w około 90% dochodziło na terenie wiejskim, a do możliwych czynników ryzyka zaliczono mieszkanie na obszarach wiejskich i zajmowanie się rolnictwem. Źródłem zakażenia była woda, a w przebiegu choroby najczęściej dochodziło do limfadenopatii szyjnej. Dowiedziono, iż opóźniona diagnostyka powoduje ropienie węzłów chłonnych, drenaż chirurgiczny wykonano u 31% chorych (17). Wskaźnik stosowania antybiotyków z grupy beta-laktamowych przed rozpoznaniem tularemii wynosił 74%, a średni czas do postawienia prawidłowej diagnozy wynosił ponad 31 dni (17), co przypomina opisane przypadki pacjentów z powiatu hajnowskiego. Uwzględnienie tularemii jest więc niezbędne w diagnostyce różnicowej i leczeniu empirycznym na terenach endemicznych ze zwiększoną aktywnością kleszczy.

Przeciwko tularemii nie ma szczepionki oraz chemioprofilaktyki. W przypadku wycieczek leśnych ważne jest po powrocie do domu obejrzenie skóry ciała pod kątem obecności kleszczy, w przypadku pojawienia się objawów grypopodobnych z towarzyszącymi odczynami węzlowymi zgłoszenie się do lekarza pierwszego kontaktu.

## WNIOSKI

Tularemia jest trudną do rozpoznania chorobą, która wciąż pozostaje niediagnozowana na większości obszarów endemicznych. Opisane przypadki zachorowań na tularemię mają charakter endemicznego występowania w powiecie hajnowskim, ze szczególnie wysoką zapadalnością w gminie Narewka. Ze względu na stosunkowo łagodny i niecharakterystyczny przebieg nie można wykluczyć obecności na badanym terenie dodatkowych, nie rozpoznanych przypadków.

11. Pancewicz S, Zajkowska J, Świerzbńska R, Kondrusik M, Grygorczuk SS, Hermanowska-Szpakowicz T. Czy kleszcze są wektorami tularemii u mieszkańców Północno-Wschodniej Polski? Med Pr 2004;55(2):189-192
12. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2014-2022; Bulletins of the National Institute of Public Health and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, Poland, 2015- 2023. Available at: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)
13. Guryčová D, Kocianová E, Výrosteková V, Řeháček J. Prevalence of ticks infected with Francisella tularensis in natural foci of tularemia in western Slovakia. Eur J Epid 1995;11:469-474

- 
- 14. Akhvlediani N, Burjanadze I, Baliashvili D, Tushishvili T, Broladze M, Navdarashvili A i wsp. Tularemia transmission to humans: a multifaceted surveillance approach. *Epid Infect* 2018;146:2139-2145
  - 15. Fisher M, McManus M, Hymes S. Ulceroglandular tularemia transmitted by tick bite. *IDCases* 30 (2022): e01632. <https://doi.org/10.3201/eid2804.211913>
  - 16. Seiwald S, Simeon A, Hofer E, Weiss G, Bellmann-Weiler R. Tularemia goes West: epidemiology of an emerging infection in Austria. *Microorganisms* 2020;8:1597
  - 17. Binay U D, Barkay O, Karakeçili F. Tularemia in the Differential Diagnosis of Lymphadenitis: A Retrospective Analysis of 16 Cases. *Cureus* 2023;15(5): e38920. doi:10.7759/cureus.38920, 2023
  - 18. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi. Dz. U. 2008 Nr 234, poz. 1570
  - 19. Niścigorska-Olsen J. Tularemia. W: *Interna Szczeklika* 2023. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna 2023. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.3.17>.

**Received:** 08.04.2024

**Accepted for publication:** 13.06.2024

Otrzymano: 08.04.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 13.06.2024 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Angelika Maksimiuk

SP Zakład Opieki Zdrowotnej im. lek. med.

W. Mantiuka w Hajnówce

ul. Dowgirda 9, 17-200 Hajnówka

e-mail: angelika.maksimiuk@gmail.com

Majid Keivanfar<sup>1,2</sup>, Rasool Kermani<sup>2,3</sup>, Mehrdad Hosseinpour<sup>4</sup>, Mohsen Reisi<sup>1,2</sup>,  
Bahar Poorkaramali<sup>2,3</sup>, Sam Mirfendereski<sup>5</sup>

## A RETROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAPLEURAL ALTEPLASE IN PEDIATRIC EMPYEMA

<sup>1</sup>Department of Pediatric Pulmonology, Pediatrics Department, Emam Hossein Children's Hospital,  
Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup>Child Growth and Development Research Center, Research Institute for Primordial Prevention  
of Non-communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>3</sup>Pediatrics Department, Emam Hossein Children's Hospital, Isfahan University of Medical Sciences,  
Isfahan, Iran

<sup>4</sup>Department of Pediatric Surgery, Emam Hossein Children's Hospital, Isfahan University of Medical Sciences,  
Isfahan, Iran

<sup>5</sup>Department of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Medical treatment of pediatric empyema consists of appropriate antibiotics, chest tube insertion, and intrapleural fibrinolytic drugs to facilitate pleural drainage. There is a lack of consensus about the drug of choice for fibrinolytic therapy, so this study was designed to evaluate the safety and efficacy of intrapleural alteplase in pediatric empyema.

**METHODS.** The medical records of all children with empyema treated with intrapleural alteplase at a university hospital between January 2016 and December 2020 were retrospectively reviewed. Efficacy outcomes were assessed by chest tube output before and after the first dose of alteplase, pleural fluid volume before and after therapy, a need for surgical intervention, and length of hospital stay. Safety was assessed by the frequency and severity of side effects.

**RESULTS.** 40 children aged 2 months to 9 years hospitalized with empyema received intrapleural alteplase. Thirty patients (75%) experienced full recovery after three doses of intrapleural alteplase. The median length of hospital stay was 16 days. Chest tube output increased significantly after the first dose of alteplase. Pleural fluid volume decreased significantly after treatment. The most common side effect was pain (30%). Two patients experienced severe complications: 1 had a pulmonary hemorrhage and the other experienced a bronchopleural fistula. These patients recovered fully spontaneously.

**CONCLUSION.** According to our results, the administration of intrapleural alteplase was safe and effective in facilitating pleural drainage in pediatric patients with empyema. However, further clinical trials will be needed to determine the optimal dose, frequency, and duration of intrapleural alteplase treatment.

**Keywords:** *pediatric pneumonia, empyema, pleural effusion, alteplase*

### INTRODUCTION

Pneumonia is one of the most important causes of morbidity in children in developed countries and also one of the most common causes of mortality and morbidity in children in developing countries (1). This disease is the leading cause of hospitalization of children, and its costs are higher than any other diagnosis (2, 3). Despite antibiotic therapy for pneumonia, 2 to 12 percent of children and 28 percent of hospitalized children with pneumonia develop complications

such as empyema and parapneumonic effusion (1, 4). Parapneumonic effusion is the accumulation of exudative fluid in the pleural space secondary to pneumonia (5). Over time, the bacteria infiltrate in the pleural fluid, resulting in a complicated parapneumonic effusion or empyema, which is defined as the presence of purulent fluid in the pleural cavity (4, 6). Clinical management of empyema is complex, and its duration is often prolonged (7). The most common signs and symptoms are persistent fever, lethargy, loss of appetite, cough, chest pain, and

shortness of breath (4). On the other hand, delayed treatment and inadequate drainage of pleural space can lead to progressive sepsis, shock, increased morbidity, and mortality (8). The goal of treatment is to reduce fever, facilitate pleural drainage, and ensure full lung expansion and return to normal function (9). Treatment of empyema in pediatric patients consists of appropriate antibiotics and drainage of the pleural space. In addition, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) or intrapleural fibrinolytic therapy are the other essential treatments for this disease (10, 11). Clinical trials have shown that VATS and fibrinolytic treatment are equally effective in treating pediatric empyema and have similar outcomes, such as length of hospital stay and treatment failure index (defined as persistent fever  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ , 4 d after intervention) (7, 9, 11, 12). However, the only difference between these two types of treatment is the higher cost of VATS (7, 9, 11). According to the recommendation of the American Pediatric Association, intrapleural fibrinolysis is preferred for the initial treatment of children with empyema, followed by VATS if the initial treatment fails (13). Fibrinolytic drugs used to treat empyema include urokinase, streptokinase, and alteplase. The use of streptokinase is limited due to its low efficacy and the development of allergic reactions (14). On the other hand, due to the possible problems of viral infection with urokinase, the use of alteplase as a fibrinolytic drug has been of interest to the researchers (15). Alteplase has beneficial properties as a fibrinolytic agent, including hybrid binding and fibrin affinity, short half-life and high fibrin specificity (the enzyme is active only in the presence of fibrin) (15). Therefore, its good efficacy and low side effects have made it popular as a fibrinolytic drug in the treatment of empyema (15, 16). No study has been performed to evaluate the efficacy of fibrinolytic therapy for pediatric empyema in Iran, so this study was conducted to evaluate the efficacy and safety of intrapleural alteplase administration in children hospitalized with the diagnosis of empyema in Imam Hossein Children's Hospital.

## MATERIALS AND METHODS

In this retrospective cross-sectional study conducted at Imam Hossein Children's Hospital of Isfahan University of Medical Sciences, the medical records of all children hospitalized between January 1, 2016, and December 31, 2020 were reviewed. Patients who had a diagnosis documented in the medical record of empyema secondary to pneumonia treated with intrapleural alteplase were included.

The diagnosis of empyema was based on a pus discharge from the pleural space, positive smear or

culture of the pleural fluid, or presence of loculation on pleural ultrasound. Patients with incomplete files or non-bacterial pulmonary effusions (due to malignancy or trauma) were excluded from the study. All patients received intrapleural alteplase via chest tube at a dose of 0.1 mg/kg/dose (maximum 4 mg) diluted in 10–20 ml normal saline every 24 hours for three days. Demographic and clinical data including age, sex, length of hospital stay, chest tube output before and after the first dose of alteplase, outcome (death, need for surgery or complete recovery), pleural fluid culture, and complications were used to evaluate differences between patients who responded to fibrinolytic therapy and those who did not respond.

Descriptive statistical methods such as mean, standard deviation, frequency, and frequency percentage were used to analyze the data. Also, Mann-Whitney tests (due to the abnormality of age variable data) and paired sample t-test were used to measure the relationship between the variables. Statistical analyses were conducted with SPSS v 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). P-value  $< 0.05$  was used as the significance threshold.

## RESULTS

In this study, the records of 40 patients with empyema were evaluated, of which 60% (24) were boys, and 40% (16) were girls. The mean duration of hospital stay in patients was 16.5 days, ranging from 3 days to 44 day's (Table 1).

The study results showed that 75% of children hospitalized with empyema experienced full recovery without any serious side effects after administering intrapleural alteplase with a dose of 0.1 ml/kg every 24 hours for three days.

Ten patients (25%) required surgery for pleural drainage after fibrinolytic therapy: 8 underwent open thoracotomy, and two underwent VATS. None of them had any problems during the surgery.

Sixteen children (40%) showed an adverse event after alteplase administration. The most common complication was pain ( $n = 12$ ; 30%). Two patients experienced bleeding: 1 had a pulmonary hemorrhage, and 1 had small bleeding at the chest tube insertion site. These patients recovered fully spontaneously. A 1-year-old female patient experienced a bronchopleural fistula that was resolved spontaneously after one week.

## DISCUSSION

Due to the high efficacy and low side effects of alteplase in treating pediatric empyema, most guidelines recommend alteplase as an option for the treatment of complicated pediatric empyema.

Table 1. Distribution of patient characteristics

Variable	Component	Value	p-value
Gender (person)	boys	24	-
	girls	16	
Pleural cultures (positive)	boys	7	-
	girls	2	
Microorganisms cultured	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	-
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	
	<i>Acinetobacter</i>	1	
	<i>Pseudomonas</i>	1	
Age, mean (SD)	boys	3.60 (2.66)	0.76
	girls	3.47 (2.81)	
pleural fluid volume (ml) mean (SD)	before	303.4 (160.59)	0.0001
	after	53.72 (30.74)	
the chest tube output (ml/hr) mean (SD)	before	12.7 (4.5)	0.01
	after the first dose	28.5 (8.6)	
Fever (C) before alteplase mean(SD)		38.1 (0.7)	
Hospital stay in days, (range)		16.5 (3-44)	

SD – standard deviation

In our study, 75% of children hospitalized with empyema experienced full recovery without any serious side effects after administering intrapleural alteplase. This result is similar to other studies. In the study of Alemán et al., the success rate was 85% (17), in the Ben-or et al. study, it was 78% (14), and in the study of Thommi et al. 85% (15).

Pediatric dosing regimens of intrapleural alteplase are varied in the literature. These regimens administer 2 to 5 mg/dose alteplase diluted in 20 to 250 mL of normal saline given every 8 to 24 hours. The current study protocol is similar to Islam et al. and Wells et al.'s study (13, 18).

In literature, the most common outcomes used to evaluate alteplase efficacy were the length of hospital stay, chest tube output, pleural fluid volume in ultrasound study, and need for surgical intervention. In the current study, the median length of patients' hospital stay was 16.5 days which is comparable with the results of other studies (17, 19, 20). The chest tube output increased significantly after administering the first dose of alteplase ( $p<0.01$ ). Other studies have noted significant chest tube output after alteplase administration.

In this study, pain due to chest tube insertion was the most common adverse event. According to our results, administration of intrapleural alteplase was safe and no allergic reactions were reported. Except for one case of pulmonary hemorrhage and one bronchopulmonary fistula spontaneously recovered, no serious complications were reported. A systematic review showed that the use of an intrapleural

fibrinolytic drug in children was safe in seven studies, and none of the pediatric studies reported serious side effects (21).

In two other studies, Thommi et al. (8), and Ben-Or S et al. (14), only 2 (6.25%) patients had a pulmonary hemorrhage. But, in the study of Alemán et al., a significant number of patients treated with alteplase experienced pulmonary hemorrhage, and fibrinolytic therapy was stopped.

In our study, ten patients (25%) required surgery for pleural drainage after fibrinolytic therapy: 8 underwent open thoracotomy, and 2 underwent VATS. In the study of Peter et al., after fibrinolysis three patients required surgery, none of whom had any problems during the surgery (7). In another study by Taylor et al., 25% of patients (18/72) required surgery for pleural drainage: 12 underwent VATS, and 6 underwent open thoracotomy (23).

According to our results, pleural fluid volume decreases significantly after three doses of alteplase. In 75% of patients, residual pleural fluid volume was less than 10 ml. According to the study of Thommi et al., residual pleural fluid is as common as postoperative changes, but they resolve within six to eight weeks and should not be considered as alteplase insufficiency (8).

A study by Alemán et al. showed that the volume of pleural fluid emptied by alteplase was significantly higher than the volume of pleural fluid emptied by urokinase (17). Also, a study by Hanson et al. showed that patients treated with intrapleural alteplase significantly reduced pleural fluid volume more than normal saline (18). Baram et al. in their study

showed that intrapleural thrombolytics in complicated pediatric thoracic empyema leads to brilliant outcome and should be encouraged, particularly in countries with inadequate resources (24).

## CONCLUSION

In this study, we found that intrapleural fibrinolytic therapy was effective and safe in children with empyema. However, further clinical trials will be needed to determine the optimal dose, frequency, and duration of intrapleural alteplase treatment.

## Conflict of Interest

None.

## Source of Funding

This study was supported financially by the Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

## REFERENCES

1. William J Barson M. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology 2020 [updated Apr, 14, 2020]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology?search=Pneumonia%20in%20children:%20Epidemiology,%20pathogenesis,%20and%20etiology&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology?search=Pneumonia%20in%20children:%20Epidemiology,%20pathogenesis,%20and%20etiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ. 2004;82:895-903
3. Lichenstein R, Suggs AH, Campbell J. Pediatric pneumonia. Emerg Med Clin North Am. 2003;21(2):437-51.
4. Ibrahim A Janahi M, Khouloud Fakhoury M. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children 2020 [updated Jan, 08, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-evaluation-of-parapneumonic-effusion-and-empyema-in-children#H2>
5. Generali JA, Cada DJ. Alteplase: pleural effusion (parapneumonic) and empyema in children. Hosp Pharm. 2013;48(11):912-21
6. Livingston MH, Mahant S, Ratjen F, Connolly BL, Thorpe K, Mamdani M, et al. Intrapleural Dornase and Tissue Plasminogen Activator in pediatric empyema (DTPA): a study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017;18(1):1-11
7. Peter SDS, Tsao K, Harrison C, Jackson MA, Spilde TL, Keckler SJ, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. J Pediatr Surg. 2009;44(1):106-11
8. Thommi G, Shehan J, Robison K, Christensen M, Backemeyer L, McLeay M. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. Respir Med. 2012;106(5):716-23
9. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, van Doorn C, Cairns J, Stanojevic S, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(2):221-7
10. Dorman RM, Vali K, Rothstein DH. Trends in treatment of infectious parapneumonic effusions in US children's hospitals, 2004–2014. J Pediatr Surg. 2016;51(6):885-90
11. Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, Guillén G, Cano I, López M, et al. Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. Pediatrics. 2014;134(5):e1301-e7
12. Cobanoglu U, Sayir F, Bilici S, Melek M. Comparison of the methods of fibrinolysis by tube thoracostomy and thoracoscopic decortication in children with stage II and III empyema: a prospective randomized study. Pediatr Rep. 2011;3(4)
13. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. J Pediatr Surg. 2012;47(11):2101-10
14. Ben-Or S, Feins RH, Veeramachaneni NK, Haithcock BE. Effectiveness and risks associated with intrapleural alteplase by means of tube thoracostomy. The Annals of thoracic surgery. 2011;91(3):860-4
15. Thommi G, Nair CK, Aronow WS, Shehan C, Meyers P, McLeay M. Efficacy and safety of intrapleural instillation of alteplase in the management of complicated pleural effusion or empyema. Am J Ther. 2007;14(4):341-5
16. Thommi G, Shehan C, Bell A, Coughlin N, McLeay M. Intrapleural instillation of TPA in the management of complicated pleural effusions. Chest. 2000;118(4):164S-S
17. Alemán C, Porcel JM, Alegre J, Ruiz E, Bielsa S, Andreu J, et al. Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated parapneumonic pleural effusions and empyemas: a prospective randomized study. Lung. 2015;193(6):993-1000

18. Hanson SJ, Havens PL, Simpson PM, Nugent ML, Wells RG. Intrapleural alteplase decreases parapneumonic effusion volume in children more than saline irrigation. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(12):1328-35
19. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med.* 2005;352(9):865-74
20. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med.* 2011;365(6):518-26
21. Ahmed AH, Yacoub TE. Intrapleural therapy in management of complicated parapneumonic effusions and empyema. *Clin Pharmacol.* 2010;2:213
22. Hendaus MA, Abushahin A. Intrapleural hemorrhage due to alteplase use in a 6-year-old boy with pleural effusion. *Int J Gen Med.* 2013;6:233
23. Taylor JL, Liu M, Hoff DS. Retrospective Analysis of Large-Dose Intrapleural Alteplase for Complicated Pediatric Parapneumonic Effusion and Empyema. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015 Mar-Apr; 20(2): 128-137
24. Baram A, Yaldo F. Pediatric Thoracic Empyema—Outcomes of Intrapleural Thrombolytics: Ten Years of Experience. *Glob Pediatr Health.* 2020;7:2333794X20928200

**Received:** 19.09.2023

**Accepted for publication:** 06.05.2024

**Address for correspondence:**

Mohsen Reisi

Department of Pediatric Pulmonology,

Pediatrics Department

Emam Hossein Children's Hospital

Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

email: mohsenreisi72@yahoo.com

&

Sam Mirfendereski

Department of Radiology, Isfahan University of

Medical Sciences, Isfahan, Iran

email: doctorsam1396@gmail.com

Aleksander Robert Stawowski<sup>1,7</sup>, Sylwester Szymon Stawowski<sup>2</sup>, Anna Moniuszko-Malinowska<sup>3,7</sup>, Katarzyna Guziejko<sup>4,7</sup>, Katarzyna Krystyna Snarska<sup>5</sup>, Joanna Konopińska<sup>1</sup>, Monika Groth<sup>3</sup>, Monika Chorąży<sup>6,7</sup>

## DIFFICULTIES IN OPHTHALMIC SYMPTOM INTERPRETATION IN A PATIENT WITH COVID-19

### TRUDNOŚCI W INTERPRETACJI OBJAWÓW OKULISTYCZNYCH U PACJENTA Z COVID-19

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, Poland

Klinika Okulistyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Medical University of Białystok, Poland

Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University of Białystok

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

<sup>4</sup>II Department of Lung Diseases and Tuberculosis, Medical University of Białystok, Poland

II Klinika Chorób Płuc, Raka Płuca i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

<sup>5</sup>Department of Clinical Medicine, Medical University of Białystok, Poland

Zakład Medycyny Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

<sup>6</sup>Department of Neurology, Medical University of Białystok, Poland

Oddział Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

<sup>7</sup>Temporary Hospital No.2, University Hospital, Białystok, Poland

Szpital Tymczasowy nr 2 Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

### ABSTRACT

In this article, we describe the case of a 70-year-old man whose diagnosis of a brain meningioma was hindered by a SARS-CoV-2 infection. The patient, who had been vaccinated twice with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, was admitted to Temporary Hospital No. 2, University Hospital (Białystok, Poland) with a positive PCR test result for SARS-CoV-2. The patient's general condition was good, but he reported a significant reduction in visual acuity in his left eye and headaches. A series of ophthalmological examinations were conducted, but they did not clarify the cause of the significant decrease in visual acuity. During hospitalization, an abnormal light reaction of the left pupil was observed, which led to the expansion of diagnostics to include imaging studies (CT and MRI). Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed extensive isointense areas in the anterior cranial fossa, suggesting the presence of a meningioma. The final diagnosis and clarification of the cause of the visual impairment in the left eye resulted in the patient being transferred to the neurosurgery department for surgical treatment. COVID-19 diagnosis may mask the correct interpretation of other disease symptoms. Accidentally detected asymptomatic SARS-CoV-2 infection accelerated proper ophthalmic and neurology diagnosis.

**Keywords:** COVID-19, meningioma, decreased visual acuity, COVID-19 vaccination, headache

### STRESZCZENIE

W niniejszym artykule opisujemy przypadek 70-letniego mężczyzny, u którego zdiagnozowanie oponiaka mózgu było utrudnione przez zakażenie SARS-CoV-2. Pacjent, zaszczepiony przeciwko COVID-19 dwukrotnie preparatem AstraZeneca, został przyjęty do Szpitala Tymczasowego nr 2, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymostku, z pozytywnym wynikiem testu PCR na obecność wirusa SARS-CoV-2. Stan ogólny pacjenta był dobry, ale zgłaszał znaczną redukcję ostrości widzenia w lewym oku oraz bóle głowy. Wykonano szereg badań okulistycznych, które nie wyjaśnili przyczyny tak znacznego obniżenia ostrości widzenia. W trakcie

hospitalizacji zaobserwowano nieprawidłową reakcję źrenicy na światło oka lewego, co spowodowało poszerzenie diagnostyki o badania obrazowe (TK i MRI). Tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny ujawniły rozległe izointensywne obszary w przednim dole czaszki, sugerujące obecność oponiaka. Postawianie ostatecznej diagnozy i wyjaśnienie przyczyny pogorszenia widzenia okiem lewym skutkowało przeniesieniem na oddział neurochirurgii w celu przeprowadzenia leczenia operacyjnego. Przypadkowo wykryta bezobjawowa infekcja SARS-CoV-2 przyspieszyła diagnostykę okulistyczno-neurologiczną, jednakże diagnoza COVID-19 może maskować prawidłową interpretację innych objawów choroby.

**Słowa kluczowe:** COVID-19, oponiak, obniżona ostrość wzroku, szczepienie przeciw COVID-19, ból głowy

## INTRODUCTION

In December 2019 in Wuhan, China, the first case of a respiratory tract infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) was identified. Initially, in China, 12 of 38 patients presented with typical flu-like symptoms associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and conjunctivitis with conjunctival hyperaemia, swelling, and lacrimation (1). Most patients had severe systemic symptoms and pneumonia. Thereafter, other ophthalmic symptoms were observed in cases of COVID-19, including during convalescence. Ophthalmic symptoms associated with COVID-19 include sudden vision loss, decreased visual acuity (VA) due to blockage of the central retinal artery, optic neuritis, endophthalmitis, and maculopathy (1-3). Furthermore, blood clots in the central retinal vein as well as vascular anomalies leading to impaired retinal perfusion were observed (4-6). Neurological deficits and palsies associated with cranial nerves II, III, and IV were observed, resulting in decreased VA, double vision, squinting, and drooping of the upper eyelid (1-3).

To the best of our knowledge, there are not many reported cases of coexisting meningioma and COVID-19 infection. COVID-19 has been rare among patients hospitalized for neurosurgical reasons (7). This case is worth noting because the coexistence of COVID-19 can increase the severity of illness in patients with meningiomas, despite them being relatively benign and slow-growing tumors.

Due to its impact on various systems and organs of the human body, COVID-19 has been recognized as a disease requiring an interdisciplinary approach. Currently, most patients present with a mild or moderate course of the disease, however, it should be noted that some patients still experience a severe course, that may even result in death.

## CASE PRESENTATION

70-year-old man was admitted to Temporary Hospital No. 2, University Hospital (Białystok, Poland) with a positive polymerase chain reaction test result for SARS-CoV-2, due to unexplained headaches accompanied by visual disturbances.

## WSTĘP

W grudniu 2019 roku w Wuhan, Chiny, zidentyfikowano pierwszy przypadek infekcji układu oddechowego wywołanej przez koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego typu 2 (SARS-CoV-2). Początkowo w Chinach, u 12 z 38 pacjentów z typowymi objawami grypopodobnymi związanymi z chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19) stwierdzono zapalenie spojówek z przekrwieniem spojówek, obrzękiem i łzawieniem (1). Większość pacjentów miała ciężkie objawy ogólnoustrojowe i zapalenie płuc. Następnie zaobserwowano inne objawy okulistyczne w przypadkach COVID-19, również w okresie rekonywalescencji. Objawy okulistyczne związane z COVID-19 obejmują nagłą utratę wzroku, obniżoną ostrość wzroku (VA) spowodowaną zablokowaniem centralnej tętnicy siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz makulopatię (1-3). Ponadto, zaobserwowano zakrzepy w żyle centralnej siatkówki oraz anomalie naczyniowe prowadzące do upośledzenia perfuzji siatkówki (4-6). Obserwowano także deficyty neurologiczne i porażenia związane z nerwami czaszkowymi II, III i IV, co skutkowało obniżoną ostrością wzroku, podwójnym widzeniem, zezem i opadaniem górnej powieki (1-3).

Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą, niewiele jest zgłoszonych przypadków współistnienia oponiaka i infekcji COVID-19. COVID-19 występował rzadko wśród pacjentów hospitalizowanych z powodów neurochirurgicznych (7). Przedstawiany przypadek zasługuje na odnotowanie, ponieważ współistnienie COVID-19 może wywołać ciężki przebieg choroby u pacjentów z oponiakami, mimo że są to stosunkowo łagodne i wolno rosnące guzy.

Ze względu na wpływ na różne układy i narządy ludzkiego ciała, COVID-19 został uznany za chorobę wymagającą podejścia interdyscyplinarnego. Obecnie, u większości pacjentów choroba ma łagodny lub umiarkowany przebieg, jednakże niektórzy pacjenci nadal doświadczają ciężkiego przebiegu, który może prowadzić do śmierci.

He was in good general condition but presented with significantly reduced left-eye (VA = 0.005, Snellen notification), while VA of right eye was 1.0. The intraocular pressure was 13 and 15 mmHg in the left and right eye respectively. The patient reported having received the AstraZeneca COVID-19 vaccine (second dose received 1 month before admission). VA deterioration and generalised headaches had been present for several weeks.

We suspected that the visual deterioration was vascular in origin, i.e. an embolism of the central retinal artery. However an ophthalmological examination obtained from the patient revealed no disorders in the anterior segments or fundus of both eyes. Both eyes had clear cornea, anterior chambers without signs of inflammation, clear lens. The optic nerve disc was pink pale and flat without signs of edema. The following examinations were conducted: B-type ultrasound scanning (E-Z Scan™ 5500+ Series Ophthalmic Ultrasound Scanner, Sonomed Inc.) of the left eye (normal), and craniofacial computed tomography (CT) scan (Aquilion ONE Genesis Edition, Canon Medical Systems) (normal). During his hospitalisation, optical coherence tomography (OCT; Spectralis OCT S2610; CB, Heidelberg Engineering GmbH) (Figures 1–6) was performed for a detailed assessment of the structure of the retina. OCT angiography showed normal blood flow in superficial and deep capillary retinal plexuses and in choriocapillaris layer. A three-dimensional scan

## OPIS PRZYPADKU

70-letni mężczyzna został przyjęty do Szpitala Tymczasowego nr 2, Szpitala Uniwersyteckiego w Białymostku z pozytywnym wynikiem testu PCR na SARS-CoV-2, z powodu niewyjaśnionych bólu głowy towarzyszących zaburzeniom widzenia.

Pacjent był w dobrym stanie ogólnym, ale wykazywał znaczące pogorszenie ostrości wzroku w lewym oku (VA = 0,005 wg skali Snellena), podczas gdy ostrość wzroku w prawym oku wynosiła 1,0. Ciśnienie wewnętrzgałkowe wynosiło odpowiednio 13 i 15 mmHg w lewym i prawym oku. Pacjent zgłosił, że otrzymał szczepionkę AstraZeneca przeciw COVID-19 (druga dawka została podana miesiąc przed przyjęciem). Pogorszenie ostrości wzroku i ogólne bóle głowy były obecne od kilku tygodni.

Podejrzaeliśmy, że pogorszenie widzenia miało pochodzenie naczyniowe, tj. zator w centralnej tętnicy siatkówki. Jednakże badanie okulistyczne przeprowadzone u pacjenta nie wykazało zaburzeń w przednich odcinkach ani na dnie obu oczu. Rogówki były przezroczyste, komory przednie bez oznak zapalenia oraz przeziernie soczewki. Tarcze nerwów wzrokowych były blado-różowe, płaskie, bez oznak obrzęku. Przeprowadzono następujące badania: ultrasonografię typu B (E-Z Scan™ 5500+ Series Ophthalmic Ultrasound Scanner, Sonomed Inc.) lewego oka (wynik prawidłowy) oraz tomografię komputerową (TK) twarzoczasz-

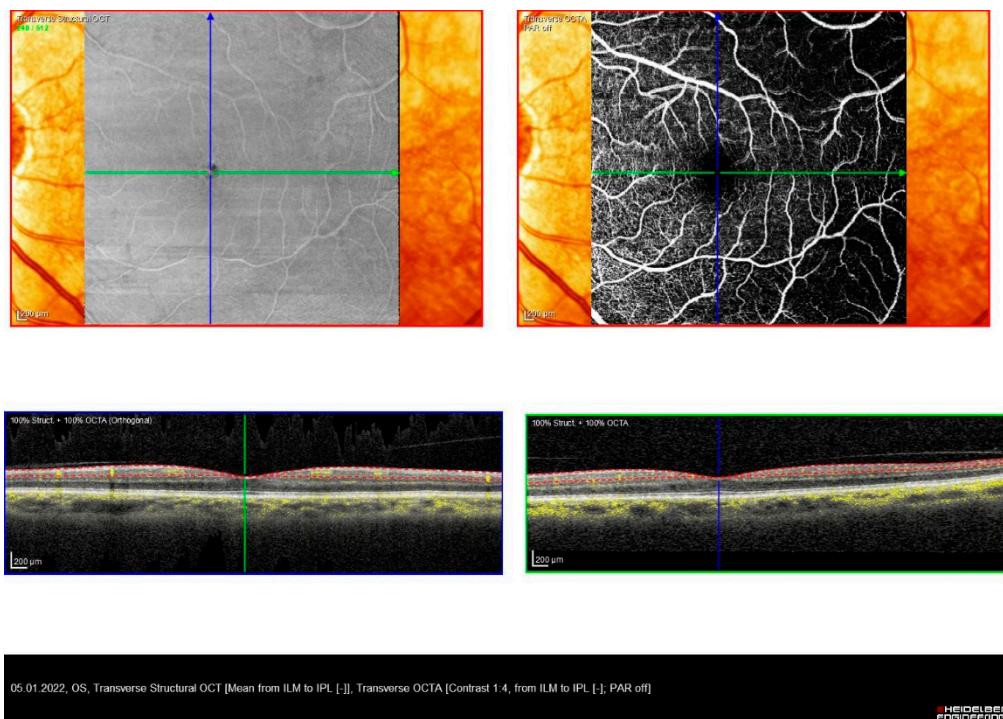


Figure 1. Left-eye angio-OCT imaging revealed normal vessels in the superficial plexus, indicating no pathological changes  
Rycina 1. Obraz angio-OCT lewego oka wykazał prawidłowe naczynia w splocie powierzchownym, co wskazuje na brak zmian patologicznych

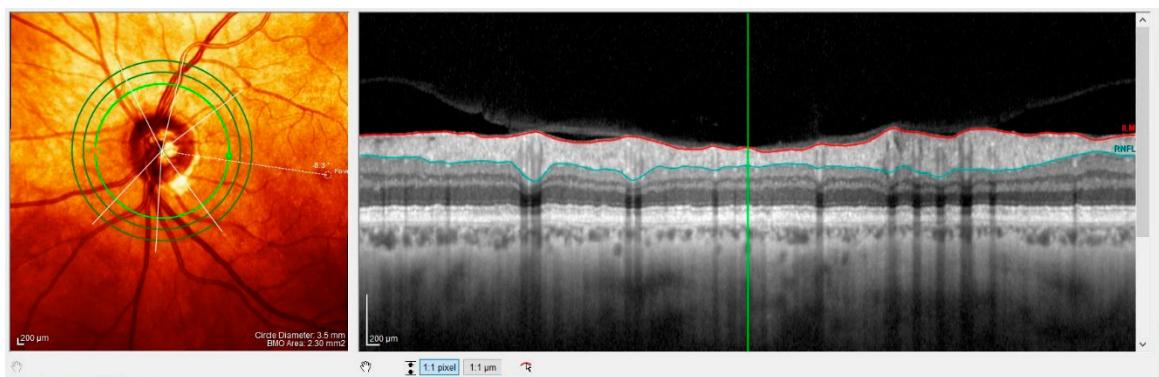


Figure 2. Posterior vitreous detachment in the left eye is consistent with patient age  
Rycina 2. Tylne odłączenie ciała szklistego w lewym oku jest zgodne z wiekiem pacjenta

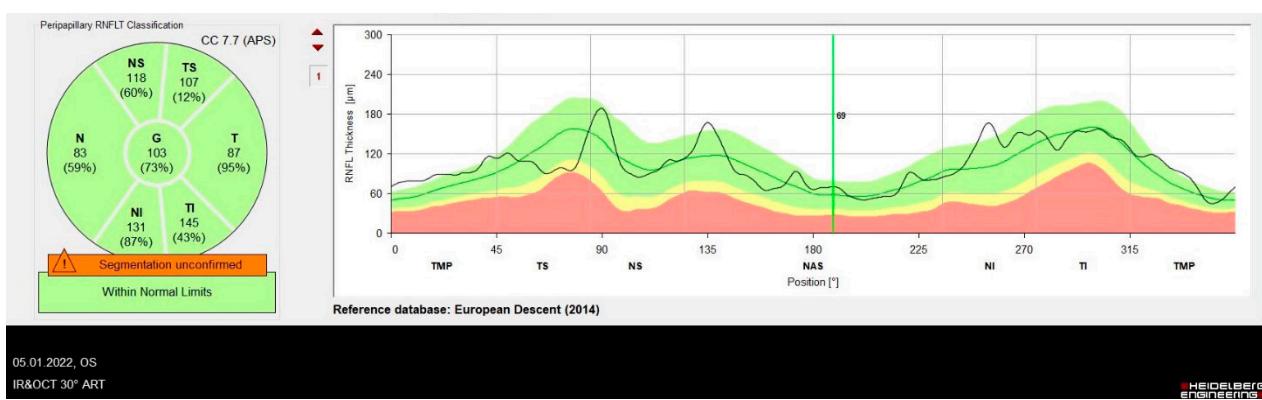


Figure 3. Left-eye nerve fibres in the upper and lower quadrants showed normal thickness  
Rycina 3. Włókna nerwowe lewego oka w górnym i dolnym kwadrancie wykazały prawidłową grubość

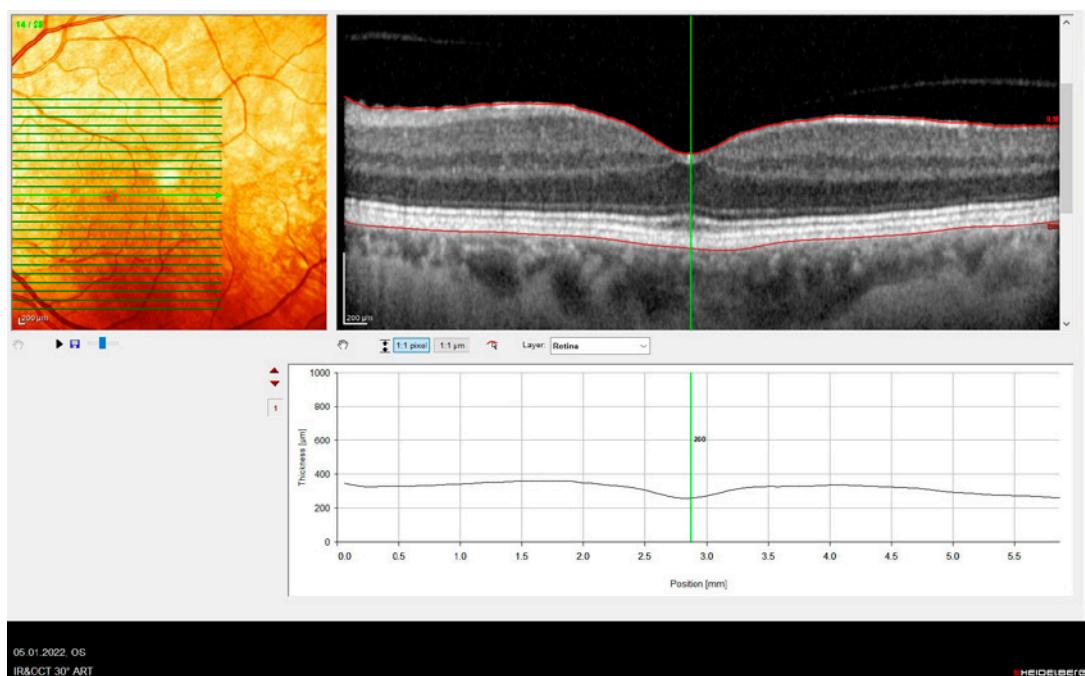


Figure 4. OCT scans shows normal macular morphology and posterior vitreous detachment  
Rycina 4. Skan OCT pokazuje prawidłową morfologię plamki oraz odłączenie tylnej części ciała szklistego

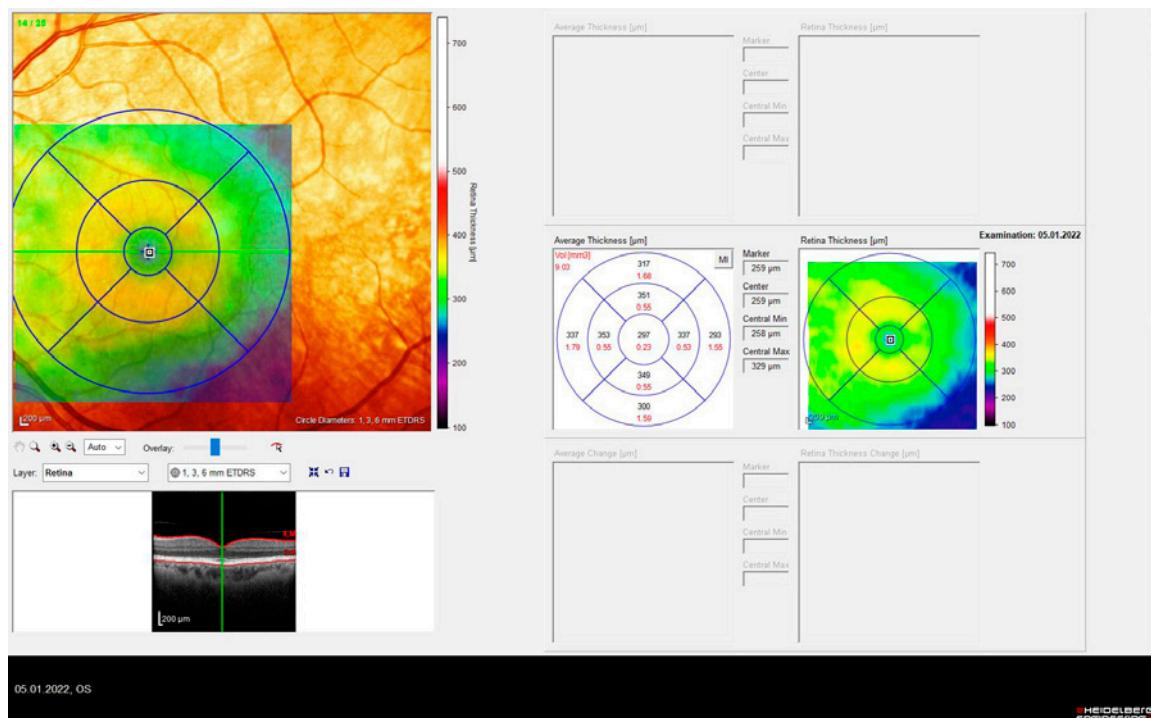


Figure 5. OCT scan of the left eye demonstrates normal central retinal thickness  
Rycina 5. Skan OCT lewego oka wykazuje prawidłową grubość centralnej siatkówki

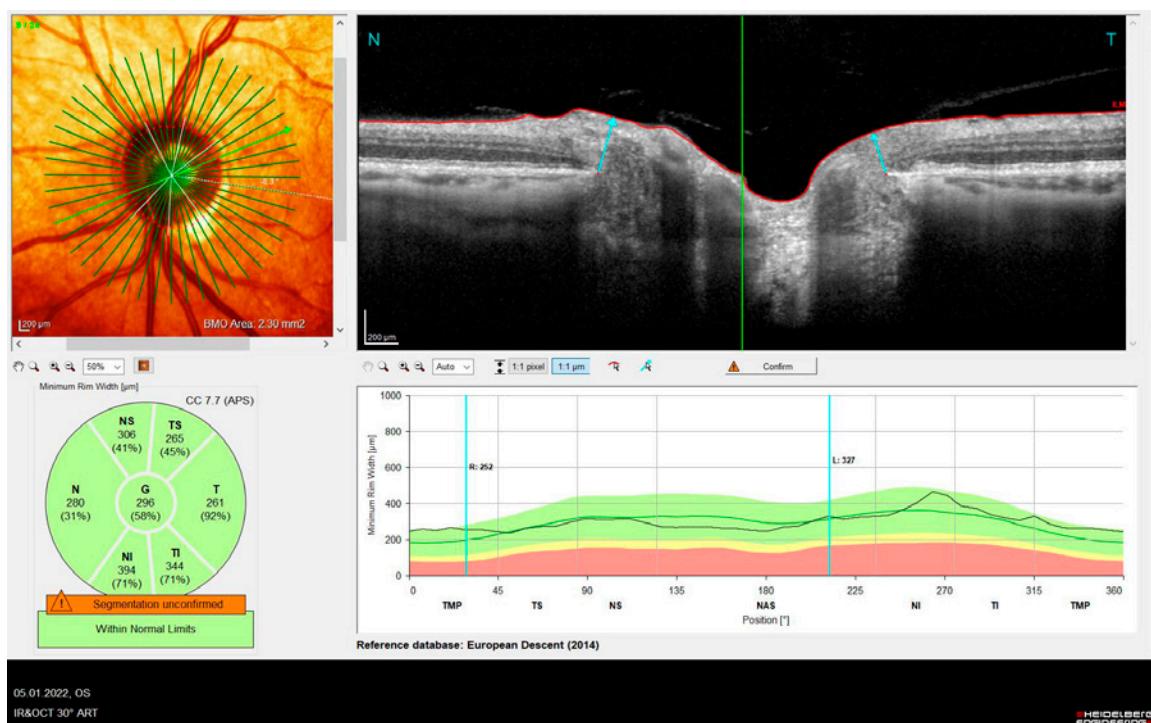


Figure 6. Left-eye optic disc report revealed normal values  
Rycina 6. Raport z badania tarczy nerwu wzrokowego lewego oka wykazał prawidłową morfologię

of the optic nerve disc was also performed, and the thickness of the nerve fibre layer was examined. All test and examination results were normal. Physical examination revealed an abnormal light reaction of the pupil of the left eye: efferent pupillary defect.

ki (Aquilion ONE Genesis Edition, Canon Medical Systems) (wynik prawidłowy). Podczas hospitalizacji wykonano optyczną koherentną tomografię (OCT; Spectralis OCT S2610; CB, Heidelberg Engineering GmbH) (Ryc.1–6) w celu szczegółowej oceny struktur

Subsequent CT with contrast and magnetic resonance imaging scans revealed extensive isointense regions in the anterior fossa of the skull, consistent with a meningioma (Figure 7). The patient was transferred to the neurosurgery department in order to receive surgical treatment.

## DISCUSSION

Herein, a patient presented with unilateral VA deterioration and COVID-19, making the correct diagnosis of intracranial meningioma challenging.

ry siatkówki. Angiografia OCT wykazała prawidłowy przepływ krwi w powierzchownych i głębokich spłotach kapilarnych siatkówki oraz w warstwie naczyniówkowej. Przeprowadzono także trójwymiarowe skanowanie tarczy nerwu wzrokowego oraz zbadano grubość warstwy włókien nerwowych. Wszystkie wyniki testów i badań były prawidłowe. Badanie fizyczne ujawniło nieprawidłową reakcję żrenicy lewego oka na światło: defekt eferentny żrenicy.

Kolejne skany TK z kontrastem i rezonansu magnetycznego wykazały rozległe obszary izointensywne w przednim dole czaszki, odpowiadające obecności

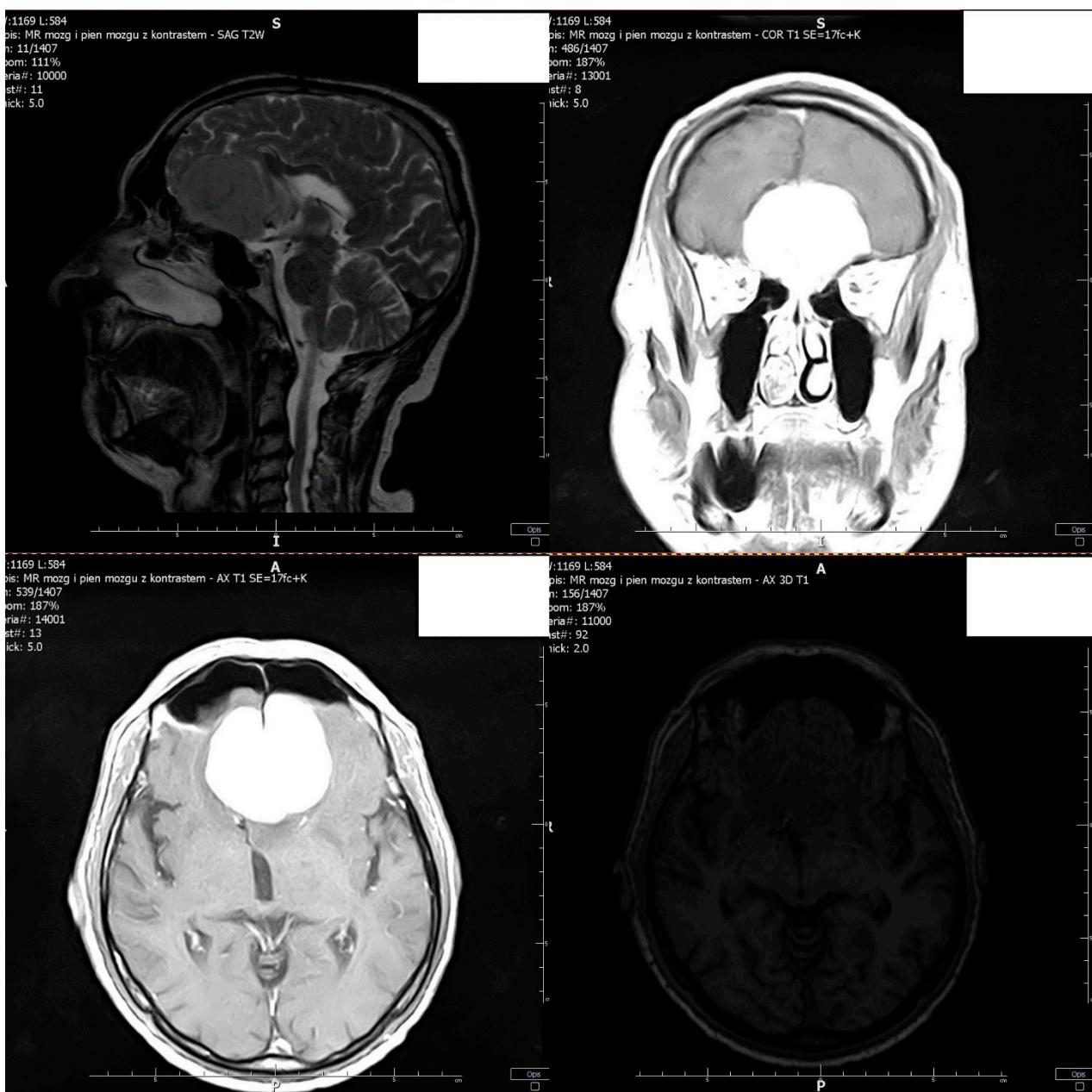


Figure 7. Magnetic resonance imaging of the brain and brainstem with contrast shows a tumour of the anterior cranial fossa with characteristics typical of a meningioma

Rycina 7. Obrazowanie rezonansu magnetycznego mózgu i pnia mózgu z kontrastem pokazuje guz przedniego dołu czaszki o cechach typowych dla oponiaka

We initially assumed that the reason for unilateral VA deterioration was closure of the left central retinal artery due to COVID-19.

However, the abnormal pupillary reaction of the left eye prompted further imaging studies, which revealed a tumour in the anterior fossa of the skull. His clinical presentation, laboratory tests, and physical examination resulted from meningioma in the sella turcica tubercle, which may have compressed the connection of the optic nerve with the junction, resulting in an ipsilateral central scotoma, alongside a contralateral defect in the superior temporal quadrant (i.e., connection scotoma) due to the damage to the anterior Willebrand's knee.

The tumor revealed in the computed tomography and magnetic resonance imaging scans, despite its large size, did not cause binocular vision disturbances or changes in the fundus of the eye. This was likely related to the patient's age. In older individuals, unlike in children, even a large additional volume in the form of a brain tumor may not cause an increase in intracranial pressure or changes in the appearance of the fundus, such as optic disc edema (7).

Olfactory groove meningiomas may cause anosmia, which can also be associated with COVID-19, with simultaneous compression of the optic nerve and reduced VA. Patients with COVID-19 and brain tumours, including meningiomas, are at higher risk of poor prognoses and death (7,8). Interdisciplinary collaboration in the management of this case enabled correct and timely diagnosis, as well as a referral for neurosurgery. The patient underwent resection of the meningioma and is currently recovering from the surgery.

Hence diagnostic difficulties may result from "masking" syndrome. The results of a study conducted by the European Academy of Neurology showed that acute neurological disorders can occur in the course of COVID-19. These include headaches, encephalopathy, stroke, olfactory disturbances, ophthalmic disorders, and peripheral nerve damage, among others (9). Sometimes the neurological symptoms are not directly related to COVID-19, but result from another disease process ("masking" neurological symptoms during infection). In the era of the pandemic, the phenomenon of over-diagnosis of neurological diseases by explaining the occurrence of symptoms of central nervous system damage by acute or past infection has often been observed. A U.S. study involving nearly 240,000 patients following SARS-CoV-2 infection found that 34% of patients had a neurological or psychiatric diagnosis within 6 months of contracting COVID-19. For patients with severe COVID-19 who required hospitalization, the rate was 46%. A follow-up of this study involving 1.2 million post-COVID patients showed that the risk of neurological symptoms

oponiaka (Ryc. 7). Pacjent został przeniesiony na oddział neurochirurgii w celu przeprowadzenia leczenia operacyjnego.

## DYSKUSJA

Przedstawiono pacjenta z jednostronnym pogorszeniem ostrości wzroku i współistniejącym COVID-19, co utrudniało prawidłową diagnozę wewnętrzczaskowego oponiaka. Początkowo zakładaliśmy, że przyczyną jednostronnego pogorszenia ostrości wzroku było zamknięcie lewej tętnicy środkowej siatkówki spowodowane COVID-19.

Jednakże nieprawidłowa reakcja na światło żrenicy lewego oka skłoniła nas do dalszych badań obrazowych, które ujawniły guz w przednim dole czaszki. Obraz kliniczny, wyniki badań laboratoryjnych oraz badania fizykalnego były spowodowane obecnością oponiaka w guzku siodła tureckiego, który mógł ucisnąć połączenie nerwu wzrokowego i jego skrzyżowanie, co skutkowało ipsilateralnym centralnym mroczkiem oraz kontralateralnym defektem w górnym kwadrancie skroniowym (tj. mroczkiem skrzyżowania) z powodu uszkodzenia przedniego kolana Willebranda.

Guz ujawniony w tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym, mimo dużych rozmiarów, nie spowodował zaburzeń widzenia obuoczniego ani zmian na dnie oka. Prawdopodobnie miało to związek z wiekiem pacjenta. U osób starszych, w przeciwieństwie do dzieci, nawet duża dodatkowa objętość w postaci guza mózgu może nie powodować wzrostu ciśnienia wewnętrzczaskowego ani zmian w wyglądzie dna oka, takich jak obrózek tarczy nerwu wzrokowego (7).

Oponiaki bruzdy wewnętrznej mogą powodować anosmię, która może być również związana z COVID-19, z jednoczesnym uciskiem nerwu wzrokowego i zmniejszeniem ostrości widzenia. Pacjenci z COVID-19 i guzami mózgu, w tym oponiakami, są narażeni na większe ryzyko złego rokowania i śmierci (7,8). Współpraca interdyscyplinarna w diagnozowaniu i leczeniu tego przypadku umożliwiła prawidłową i terminową diagnozę oraz skierowanie na oddział neurochirurgii. Pacjent przeszedł resekcję oponiaka i obecnie jest w trakcie rekonwalescencji po operacji.

Trudności diagnostyczne mogą wynikać z zespołu „maskowania”. Wyniki badania przeprowadzonego przez Europejską Akademię Neurologiczną wykazały, że ostre zaburzenia neurologiczne mogą wystąpić w przebiegu COVID-19. Należą do nich między innymi bóle głowy, encefalopatia, udar, zaburzenia wewnętrzne, zaburzenia okulistyczne i uszkodzenie nerwów obwodowych (9). Czasami objawy neurologiczne nie są bezpośrednio związane z COVID-19, ale wynikają z innego procesu chorobowego („maskowanie” obja-

was still higher after two years in the post-COVID group than in the control group (10).

Another question is potential effect of SARS-CoV-2 vaccination on the occurrence of brain tumours. However, to the best of our knowledge no such coincidence was found (10).

This case study illustrates the importance of multidisciplinary collaboration in the management of patients presenting with COVID-19, including the comprehensive evaluation of symptoms that may otherwise be overlooked (11). In this case, his timely diagnosis allowed for a neurosurgical referral before the patient's immune system was compromised, precluding invasive interventions. As a result, the meningioma was treated, increasing the likelihood of a good outcome, and reducing the risk of metastasis.

## CONCLUSION

Although this tumour type tends to be benign, it has been reported as malignant in approximately a quarter of cases. Delayed diagnoses of brain tumours, whose symptoms may be obfuscated by those of COVID-19, during pandemic outbreaks may lead to poor outcomes, including premature mortality. Accidentally detected asymptomatic SARS-CoV-2 infection accelerated ophthalmic-neurology diagnosis. On the other hand, during the COVID-19 pandemic, patients' access to healthcare was significantly limited, which may have been the reason for the late presentation of the patient with ophthalmic-neurological symptoms lasting for several weeks.

## REFERENCES

- Ozturker ZK. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: A case report and review of literature. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Mar;31(2):NP161–6.
- Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Mar 28;30(3):313–24.
- datadot. [cited 2024 Jul 2]. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
- Katti V, Ramamurthy LB, Kanakpur S, Shet SD, Dhoot M. Neuro-ophthalmic presentation of COVID-19 disease: A case report. *Indian journal of ophthalmology*. 2021 Apr; 69(4):992-994. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3321\_20
- Kumar A, Kumar P, Kaushik J, Dubbaka S, Manumala LK. COVID-19 induced maculopathy. *Clin Exp Optom*. 2021 Aug;104(6):734–5.
- Khatwani PR, Goel NP, Trivedi KY, Aggarwal SV. Unveiling endophthalmitis post COVID-19

wów neurologicznych podczas infekcji). W dobie pandemii często obserwowano zjawisko nadzroznawania chorób neurologicznych, tłumacząc występowanie objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego ostrą lub przeszłą infekcją. Amerykańskie badanie obejmujące prawie 240 000 pacjentów po zakażeniu SARS-CoV-2 wykazało, że 34% pacjentów miało diagnozę neurologiczną lub psychiatryczną w ciągu 6 miesięcy od zakażenia COVID-19. W przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, którzy wymagali hospitalizacji, wskaźnik ten wynosił 46%. Kontynuacja tego badania, obejmująca 1,2 miliona pacjentów po COVID, wykazała, że ryzyko objawów neurologicznych było nadal wyższe po dwóch latach w grupie po COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną (9).

Innym zagadnieniem jest potencjalny wpływ szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 na występowanie guzów mózgu. Jednak, według naszej wiedzy, nie stwierdzono takiej koincydencji (10).

Przedstawione studium przypadku ilustruje znaczenie wielodyscyplinarnej współpracy w diagnozowaniu pacjentów z COVID-19 i kompleksowej oceny objawów, które w przeciwnym razie mogły zostać przeoczone. W tym przypadku, prawidłowa diagnoza umożliwiła skierowanie pacjenta na oddział neurochirurgii, zanim układ odpornościowy pacjenta został osłabiony, co wykluczyłoby inwazyjne interwencje. W rezultacie oponiak został usunięty, co zwiększyło szansę na dobre rokowanie i zmniejszyło ryzyko przeszutów.

## WNIOSKI

Chociaż oponiak jest zwykle guzem łagodnym, w około jednej czwartej przypadków zgłaszano go jako złośliwy. Opóźnione rozpoznanie guzów mózgu, których objawy mogą być zamaskowane przez objawy COVID-19, podczas pandemii mogły prowadzić do złych rokowań, w tym przedwczesnych zgonów. W opisany przypadku przypadkowo wykryte bezobjawowe zakażenie SARS-CoV-2 przyspieszyło diagnozę okulistyczno-neurologiczną. Z drugiej strony, podczas pandemii COVID-19 dostęp pacjentów do opieki zdrowotnej był znacznie ograniczony, co mogło być powodem późnej diagnozy pacjenta z objawami okulistyczno-neurologicznymi trwającymi od kilku tygodni.

- A case series. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Oct;69(10):2869–71.
- Marenco-Hillebrand L, Erben Y, Suarez-Meade P, Franco-Mesa C, Sherman W, Eidelman BH, et al. Outcomes and Surgical Considerations for Neurosurgical Patients Hospitalized with COVID-

- 19-A Multicenter Case Series. World Neurosurg. 2021 Oct;154:e118–29.
8. Sarwan G, Mubarak T, Puello P, Brisman M, Grewal J. Negative Impact of COVID-19 Upon Primary Brain Tumor Care. Cureus. 13(9):e17800.
9. Leone MA, Helbok R, Bianchi E, Yasuda CL, Konti M, Ramankulov D, et al; ENERGY Study Group (§). Outcome predictors of post-COVID conditions in the European Academy of Neurology COVID-19 registry. J Neurol. 2024 Jun;271(6):3153-3168.
10. Liu KQ, Dallas J, Wenger TA, Ristianto Z, Ding L, Chow F, et al. Increased time to surgery and worse perioperative outcome in benign brain tumor patients with COVID-19. J Clin Neurosci. 2023 Nov;117:20–6.
11. Voisin MR, Oliver K, Farrimond S, Chee T, O'Halloran P, Glas M, et al. Brain tumor patients and COVID-19 vaccines: results of an international survey. Neurooncol Adv. 2022;4(1):vdac063.
12. Cioffi G, Waite KA, Price M, Neff C, Kruchko C, Ostrom QT, et al. The impact of COVID-19 on 2020 monthly incidence trends of primary brain and other CNS tumors. Neuro Oncol. 2024 Apr 5;26(4):764–74.

**Received:** 23.04.2024

**Accepted for publication:** 12.07.2024

Otrzymano: 23.04.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 12.07.2024 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Dr Joanna Konopińska

Klinika Okulistyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymostku

e-mail: joannakonopinska@o2.pl

Marcin Joński<sup>1</sup>, Jakub Joński<sup>2</sup>, Karolina Jońska<sup>3</sup>, Wojciech Drygas<sup>4,5</sup>, Kamil Mrówczyński<sup>6</sup>

## DIAGNOSIS OF AN ATYPICAL FEVER IN A 55-YEAR-OLD MAN

### DIAGNOSTYKA NIETYPOWEGO STANU GORĄCZKOWEGO U 55-LETNIEGO MĘŻCZYZNY

<sup>1</sup>Vascular Diseases Clinic, Barska Diagnostic and Treatment Sp. z o.o., Poland

Poradnia Chorób Naczyń, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze Barska Sp. z o.o., Polska

<sup>2</sup>Ophthalmology Department, Bl. Fr. Jerzy Popiełuszko Provincial Specialist Hospital in Włocławek, Poland

Oddział Okulistyczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki we Włocławku

<sup>3</sup>Primary Health Care Centre, Private Health Care Center Medical Clinic "Eskulap" in Włocławek, Poland  
Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Przychodnia Lekarska  
"Eskulap" we Włocławku

<sup>4</sup>World Institute of Family Health, Calisia University, Poland

Światowy Instytut Zdrowia Rodziny, Uniwersytet Kaliski

<sup>5</sup>Department of Preventive Medicine, Medical University of Łódź, Poland

Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Department of Preventive Medicine, University Clinical Center in Gdańsk, Poland

Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsk

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** The paper describes a diagnostically challenging case of recurrent fever with an atypical course in a 55-year-old man. The authors highlight the significant difficulty in reaching a correct diagnosis, as well as the doubts and problems associated with the diagnostics. They suggest considering brucellosis as a diagnosis based on the patient's history and the course of the disease characterized by fluctuating, intermittent, and nocturnal fever.

**OBJECTIVE.** The aim of the study was to present an atypical and diagnostically challenging case of recurrent febrile episodes in a 55-year-old man.

**MATERIAL AND METHODS.** A comprehensive diagnostic workup, including laboratory tests, imaging, and specialist consultations, was conducted. The patient's medical history, physical examination, and various diagnostic tests results were analyzed.

**RESULTS.** In a patient with recurrent episodes of fever, an infection with *Brucella* spp. was detected, which was effectively treated with long-term antibiotic therapy. Imaging and laboratory diagnostics, along with specialist consultations, helped rule out other potential causes of the symptoms. The patient achieved lasting improvement following the treatment.

**CONCLUSIONS.** There is a high probability that the patient was infected with *Brucella* bacteria. Diagnostic challenges and the rarity of the disease considered non-existent in Poland, hinder prompt confirmation or exclusion of infection. The authors aimed to highlight the possibility of a higher frequency of brucellosis in Poland. They suggest that *Brucella* bacteria may still be present, causing chronic, unrecognized, recurrent fevers. Based on the case analysis, the authors indicate that the frequent occurrence of this disease in Poland might be higher than reported by statistics.

**Keywords:** brucellosis, zoonosis, case report, COVID-19, Malta fever

### STRESZCZENIE

**WPROWADZENIE.** Praca opisuje trudny diagnostycznie przypadek nawrotowej gorączki o nietypowym przebiegu u 55 letniego mężczyzny. Autorzy zwracają uwagę na dużą trudność postawienia właściwego rozpoznania,

wątpliwości i problemy związane z diagnostyką. Sugerują rozpoznanie brucelozy na podstawie wywiadu i przebiegu choroby występującej z gorączką o typie falującym, przerywanym i nocnym.

**CEL.** Celem pracy było przedstawienie nietypowego, trudnego diagnostycznie przypadku występowania napadowych stanów gorączkowych u 55-letniego mężczyzny.

**MATERIAŁ I METODY.** Przeprowadzono kompleksową diagnostykę, w tym badania laboratoryjne, obrazowe i konsultacje specjalistyczne. Analizie poddano historię medyczną pacjenta, badanie fizyczne oraz wyniki różnorodnych testów diagnostycznych.

**WYNIKI.** U pacjenta z nawracającymi epizodami gorączki wykryto zakażenie *Brucella* spp., które skutecznie leczono długotrwłą antybiotykoterapią. Diagnostyka obrazowa i laboratoryjna oraz konsultacje specjalistyczne pozwoliły wykluczyć inne potencjalne przyczyny objawów. Pacjent uzyskał trwałą poprawę po leczeniu.

**WNIOSKI.** Istnieje duże prawdopodobieństwo zakażenia pacjenta pałeczką *Brucella*. Trudności diagnostyczne, rzadkość choroby uznawanej za niewystępującą w Polsce nie pozwalają na szybką diagnostykę potwierdzającą lub wykluczającą zakażenie. Autorzy pracy chcieli zwrócić uwagę na możliwość występowania choroby w Polsce. Uważają za bardzo prawdopodobne, że pałeczka brucelozy jest nadal obecna i może wywoływać przewlekłe, nierozpoznawane, nawracające stany gorączkowe. Na podstawie analizy przypadku Autorzy wskazują na możliwość częstszego występowania brucelozy w Polsce niż podają dane statystyczne.

**Słowa kluczowe:** brucelzoza, opis przypadku, COVID-19, gorączka maltańska, zoonoza

## INTRODUCTION

Brucellosis is a bacterial zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. The reservoirs for these bacteria are domestic animals (most commonly goats, sheep, and cattle) and wild animals (such as deer, elk, moose, reindeer, wild boar, rodents, and marine mammals) (1,2). Infection can occur through the consumption of unpasteurized animal milk and products made from unpasteurized milk and raw meat.

Clinically, brucellosis often presents with nonspecific symptoms such as fever, excessive sweating, malaise, muscle pain, joint pain, loss of appetite, weight loss, and enlargement of the liver, spleen, and lymph nodes. The disease has a prolonged and relapsing course, often manifesting in multiple systems and organs. Each year, approximately 500,000 new cases are reported worldwide, making it a global concern (3). Despite a high cure rate, relapses, chronicity, potential mortality, and sequelae make brucellosis a significant public health issue, especially in endemic countries (3,4). The incidence of brucellosis in Poland is low, with only 2 cases registered between 2020 and 2022 (5,6).

The most common complication of brucellosis is osteoarticular involvement, occurring in about 2-77% of patients, typically manifesting as spondylitis, sacroiliitis, and peripheral arthritis. Approximately 50% of patients with brucellosis exhibit hepatosplenomegaly and frequent gastrointestinal disturbances such as abdominal pain, nausea, and vomiting. Although respiratory involvement is less common, cases of pneumonia, pleurisy, and pleural effusion have been reported. Moreover, about 2-20% of cases involve infections of the male genitourinary

## WSTĘP

Brucelzoza jest bakteryjną chorobą odzwierzęcią powodowaną przez bakterie z rodzaju *Brucella*. Rezerwuarem bakterii są zwierzęta hodowlane (najczęściej kozy, owce, bydło) i dziko żyjące (sarny, jelenie, łosie, renifery, dziki, gryzonie, ssaki morskie) (1,2). Istnieje możliwość zakażenia przez spożycie surowego mięsa, niepasteryzowanego mleka zwierzęcego lub produktów wytwarzanych z niepasteryzowanego mleka.

Klinicznie brucelzoza często objawia się niespecyficznymi objawami, takimi jak gorączka, nadmierne pocenie się, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle stawów, utrata apetytu, utrata masy ciała oraz powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Choroba ma długotrwały i nawracający przebieg, często objawia się w wielu układach i narządach.

Każdego roku odnotowuje się na świecie około 500 tys. nowych przypadków – stanowi ona problem ogólnoświatowy (3). Pomimo wysokiego wskaźnika wyleczeń, nawroty, przewlekłość, potencjalna śmiertelność i następstwa powodują, że brucelzoza jest poważnym problemem zdrowia publicznego, szczególnie w krajach endemicznych (3,4). Częstość występowania brucelzozy w Polsce jest niska, w latach 2020-2022 zarejestrowano jedynie 2 przypadki (5,6).

Najczęstszym powikłaniem brucelzozy jest zajęcie układu kostno-stawowego, występujące u około 2-77% chorych, zwykle objawiające się zapaleniem stawów kręgosłupa, zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i zapaleniem stawów obwodowych. U około 50% pacjentów z brucelozą obserwuje się hepatosplenomegalię i częste zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha, nudności i wymioty. Chociaż zajęcie układu oddechowego jest mniej powszechnie, zgłaszano przypadki zapalenia płuc, zapalenia opłuc-

system, primarily presenting as unilateral epididymitis and orchitis. Another complication of brucellosis is cardiovascular involvement, and although the overall fatality rate due to brucellosis is about 1%, and the incidence of brucella endocarditis is less than 2%, over 80% of deaths are associated with endocarditis. Additionally, brucellosis can be complicated by hematologic disease, with anemia occurring in the acute phase in about 20-53% of children. The incidence of brucellosis with neurological complications is about 0.5-25%, primarily presenting as meningitis (7,8).

*Brucella* sp. is an intracellular pathogen that survives and replicates within macrophages during infection. The bacteria adapt to acidic pH, low oxygen levels, and low nutrient conditions. *Brucella* bacteria enter the host organism through inhalation, skin abrasions, ingestion, or mucous membranes. A significant feature of *Brucella* bacteria is their ability to survive and replicate in both phagocytic and non-phagocytic cells. *Brucella* sp. does not produce classical virulence factors such as exotoxins, cytolsins, exoenzymes, plasmids, fimbriae, and resistant forms (9). The main virulence factors are lipopolysaccharide (LPS), the T4SS secretion system, and the BvrR/BvrS system, which enable interaction with the host cell surface, formation of early and late BCV (Brucella-containing vacuole), and interaction with the endoplasmic reticulum (ER) to allow bacterial replication. Treatment of brucellosis is based on combination therapy, with the most commonly used antibiotic combinations being doxycycline with rifampicin or fluoroquinolones with rifampicin (9,10).

## OBJECTIVE

The objective of this study was to present an atypical and diagnostically challenging case of recurrent febrile episodes in a 55-year-old man. Based on the patient's medical history and the pattern of fever, the authors suggest the possibility of infection with bacteria of the genus *Brucella*. This case raises the suspicion that the incidence of this disease in Poland may be higher than reported in current statistics (5).

## CASE DESCRIPTION

A 55-year-old man living in central Poland complained of recurring regular fevers up to 38.5°C every 3-4 weeks, particularly at night, lasting 2-4 hours and accompanied by severe chills. The patient experienced severe muscle and joint pain along with weakness. These symptoms only occurred during fever episodes and persisted for 24-48 hours after

nej czy wysięk opłucnowy. Poza tym, w około 2-20% przypadków występują infekcje męskiego układu moczowo-płciowego, objawiające się głównie jednostronnym zapaleniem najadra oraz zapaleniem jąder. Kolejnym powikłaniem brucelozy jest zajęcie układu sercowo-naczyniowego i chociaż ogólny wskaźnik śmiertelności z powodu brucelozy wynosi około 1%, a częstość występowania brucelozowego zapalenia wsierdzia jest mniejsza niż 2%, ponad 80% zgonów jest związanych z zapaleniem wsierdzia. Ponadto bruceloza może być powikłana chorobą hematologiczną z niedokrwistością występującą w ostrej fazie u około 20-53% dzieci. Częstość występowania brucelozy z powikłaniami neurologicznymi wynosi około 0,5-25% i objawia się głównie zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (7,8)

*Brucella* sp. jest patogenem wewnętrzkomórkowym, podczas infekcji przezywa i namnaża się w makrofagach. Bakterie przystosowują się do kwasnego pH, niskiego poziomu tlenu i niskiego poziomu składników odżywcznych. Pałeczki z rodzaju *Brucella* wprowadzane są do organizmu gospodarza poprzez wdychanie, otarcia skóry, połknięcie lub przez błony śluzowe. Istotną cechą pałeczek z rodzaju *Brucella* jest zdolność do przeżycia i namnażania się zarówno w komórkach fagocytarnych jak i niefagocytarnych. *Brucella* sp. nie wytwarza klasycznych czynników zjadliwości: egzotoksyn, cytolizyn, egzoenzymów, plazmidów, fimbrii i form lekoopornych (9). Głównymi czynnikami zjadliwości są: lipopolisacharyd (LPS), układ wydzielania T4SS i układ BvrR/BvrS, które umożliwiają interakcję z powierzchnią komórki gospodarza, tworzenie wczesnego, późnego BCV (wakuoli zawierającej pałeczki *Brucella*) oraz interakcję z siateczką śródplazmatyczną (ER), aby bakterie namnażać. Leczenie brucelozy opiera się na terapii dwulekowej, najczęściej stosowanymi połączeniami antybiotyków są: doksycykлина z ryfampicyną lub fluorochinolony z ryfampicyną (9,10).

## CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie nietypowego, trudnego diagnostycznie przypadku występowania napadowych stanów gorączkowych u 55-letniego mężczyzny. Na podstawie wywiadu i przebiegu toru gorączkowego autorzy sugerują możliwość zakażenia pacjenta pałeczkami z rodzaju *Brucella*. Na tej podstawie stawiają przypuszczenie o możliwym, częstszym występowaniu tej choroby w Polsce niż to podają statystyki (5).

## OPIS PRZYPADKU

55-letni mężczyzna, zamieszkały w centralnej Polsce skarzył się na nawracającą regularnie gorączkę do

the onset of initial symptoms. Each time, the patient suffered from severe buttock pain and profuse, foul-smelling sweats. He also complained of intellectual slowdown, difficulty concentrating, and easy fatigue.

The disease started two months after recovering from COVID-19 in February 2022, which did not require high-flow oxygen therapy. The patient has a history of paroxysmal atrial fibrillation, and his medications included Rivaroxaban 20 mg once daily, Propafenone 150 mg three times daily, and Bisoprolol 2.5 mg once daily.

He did not consume raw milk and had no direct contact with animals. The patient, being a physician, initially suspected that the symptoms might be related to the after-effects of COVID-19.

Physical examination did not reveal any abnormalities. The patient returned to normal activity between fever episodes, resuming all professional and recreational activities. However, he was unable to perform these activities during the symptomatic periods. Extensive diagnostics were initiated, excluding rheumatological and hematological diseases.

Laboratory tests showed leukocytosis of  $16.6 \times 10^3/\mu\text{L}$  in the early phase, which later normalized. Hematocrit, hemoglobin, platelet count, and red blood cell count were within normal limits. Protein electrophoresis showed a normal total protein level (68.9 g/L), decreased albumin (39.4 g/L), and an A/G ratio of 1.34, with elevated gamma globulins (20.1% and 13.8 g/L). Other protein fractions (alpha-1, alpha-2, beta-1, beta-2 globulins) were normal.

CRP levels exceeded 100 mg/L during fever episodes and normalized to single-digit values afterward. There was a one-time decrease in folic acid (3.48 ng/mL, reference range: 3.89-26.80) and iron (33.5  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , reference range: 59.0-158.0), which improved with supplementation. Transferrin and ferritin levels were within normal limits.

D-dimer levels were normal, with slight fluctuations in PT and APTT (the patient was on Rivaroxaban). Procalcitonin, CK, LDH, alkaline phosphatase, PSA, TSH, T3, T4 were all within normal ranges. Tests for HCV, HIV, and HBsAg were negative. No thyroid antibodies were detected, and lipid profile showed slightly elevated triglycerides. Liver and kidney function tests were normal.

Tuberculosis and syphilis tests were negative. Malaria parasite was not detected in blood smears, and no IgG antibodies against toxocara were found using ELISA. Multiple stool tests for parasites were negative. Blood cultures were not performed due to laboratory refusals for outpatient testing.

A series of tests at the Rheumatology Clinic showed no abnormalities. Tests included antibodies against

$38.5^\circ\text{C}$  co 3-4 tygodnie, szczególnie w nocy, trwającą 2-4 godziny z towarzyszącymi bardzo silnymi dreszczami. U pacjenta występowały silne bóle mięśniowo-stawowe połączone z osłabieniem. Dolegliwości te trwały tylko podczas ataków gorączki i utrzymywały się 24-48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów. Za każdym razem występowały silne bóle pośladków i zlewne, cuchnące poty. Pacjent skarzył się na spowolnienie intelektualne, trudności z koncentracją, łatającą męczliwość.

Choroba rozpoczęła się po 2 miesiącach po przechorowaniu COVID-19 w lutym 2022. Przebieg COVID-19 nie wymagał zastosowania wysokoprzepływowej tlenoterapii. Pacjent leczony jest przewlekle z powodu napadowego migotania przedsionków; przyjmuje Rywaroksaban 20 mg 1 raz na dobę, Propafenon 150 mg 3 razy dziennie, Bisoprolol 2,5 mg 1 raz dziennie.

Chory nie spożywał surowego mleka i nie miał kontaktu bezpośredniego ze zwierzętami. Pacjent jest lekarzem, diagnozował się sam i przy pomocy kolegów lekarzy. Początkowo przypuszczano, że objawy mogą być związane z przechorowaniem COVID-19.

Badanie fizyczne nie wykazywało odchyleń od stanu prawidłowego. Powrót do normalnej aktywności następował w okresie wolnym od objawów choroby. W tym czasie pacjent powracał do wykonywania wszystkich czynności zawodowych i rekreacyjnych. W okresie kilku dni po wystąpieniu objawów tych czynności nie był w stanie wykonywać.

Wdrożono poszerzoną diagnostykę wykluczając choroby reumatologiczne i hematologiczne.

Wykonano badania: morfologia z rozmazem – w początkowej fazie stwierdzono leukocytozę do  $16,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ , podczas kolejnego badania, wykonanego kilka dni później, wartość ta uległa obniżeniu do wartości referencyjnych. Hematokryt, hemoglobina, płytki krwi oraz liczba krwinek czerwonych – bez odchyleń od stanu prawidłowego.

Proteinogram wykazał prawidłowy poziom białka całkowitego (68,9 g/l), obniżony poziom albumin (39,4 g/l) oraz wskaźnik A/G (1,34). Zauważono podwyższony poziom globulin gamma (20,1% i 13,8 g/l). Pozostałe frakcje białkowe (globuliny alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2) mieściły się w normie.

CRP przekraczało wartość 100 mg/l w trakcie występowania gorączki, a następnie, po jej ustąpieniu, ulegało normalizacji do wartości jednocyfrowej. Zauważono jednorazowo obniżenie stężenia kwasu foliowego 3,48 ng/ml (zakres referencyjny: 3,89-26,80) i żelaza 33,5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (zakres referencyjny: 59,0-158,0). Parametry te uległy poprawie po wprowadzeniu odpowiedniej suplementacji. Poziom transferyny i ferrytyny znajdowały się w zakresie wartości referencyjnych.

proteinase 3 (c-ANCA, PR-3), myeloperoxidase (p-ANCA, MPO), antinuclear antibodies (ANA), ANA/ENA BLOT, and rheumatoid factor, all of which were negative.

Hematology and infectious disease consultations were conducted. Detailed diagnostics for zoonoses and co-infections were performed, including IgG antibodies against *Borrelia* (4.2 RU/mL, normal <16) and IgM antibodies against *Borrelia* (negative by Western blot).

ELISA detected IgG antibodies specific for *Brucella* antigen with a titer of 1.71 (positivity index >1.1) (11). Wright's agglutination test performed four months later was negative (12).

Early echocardiography showed a slight increase in pericardial fluid, which resolved in a follow-up a month later. Chest CT revealed areas of consolidation in the left lung (segment 3) and right lung (segment 2), with smaller areas in segments 9 of the left lung and 5 of the right lung, as well as fibrous streaks in segment 6 of the left lung, likely post-COVID-19.

Abdominal CT, abdominal ultrasound, and prostate ultrasound were normal. Pelvic CT showed subcortical cysts in both acetabula, which can occur in brucellosis.

Doppler ultrasound of the lower limb veins showed no signs of thrombosis, chronic venous insufficiency, or inflammation in the soft tissues. The patient declined cerebrospinal fluid and joint fluid sampling for bacteriological studies. There were no signs of abscesses in the oral cavity, nasopharynx, chest, abdomen, or pelvis.

Retrospective analysis revealed that during COVID-19 recovery in April, the patient engaged in gardening, using sheep manure without protective gloves and being exposed to vapors and dust. Deer from a nearby forest frequently visited the garden, leaving droppings. The patient had not traveled outside Poland in the past year.

Brucella infection was suspected, and a six-week course of antibiotics was initiated according to literature recommendations: Rifampicin 600 mg once daily and Doxycycline 100 mg twice daily, along with probiotic supplementation (13).

Symptoms recurred a week into antibiotic therapy as a fever episode of 38°C with chills and malaise but did not return for the rest of the treatment period.

After six weeks, antibiotics were discontinued, and the patient regained vitality and returned to normal activities. Four weeks post-therapy, a relapse occurred with symptoms lasting a few hours. Another course of antibiotics was prescribed for four weeks (14). This resulted in remission, with one incident of hip joint inflammation with effusion confirmed by ultrasound, which resolved with NSAIDs.

Poziom D-dimerów nie odbiegał od wartości prawidłowych, odnotowano nieznaczne wahania wskaźnika PT i APTT (pacjent przyjmuje na stałe Rivaroxaban 20 mg jeden raz na dobę z powodu napadowego migotanie przedsionków). Prokalcitonina CK, LDH, fosfataza alkaliczna, PSA, TSH, T3, T4 – poziomy znajdowały się w zakresie wartości referencyjnych. Badania w kierunku HCV, HIV, HBsAg dały wynik negatywny. Nie wykryto przeciwciał przeciwtarczycowych, lipidogram wykazał poziom triglicerydów nieznacznie powyżej normy, próby wątrobowe i wskaźniki nerko-wie pozostawały w zakresie wartości prawidłowych.

Uzyskano również wyniki ujemne badań w kierunku gruźlicy i kiły. Dodatkowo nie stwierdzono zarodzików malarii w rozmazie krwi pełnej, nie stwierdzono przeciwciał w klasie IgG przeciwko gliście ludzkiej metodą ELISA w surowicy. W kilkukrotnym badaniu kału na pasożyty uzyskano wynik ujemny.

Nie wykonano posiewu z krwi. Żadne laboratorium nie wyraziło zgody na przeprowadzenia badania posiewu z krwi w warunkach ambulatoryjnych.

Pacjentowi wykonano szereg testów w Klinice Reumatologii, których wyniki nie wykazały odchyлеń od wartości referencyjnych. Wykonano następujące badania: przeciwciała przeciw proteinazie 3 (c-ANCA, PR-3), przeciwciała przeciw mieloperoksydazie (p-ANCA, MPO), przeciwciała przeciwjądrowe ANA, ANA/ENA BLOT, czynnik reumatoidalny – ujemne.

Odbędła się konsultacja hematologiczna i lekarzy chorób zakaźnych. Wykonano szczegółową diagnostykę chorób odzwierzęcych i koinfekcji, między innymi: przeciwciała IgG przeciw *Borrelia* sp. 4,2 RU/ml (norma poniżej 16), przeciwciała IgM przeciw *Borrelia* sp., Western-blot – wynik ujemny.

Wykazano obecność przeciwciał w klasie IgG metodą ELISA specyficznych dla antygenu pałeczek z rodzaju *Brucella* o mianie 1,71 (indeks pozytywności powyżej 1,1) (11). Odczyn aglutynacji Wrighta wykonało dopiero po 4 miesiącach poszukiwań przyczyny stanów gorączkowych uzyskując wynik ujemny (12).

Wśród badań dodatkowych bezpośrednio po pierwszych objawach wykonano badanie echokardiograficzne, stwierdzając nieznacznie podwyższoną ilość płynu w worku osierdziowym, który ustąpił w kolejnym badaniu wykonanym miesiąc później.

W tomografii komputerowej (KT) klatki piersiowej stwierdzono obszary zagęszczeń w segmencie 3 płuca lewego (PL) i w segmencie 2 płuca prawego (PP) oraz mniejsze w 9 segmencie PL i 5 segmencie PP oraz pasmkowate zwłóknienia opłucnej w zakresie segmента 6 PL – prawdopodobnie po przebytym COVID-19.

KT jamy brzusznej, badanie USG jamy brzusznej, gruczołu krokowego nie wykazało odchyłeń od stanu prawidłowego. Jedynie w badaniu KT miedni-

Currently, the patient feels well, engages in sports, and does not feel ill.

## DISCUSSION

Infection with *Brucella* sp., known as Malta fever, presents with an atypical fever pattern, muscle pain, and general malaise – symptoms that are non-specific and can mimic many other conditions (7).

*Brucella* sp. is an intracellular pathogen, particularly dangerous to domestic animals. It is an interesting pathogen because it does not produce classical virulence factors (9). The infection is complex and associated with many complications – *Brucella* sp. can affect various organs and systems, leading to a wide range of clinical symptoms and potential complications. The infection can cause arthritis, endocarditis, or neurobrucellosis, highlighting the potential severity of *Brucella* sp. infection (7). Its prevalence increases in areas where animals, which are reservoirs for *Brucella* bacteria, are present. This includes countries in North Africa, the Middle East, and Southern Europe (7). There have also been cases reported in Ireland and southern England (15). In Poland, only a few cases have been registered in recent years (5,6).

Why was this diagnosis made? Brucellosis can be diagnosed despite negative serological tests. Wright's reaction can be negative in the chronic form of the disease (16-18). The patient had twice elevated titers of IgG antibodies against *Brucella* sp. Tests for other febrile diseases were negative. The disease is characterized by recurrences despite proper treatment, related to the developmental cycle and structure of the bacterial cell itself (9). The patient's history and disease course closely matched those described in the literature. Finally, targeted antibiotic therapy proved effective.

It is possible that the patient contracted the infection through inhalation or oral contamination with *Brucella* sp. from a sheep manure package from a local garden store (the Local Sanitary and Epidemiological Station initiated an investigation). Therefore, there is a risk of similar infections among other people in this area and generally in Poland.

The lack of more registered cases may be due to the lack of experience among doctors in Poland in diagnosing this disease, for many years considered eliminated, due to its elimination in farm animals in Poland (19). As a result, the number of detected cases of this disease in our country may be underestimated.

Its occurrence is confirmed and quite high worldwide (500,000 detected cases annually), in Poland, there is one case per year (3,5,6,15). Few centers have the appropriate tests.

cy zobrazowano torbiele podkorowe w zakresie obu panewek w stawach biodrowych (obraz występujący w brucelozie).

W Doppler USG żyły kończyn dolnych nie stwierdzono cech zakrzepicy, cech przewlekłej niewydolności żyłnej ani stanów zapalnych w tkankach miękkich.

Pacjent nie wyraził zgody na pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz płynów stawowych w celu badań bakteriologicznych. Nie stwierdzono żadnych cech ropnia w obszarze jamy ustnej, nosogardzieli, klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy.

Ponowna szczegółowa analiza retrospektywna wykazała, że pacjent w okresie rekonwalescencji po COVID-19 w kwietniu, korzystając z lepszego samopoczucia zaangażował się w prace we własnym ogródzie warzywnym. Podczas prac wiosennych użył do nawożenia gleby obornika baraniego. Nie korzystał z rękawic ochronnych, a po otwarciu opakowania był narażony na opary, pył i kurz pochodzący z wnętrza opakowania z nawozem. Poza tym częstymi „gośćmi” na terenie uprawy były sarny z okolicznego lasu, których odchody znajdował często w miejscu prowadzonych upraw. Pacjent nie podróżował poza teren Polski przez ostatni rok.

Postawiono podejrzenie zakażenia pałeczką *Brucella* sp. Wdrożono leczenie: 6 tygodni kombinacją antybiotyków według zaleceń literaturowych: Ryfampicynę 1x 600 mg na dobę oraz Doxycyclinę 2 x 100 mg per os oraz suplementację probiotykami (13).

Dolegliwości wystąpiły pomimo stosowanej antybiotykoterapii po tygodniu w formie napadu temperatury 38°C, dreszczy i złego samopoczucia. Podczas pozostałości czasu terapii objawy już nie powróciły.

Leczenie prowadzono przez okres 6 tygodni, następnie odstawiono leki. Pacjent odzyskał energię życiową, powrócił do aktywności fizycznej i normalnych zajęć. Po 4 tygodniach od zakończenia terapii wystąpił nawrót choroby trwający jak zawsze kilka godzin, z osłabieniem, bólami mięśniowymi, temperaturą i zlewnymi potami. Zdecydowano o ponownej terapii antybiotykowej w identycznym schemacie, którą prowadzono przez kolejne 4 tygodnie (14). Po tym okresie nastąpiła remisja choroby z jednorazowym incydentem zapalenia stawu biodrowego z wysiłkiem potwierdzonego w badaniu USG, które ustąpiło po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Obecnie pacjent czuje się dobrze, uprawia sport, nie czuje się chory.

## DYSKUSJA

Zakażenie pałeczką *Brucella* sp., zwane gorączką maltańską, jest infekcją przebiegającą z nietypowym torzem gorączkowym, bólami mięśniowymi, złym ogólnym samopoczuciem czyli niecharakterystycz-

Interestingly, after treatment and recovery, the patient queried an artificial intelligence about his symptoms. The top response was brucellosis.

## CONCLUSIONS

The symptoms in the presented patient were most likely caused by brucellosis infection. Diagnostic difficulties and the rarity of this disease, considered absent in Poland, hinder prompt diagnosis and confirmation or exclusion of the infection.

The authors aim to highlight the potential for more frequent occurrences of the disease in Poland. They consider it highly likely that *Brucella* bacteria are still present and may cause chronic, undiagnosed, recurrent feverish conditions. Based on the case analysis, the authors suggest that greater attention should be paid to the possibility of *Brucella* bacteria being more common in Poland than statistical data currently indicate.

## REFERENCES

1. mp.pl. Bruceloza. Dr n. med. Anna Parfieniuk-Kowerda, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymostku. Available at: <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakterijne/161898,bruceloza>
2. Byndloss MX, Tsolis RM. *Brucella* spp. virulence factors and immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2016; 4:111–127.
3. Khoshnood S, Pakzad R, Koupaei M, Shirani M, Araghi A, Irani GM, et al. Prevalence, diagnosis, and manifestations of brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Vet Sci.* 2022 Dec 22;9:976215. doi: 10.3389/fvets.2022.976215
4. Boschioli ML, Foulongne V, O'Callaghan D. Brucellosis: a worldwide zoonosis. *Curr Opin Microbiol.* 2011;4:58–64.
5. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2022. Bulletin of the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, 2023. Available at: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch\\_2022.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf)
6. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2021. Bulletin of the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, 2022. Available at: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch\\_2021.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf)
7. Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, Abdel Hady BH, Kumar S, Ganguly A, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment – a comprehensive

nymi objawami mogącymi odpowiadać wielu innym schorzeniom (7).

*Brucella* sp. jest patogenem wewnętrzkomórkowym, szczególnie niebezpiecznym dla zwierząt domowych. Jest ciekawym patogenem, ponieważ nie wytwarza klasycznych czynników zjadliwości (9). Infekcja jest złożona i wiąże się z nią wiele komplikacji – zakażenie *Brucella* sp. może wpływać na różne narządy i układy organizmu, co prowadzi do szerokiego spektrum objawów klinicznych i potencjalnych powikłań. Infekcja może prowadzić do zapalenia stawów, zapalenia wsierdzia, czy neurobrucelozы, co podkreśla potencjalną powagę zakażenia *Brucella* sp. (7). Częstość jej występowania zwiększa się w obszarach, gdzie występują zwierzęta będące rezerwarem bakterii z rodzaju *Brucella*. Dotyczy to krajów Północnej Afryki, Bliskiego Wschodu oraz południowej Europy (7) Qreshi). Oznaczono również przypadki zachorowań w Irlandii i na południu Wielkiej Brytanii (15). W Polsce zarejestrowano w ostatnich latach jedynie pojedyncze przypadki (5,6).

Dlaczego postawiono rozpoznanie brucelozы? Brucelozа może przebiegać i być rozpoznana mimo negatywnych testów serologicznych. Odczyn Wrighta może być ujemny w postaci przewlekłej tej choroby (16-18). Pacjent miał dwukrotnie stwierdzone podwyższenie miana przeciwiciał w klasie IgG przeciwko pałeczkom *Brucella* sp. Badania w kierunku innych chorób przebiegających z gorączką były negatywne. Choroba cechuje się występowaniem nawrotów mimo prawidłowego leczenia. Związane jest to z cyklem rozwojowym i budową samej komórki bakterii (9). Wywiad i przebieg choroby w bardzo istotny sposób odpowiada opisanym w literaturze przypadkom. Wreszcie celowana antybiotykoterapia okazała się skuteczna.

Możliwe, że pacjent zakaził się przez inhalację lub kontaminację doustną pałeczkami *Brucella* sp. pochodzącymi z opakowania z nawozem baranim z lokalnego sieciowego sklepu ogrodniczego (Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna wszczęła postępowanie wyjaśniające). Istnieje więc ryzyko podobnych infekcji u innych osób na tym terenie jak i ogólnie w Polsce.

Brak większej liczby zarejestrowanych przypadków może być efektem braku doświadczenia wśród lekarzy w Polsce w rozpoznawaniu tej choroby – przez długie lata uważanej za wygasłą, w związku z wyeliminowaniem jej u zwierząt hodowlanych w Polsce (19). Skutkiem tego liczba wykrywanych przypadków tej choroby w naszym kraju może okazać się niedoszacowana.

Występowanie jej jest potwierdzone i dość wysokie w świecie (500 tys. wykrywanych przypadków rocznie), w Polsce jest to 1 przypadek rocznie (3,5,6,15). Nieliczne ośrodki dysponują odpowiednimi testami.

- review. Ann Med. 2023;55(2):2295398. doi: 10.1080/07853890.2023.2295398
8. Jin M, Fan Z, Gao R, Li X, Gao Z, Wang Z. Research progress on complications of Brucellosis. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Mar 31;13:1136674. doi: 10.3389/fcimb.2023.1136674
  9. Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózda A. Brucella – Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. Pol J Microbiol. 2018 Jun 30;67(2):151-161. doi: 10.21307/pjm-2018-029
  10. Bruceloza – czy nadal niebezpieczna. Monika Dłużewska spec. zdrowia publicznego, epidemiolog. Available at: <https://serwiszoz.pl/procedury-ograniczajace/bruceloza-czy-nadal-niebezpieczna-7682.html>
  11. Centrum Medyczne Wielkoszyński. <https://wielkoszynski.pl/choroby/brucelloza/>
  12. Bruceloza odczyn aglutynacyjny Wrighta (OA) <https://diag.pl/sklep/badania/bruceloza-odczyn-aglutynacyjny-wrighta-oa/>
  13. Yang ML, Wang JY, Zong XY, Guan L, Li HZ, Xiong YB, et al. Treatment Outcomes in COVID-19 Patients with Brucellosis: Case Series in Heilongjiang and Systematic Review of Literature. Biomed Environ Sci. 2023 Oct 20;36(10):930-939. doi: 10.3967/bes2023.035.
  14. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2008;336(7646):701–704
  15. European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. EFSA J. 2023 Dec 12;21(12):e8442. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8442
  16. Naha K, Dasari S, Pandit V, Seshadri S. A rare case of seronegative culture--proven infection with *Brucella suis*. Australas Med J. 2012;5(7):340-3. doi: 10.4066/AMJ.2012.1177. Epub 2012 Jul 31.
  17. Papadopoulos VE, Patas K, Tountopoulou A, Velonakis G, Boufidou F, Chatzipanagiotou S, et al. Seronegative neurobrucellosis – do we need new neurobrucellosis criteria? Int J Infect Dis. 2021 Oct;111:124-126. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.038.
  18. Çelik AD, Yulugkural Z, Kilincer C, Hamamcioglu MK, Kuloglu F, Akata F. Negative serology: could exclude the diagnosis of brucellosis?. Rheumatol Int 32, 2547–2549 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1453-y>

Ciekawostką jest fakt, że po zakończeniu leczenia i wyzdrowieniu, pacjent zadał pytanie sztucznej inteligencji podając swoje objawy. Uzyskał na pierwszym miejscu odpowiedź – bruceloza.

## WNIOSKI

Przyczyną objawów u opisanego pacjenta z dużym prawdopodobieństwem było zakażenie pałeczką brucelozy. Trudności diagnostyczne, rzadkość choroby uznawanej za nieobecną w Polsce nie pozwalają na szybką diagnostykę potwierdzającą lub wykluczającą zakażenie.

Autorzy pracy chcieli zwrócić uwagę na możliwość częstszego występowania choroby w Polsce. Uważają za bardzo prawdopodobne, że pałeczka brucelozy jest nadal obecna i może wywoływać przewlekłe, nierozpaczowane, nawracające stany gorączkowe. Autorzy na podstawie analizy przypadku przypuszczają, że właściwym byłoby zwrócenie większej uwagi na możliwość częstszego występowania tej bakterii w Polsce niż podają dane statystyczne.

19. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2021/620 z dnia 15 kwietnia 2021 r. ustanawiające przepisy dotyczące stosowania rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/429 w odniesieniu do zatwierdzania statusu obszaru wolnego od choroby i statusu obszaru nieobjętego szczepieniami niektórych państw członkowskich lub ich stref lub kompartamentów w przypadku niektórych chorób umieszczonych w wykazie oraz zatwierdzania programów likwidacji tych chorób umieszczonych w wykazie. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pl/TXT/?uri=CELEX%3A32021R0620>

**Received:** 28.02.2024

**Accepted for publication:** 12.07.2024

Otrzymano: 28.02.2024 r.

Zaakceptowano do publikacji: 12.07.2024 r.

## Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Marcin Joński

Poradnia Chorób Naczyń,

Centrum Diagnostyczno-Lecznicze Barska Sp. z o. o.,

Barska 13, 87-800 Włocławek

email: [mjonski@poczta.onet.pl](mailto:mjonski@poczta.onet.pl)

Zuzanna B. Dąbrowska<sup>1</sup>, Barbara Symula<sup>2</sup>, Katarzyna Jermakow<sup>3</sup>

## BLOOD INFECTION OF *CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS* ETIOLOGY FOLLOWING A DOG BITE: CASE REPORT AND REVIEW OF THE AVAILABLE LITERATURE

### ZAKAŻENIE KRWI O ETIOLOGII *CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS* PO POGRYZIENIU PRZEZ PSA – OPIS PRZYPADKU I ANALIZA DOSTĘPNEJ LITERATURY

<sup>1</sup>Student Scientific Association of Clinical Microbiology, Wrocław Medical University

Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Microbiological Diagnostics Laboratory, Healthcare Center in Oława, Poland

Pracownia Diagnostyki Mikrobiologicznej, Zespół Opieki Zdrowotnej w Oławie

<sup>3</sup>Department of Microbiology Wrocław Medical University, Poland

Katedra i Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### ABSTRACT

We present the case of a 71-year-old man who developed sepsis caused by *Capnocytophaga canimorsus* as a result of being bitten by his own dog. Positive blood cultures were obtained, but due to difficulties in determining the bacterial species, the patient was treated empirically with ceftriaxone and levofloxacin. After using the recommended empirical therapy, the patient's condition improved.

*Capnocytophaga canimorsus* is difficult to identify, among others, due to its long growth time and specific development conditions (capnophiles). These Gram-negative bacilli cause a number of diseases in humans, ranging from infections of the skin and subcutaneous tissue, through peritonitis, to sepsis. The portal of infection with these bacteria is most often a wound caused by an animal bite. Additional risk factors that increase the risk of developing a severe infection and even death include older age, concomitant chronic diseases, and immunosuppression.

**Keywords:** *infection, dog bite, blood infection, Capnocytophaga canimorsus, identification difficulties*

#### STRESZCZENIE

Prezentujemy przypadek 71-letniego mężczyzny, u którego w wyniku pogryzienia przez własnego psa rozwinęła się sepsa o etiologii *Capnocytophaga canimorsus*. Udało się uzyskać dodatnie posiewy krwi, ale z uwagi na trudności w ustaleniu gatunku bakterii, pacjent był leczony empirycznie ceftriakszonem z lewofloksacyną. Po zastosowaniu rekomendowanej terapii empirycznej stan pacjenta uległ poprawie.

*Capnocytophaga canimorsus* sprawia trudności identyfikacyjne między innymi ze względu na długi czas wzrostu oraz specyficzne warunki rozwoju (kapnofile). Te Gram-ujemne pałeczki wywołują u ludzi szereg chorób, począwszy od infekcji skóry i tkanki podskórnej, przez zapalenie otrzewnej, skończywszy na sepsie. Wrotami zakażenia jest najczęściej rana, powstała w wyniku pogryzienia przez zwierzę. Dodatkowe czynniki ryzyka zwiększące ryzyko rozwinięcia ciężkiej infekcji, a nawet zgonu, są starszy wiek, współistniejące choroby przewlekłe, immunosupresja.

**Słowa kluczowe:** *infekcja, pogryzienie przez psa, zakażenie krwi, Capnocytophaga canimorsus, trudności identyfikacyjne*

## INTRODUCTION

Bacteria of the genus *Capnocytophaga* belong to the *Flavobacteriaceae* family. These are Gram-negative, elongated, thin, spindle-shaped bacilli that require a large amount of carbon dioxide in the culture atmosphere for growth and development (capnophilic bacteria) (1). There are seven known species of *Capnocytophaga* bacteria, five of which colonize the human oral cavity, being both components of the microbiome and potential pathogens. Endogenous periodontal diseases of *Capnocytophaga* etiology have been described, especially in patients with diabetes, and in the case of immunosuppression, also disseminated infections, although these are isolated cases worldwide (1-3). The other two species of *Capnocytophaga*, *C. canimorsus* and *C. cynodegmi*, are more likely to cause infections in humans. The current name of the genus was proposed in 1989 by Brenner and comes from the Latin terms: *canis* – dog and *morsus* – bite, suggesting infection of wounds caused by the bites of these animals (1). *Capnocytophaga* bacteria physiologically occur in the oral cavity of dogs and cats, constituting the primary species of the microbiome. Due to the increasing number of reported cases of endocarditis caused by *Capnocytophaga canimorsus*, as well as difficulties with laboratory culture, part of the scientific community supports including them in the group of HACEK pathogens (4).

## CASE DESCRIPTION

A 71-year-old man came to the Emergency Department after being bitten by his own dog (the dog was vaccinated against rabies). There was a small, shallow wound on the back of his left hand. Blood circulation, innervation, and limb mobility were normal. Tetanus toxoid was administered, and further vaccinations were recommended according to the schedule established by a primary care physician. Based on the history of the animal and the clinical condition of the patient, it was concluded that there is no risk of developing rabies. The patient's wound was treated, a dressing was applied, painkillers were administered, and he was discharged home with instructions for wound hygiene.

Five days after the bite, due to increasing fever and deteriorating health condition, the man was admitted to the Intensive Care Unit of the same hospital. The patient was conscious, fully communicative, without any abnormalities in the neurological examination, and reported anuria. Initial tests revealed low blood pressure (87/60 mmHg), tachycardia (140/min), and increased inflammatory markers (WBC 11.3 thousand/ $\mu$ L; CRP 165.6 mg/L; PCT 9.58 ng/mL)

## WSTĘP

Bakterie z rodzaju *Capnocytophaga* należą do rodziny *Flavobacteriaceae*. Są to Gram-ujemne, wydłużone, cienkie, wrzecionowate pałeczki, które do namnażania i rozwoju wymagają dużej ilości dwutlenku węgla w atmosferze hodowli (bakterie kapnofilne) (1). Znanych jest siedem gatunków bakterii z rodzaju *Capnocytophaga*, spośród których pięć kolonizuje jamę ustną człowieka, będąc zarówno składnikiem mikrobiomu, jak i potencjalnym patogenem. Opisywane są endogenne choroby przyczyniające się do etiologii *Capnocytophaga*, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, a w przypadku immunosupresji – także infekcje rozsiane, jednak są to pojedyncze przypadki na świecie (1-3). Pozostałe dwa gatunki *Capnocytophaga* – *C. canimorsus* i *C. cynodegmi* zdecydowanie częściej wywołują infekcje u ludzi. Obecna nazwa rodzajowa została zaproponowana w 1989 r. przez Brennera i pochodzi od łacińskich słów: *canis* – pies oraz *morsus* – ugryzienie, sugerując zakażenie ran po pogryzieniu przez psa (1). Bakterie *Capnocytophaga* występują fizjologicznie w jamie ustnej psów i kotów, stanowiąc podstawowe gatunki mikrobiomu. Ze względu na coraz częściej opisywane przypadki zapalenia wsierdzia o etiologii *Capnocytophaga canimorsus*, a także trudności z hodowlą w warunkach laboratorium, część środowiska naukowego chciałaby włączyć je do patogenów z grupy HACEK (4).

## OPIS PRZYPADKU

Do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego zgłosił się 71-letni mężczyzna pogryziony przez własnego psa (pies szczepiony p/wściekliźnie). Na grzbiecie ręki lewej widoczna była niewielka, płytka rana. Ukrwienie, unerwienie i ruchomość kończyny pozostały prawidłowe. Podano anatoksynę tężcową i zalecono dalsze szczepienia zgodne ze schematem u lekarza POZ. Na podstawie wywiadu odnośnie zwierzęcia oraz stanu klinicznego pacjenta oceniono, iż ryzyko rozwoju wściekliźny nie występuje. Na SOR opracowano ranę, założono opatrunki, podano leki p/bólowe i wypisano pacjenta do domu z zaleceniem higieny rany.

Po 5 dniach od pogryzienia, z powodu narastającej gorączki i pogarszającego się stanu zdrowia, mężczyzna trafił na Oddział Intensywnej Terapii tego samego szpitala. Pacjent był przytomny, w pełnym kontakcie, bez odchyleń w badaniu neurologicznym, zgłaszał anurię. W badaniach przy przyjęciu stwierdzono: obniżone ciśnienie (87/60 mmHg), tachykardię (140/min), podwyższone parametry zapalne (WBC 11,3 tys/ $\mu$ L; CRP 165,6 mg/L; PCT 9,58 ng/mL) (Ryc. 1 i 2). Pacjent był odwodniony, z wielochorobowością (niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipi-

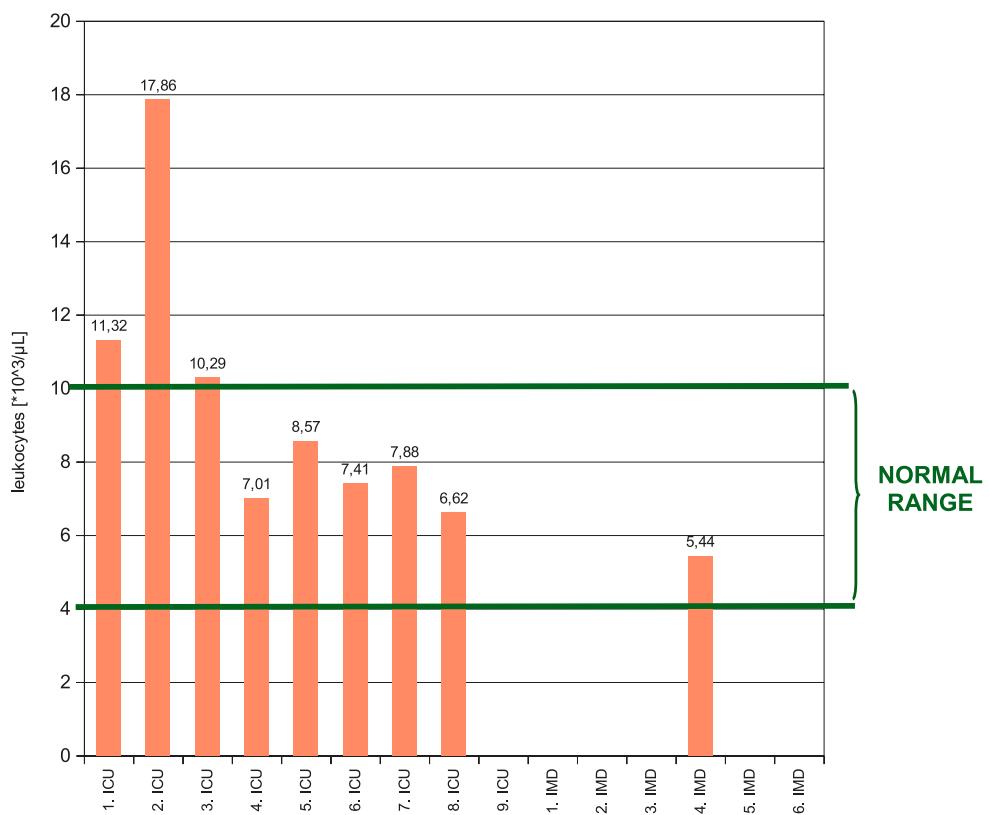


Figure 1. Distribution of leukocytes over subsequent days during the patient's hospital stay in the Anesthesiology and Intensive Care Unit (ICU) and in the Internal Medicine Department (IMD)

Rycina 1. Rozkład leukocytów w kolejnych dniach pobytu pacjenta w szpitalu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz na Oddziale Chorób Wewnętrznych

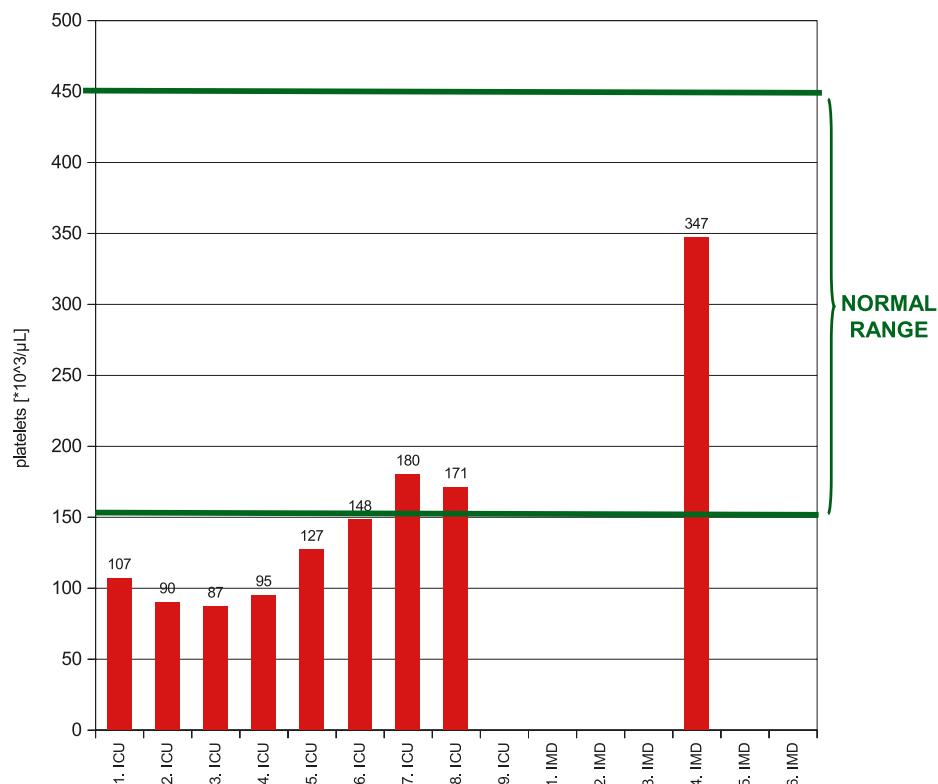


Figure 2. Distribution of Platelets Over Subsequent Days During the Patient's Hospital Stay in the Anesthesiology and Intensive Care Unit and in the Internal Medicine Department

Rycina 2. Rozkład płytka krwi w kolejnych dniach pobytu pacjenta w szpitalu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz na Oddziale Chorób Wewnętrznych

(Fig.1 and Fig. 2). The patient was dehydrated and had numerous comorbidities (heart failure, hypertension, hyperlipidemia, ischemic stroke with paralysis, abdominal aortic aneurysm, liver cyst, left kidney stones). Blood and urine samples were collected for culture from various venous sites.

In the following days, the patient's condition deteriorated despite empirical antimicrobial treatment (ceftriaxone 1 g every 12 hours i.v.) (5). Due to worsening respiratory parameters (COVID-19 negative), levofloxacin (750 mg every 24 hours i.v.) was added on the third day of hospitalization. The patient developed circulatory failure but continued spontaneous diuresis. Blood cultures were positive (anaerobic bottle), but identification of the species using classical methods was not successful, as biochemical identification tests suggested Gram-negative cocci (*Neisseria* spp. or *Moraxella* spp.). Meanwhile, microscopic examination of blood samples and Gram-stained cultures revealed thin Gram-negative rods, not cocci. Identification using MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker) was decided and on the 11th day of hospitalization, *Capnocytophaga canimorsus* bacilli were identified in all positive blood culture bottles.

Of note, until the bacterial species in the patient's blood was identified, vascular infection was not associated with the bite wound, primarily because the wound showed no signs of infection. In the following days, the inflammation parameters stabilized (Fig. 1 and Fig. 2), therefore intravenous treatment was continued (ceftriaxone + levofloxacin). After 16 days of hospitalization, the patient was discharged home in good general condition.

#### CHARACTERISTICS OF THE GENUS *CAPNOCYTOPHAGA*

*Capnocytophaga* bacteria are slow-growing, Gram-negative bacilli that have the ability to survive inside phagocytes, mainly macrophages. This is due to their capacity to produce catalase and oxidase, as well as synthesis of sialidase, which inhibits the bactericidal effect of macrophages (1,4). Interestingly, species that colonize the oral cavity of dogs and cats, such as *C. canimorsus* and *C. cynodegmi*, have the ability to produce catalase and oxidase, while other *Capnocytophaga* species inhabiting the human oral cavity do not produce these enzymes (1). *Capnocytophaga* rods evade the immune response by "hiding" in phagocytes, which either causes no inflammatory response or a weak response (4). The microorganism's adaptation to parasitism is a complex of outer membrane enzymes that enables the uptake of amino sugars from glycoproteins of human cells. This mechanism may result in an increased numer of

demia, po udarze niedokrwiennym mózgu z niedowładem, tętniakiem aorty brzusznej, torbielą wątroby, kamicą nerki lewej). Zdecydowano o pobraniu krwi na posiew z różnych naczyń żylnych oraz moczu.

W kolejnych dniach stan pacjenta pogarszał się, pomimo włączenia empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego (ceftriaxon 1 g co 12 godzin i.v.) (5). Z powodu pogorszenia parametrów oddechowych (test w kierunku COVID-19 ujemny), w 3 dobę hospitalizacji dołączono lewofloksacynę (750 mg co 24 godz. i.v.). Pacjent stał się niewydolny krążeniowo, lecz obecna była diureza własna. Uzyskano dodatnie posiewy krwi (butelka beztlenowa), jednak nie udało się ustalić gatunku bakterii metodami klasycznymi, ponieważ testy identyfikacji biochemicznej wskazywały na Gram-ujemne ziarenkowce *Neisseria* spp. lub *Moraxella* spp. Tymczasem, w preparatach mikroskopowych z próbki krwi oraz z hodowli barwionych metodą Grama, zaobserwowano cienkie Gram-ujemne pałeczki, a nie ziarenkowce. Zdecydowano o zastosowaniu identyfikacji metodą spektrometrii masowej MALDI-TOF (firma Bruker), dzięki której, w 11 dobę hospitalizacji, zidentyfikowano pałeczki *Capnocytophaga canimorsus* ze wszystkich dodatnich butelek z krwią pacjenta.

Warto podkreślić, że aż do dnia ustalenia gatunku bakterii wyhodowanej z krwi pacjenta, nie łączono zakażenia łożyska naczyniowego z raną po pogryzieniu, głównie dlatego, że rana nie wykazywała cech zakażenia. W kolejnych dniach parametry zapalne stabilizowały się (Ryc. 1 i 2), dlatego kontynuowano terapię dożylną (ceftriaxon + lewofloksacyna). Po 16 dniach hospitalizacji pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu.

#### CHARAKTERYSTYKA RODZAJU *CAPNOCYTOPHAGA*

Bakterie *Capnocytophaga* to wolnorosnące pałeczki Gram-ujemne, które wykazują umiejętność przetrwania wewnątrz fagocytów, głównie makrofagów. Jest to spowodowane zdolnością do wytwarzania katalazy i oksydazy oraz syntezy sialidazy, hamującej bakteriobójcze działanie makrofagów (1,4). Co ciekawe, zdolność wytwarzania katalazy i oksydazy mają gatunki kolonizujące jamę ustną psów i kotów *C. canimorsus*, *C. cynodegmi*, podczas gdy pozostałe gatunki *Capnocytophaga*, zasiedlające jamę ustną człowieka, nie wytwarzają tych enzymów (1). Pałeczki *Capnocytophaga* unikają odpowiedzi immunologicznej „ukrywając się” wewnątrz fagocytów, przez co odpowiedź zapalna nie jest wzbudzana lub jest ona słabo wyrażona (4). Pewnym przystosowaniem drobnoustroju do pasożytnictwa jest kompleks enzymów błony zewnętrznej, który umożliwia pobór aminocukrów z glikoprotein komórek człowieka. Taki mechanizm może skutkować

complications in some patients, e.g. in patients with alcoholic liver disease (1). *Capnocytophaga* rods do not have high nutritional requirements, but their slow growth in laboratory conditions makes their identification difficult (4,6). Optimal growth conditions for *Capnocytophaga* are provided by agar enriched with 5% sheep blood or Casman (chocolate) agar and an atmosphere of 5-10% CO<sub>2</sub> (1,4).

## PATHOGENICITY

The most commonly reported infections associated with *Capnocytophaga* are skin and soft tissue infections, as well as cellulitis following animal bites. Occasionally, these infections have further consequences such as peritonitis, cholecystitis, osteomyelitis, and sepsis. Endocarditis with perivalvular abscess, myocarditis, meningitis, paraspinal abscesses, and septic arthritis are also observed. Rare complications of *Capnocytophaga* infections include Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis with fever and rash) and Waterhouse-Friderichsen syndrome in the course of sepsis (1,4).

## EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

Dogs, and less frequently cats, are carriers of the pleomorphic rods *Capnocytophaga canimorsus* and *C. cynodegmi*. Therefore, a common point of entry for human infection is an animal bite wound and contamination of the wound with saliva. However, for generalized infection to occur, additional risk factors must occur, the most important of which is immunosuppression (1).

Serious generalized *Capnocytophaga canimorsus* infections precede dog/cat bites in 33%-56% of cases (2,4). According to de Boer's study, 89% of individuals had some form of contact with animals before infection (3). Interestingly, men are more susceptible (the male to female ratio is 3.75:1), and the average age is 58 years (3). Risk factors for disseminated infections include comorbidities such as chronic liver disease, asplenia, COPD, renal failure, alcoholism, chronic pneumonia, hematologic malignancies, Hodgkin's lymphoma, hairy cell leukemia, Waldenstrom's macroglobulinemia, and Echinococcus granulosus infection, which impairs the host's immune response and leads to immunosuppression (1,3,4,6,7).

Additional risk factors for bite wound infection include the extent and depth of tissue damage and the wound's location (hand, foot, face, and genitals) (6). Cases of endocarditis are found in men in 78% of cases, and the average age is 53 years (4). Predisposing factors to *Capnocytophaga* endocarditis include aortic stenosis, atrial myxoma, implanted pacemaker,

wzrostem powikłań u niektórych pacjentów, np. z chorobą alkoholową wątroby (1). Pałeczki *Capnocytophaga* nie mają wysokich wymagań odżywczych, ale ich wzrost w warunkach laboratoryjnych jest powolny, co utrudnia ich identyfikację (4,6). Optymalne warunki wzrostu *Capnocytophaga* zapewnia agar wzbogacony 5% krwią baranią lub agar Casmana (czekoladowy) oraz atmosfera 5-10% CO<sub>2</sub> (1,4).

## CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Najczęściej opisywane przypadki zakażeń, w których udowodniono udział *Capnocytophaga*, to infekcje skóry i tkanki podskórnej oraz zapalenie tkanki łącznej po pogryzieniach przez zwierzęta. Czasami obserwowało dalsze konsekwencje tych infekcji w postaci zapalenia otrzewnej, zapalenia pęcherzyka żółciowego, kości, szpiku oraz bakteriemii i sepsy. Obserwowało także: zapalenie wsierdzia z ropniem okołozastawkowym, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropnie okołokręgosłupowe czy septyczne zapalenie stawów. Do rzadkich powikłań zakażeń *Capnocytophaga* zaliczamy zespół Sweeta (tj. ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką i wysypką) oraz zespół Waterhouse'a-Friderichsena w przebiegu sepsy (1,4).

## EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Nosicielami pleomorficznych pałeczek *Capnocytophaga canimorsus* i *C. cynodegmi* są psy, rzadziej koty, dlatego wrotami zakażenia człowieka jest najczęściej rana powstała w wyniku pogryzienia przez zwierzę i zaślinienie rany. Jednak aby doszło do uogólnionej infekcji muszą istnieć dodatkowe czynniki ryzyka, z których najistotniejsza jest immunosupresja (1).

Poważne infekcje uogólnione o etiologii *Capnocytophaga canimorsus* są poprzedzone pogryzieniem przez psa/kota w 33%-56% przypadków (2,4). Wg. badań de Boer, 89% osób miało jakikolwiek kontakt ze zwierzęciem przed zakażeniem (3). Co ciekawe, bardziej podatni są mężczyźni (stosunek M:K wynosi 3,75:1) oraz osoby ze średnią wieku wynoszącą 58 lat (3). Do czynników ryzyka infekcji uogólnionych zalicza się współistniejące choroby jak: przewlekłe choroby wątroby, asplenia, POChP, niewydolność nerek, alkoholizm, przewlekłe zapalenie płuc, nowotwory układu hematopoetycznego, chłoniak Hodgkina, białaczka włochatokomórkowa, makroglobulinemia Waldenströma, czy też zarażenie *Echinococcus granulosus*, który powoduje upośledzenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza i prowadzi do immunosupresji (1,3,4,6,7). Dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia infekcji rany po pogryzieniu jest rozległość i głębokość uszkodzenia tkanek

and audible murmurs (4). According to Zajkowska, as many as 40% of *Capnocytophaga canimorsus* infections occur in previously healthy individuals (1).

#### SYMPTOMS OF INFECTION AND FATALITY

The symptoms of infection are not specific – skin lesions may be minor or extensive, with fever, fatigue, abdominal pain, and shortness of breath (Table 1). Purulent discharge from the wound, inflammation of the lymphatic vessels, and local enlargement of the lymph nodes may appear around the bite site (1). In meningitis, the patient presents with positive meningeal symptoms, photophobia, and confusion, similar to most cases of meningitis. However, if fever is caused by *C. canimorsus*, fever is less frequently observed (1,3). Meningitis of this etiology should always be considered when meningeal symptoms occur in association with a dog or cat bite. It is worth noting that symptoms in the case of *Capnocytophaga canimorsus* infection appear gradually, after a few days or even up to three weeks after the bite (1,3,4,6,8-15).

Similar cases of infections after dog bites reported in the literature are presented in the table for comparison (6,8-15). In all cases, the etiological factor was *Capnocytophaga canimorsus*, and the wound did not have to be extensive (in one case, infection was suspected after being licked by the animal). The antibiotic therapy used led to recovery in the vast majority of cases (Table 1).

The mortality rate for severe *Capnocytophaga* infections is 30%, but increases to 60% for septic shock. This may be due to the slow growth of the bacteria in laboratory conditions, which makes diagnosis difficult (1-3,6,8-15). In extreme cases, a positive blood culture can only be obtained post-mortem (4,12). The underestimation of the actual number of serious infections caused by *Capnocytophaga* may result from the sensitivity of the bacteria to some antibiotics used in empirical therapy, difficulties in identifying species of rare microorganisms using available identification systems, and the cessation of further blood sample collection for culture when initial samples turn out to be negative (2-4,7).

#### DIAGNOSTIC CHALLENGES

The diagnostic materials from which *Capnocytophaga* bacilli are most often isolated is venous blood collected for culture, cerebrospinal fluid, or possibly a swab from the tissues surrounding the wound after an animal bite (1,6,8-15). The slow growth of the microorganism (5-7 days) means that despite the use of an atmosphere enriched with 5-10% CO<sub>2</sub> and blood-rich media, these small colonies

oraz umiejscowienie rany (ręka, stopa, twarz i narządy płciowe) (6). Przypadki *endocarditis* opisywano głównie u mężczyzn – 78% przypadków, ze średnią wieku wynoszącą 53 lata (4). Zapaleniu wsierdzia o etiologii *Capnocytophaga* sprzyjają: stenoza aortalna, śluzak przedścionka, wszczepiony rozrusznik i słyszalne szmery (4). Według Zajkowskiej, do 40% zakażeń *Capnocytophaga canimorsus* występuje u przednio zdrowych osób (1).

#### OBJAWY ZAKAŻENIA I ŚMIERTELNOŚĆ

Objawy zakażenia nie są charakterystyczne – zmiany skórne mogą być zarówno niewielkie jak i rozległe, pojawia się gorączka, zmęczenie, ból brzucha, spływanie oddechu (Tab.1). W okolicy ugryzienia może pojawić się ropny wyciek z rany, zapalenie naczyń limfatycznych, miejscowa limfadenopatia (1). W przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych pacjent wykazuje dodatnie objawy oponowe, fotofobię, zdezorientowanie, jak w przebiegu większości ZOMR, jednak jeśli przyczyną jest *C. canimorsus*, rzadziej obserwowana jest gorączka (1,3). ZOMR o tym podłożu należy rozważyć zawsze, gdy objawy oponowe występują razem z pogryzieniem przez psa lub kota. Warto podkreślić, że objawy w przypadku zakażenia *Capnocytophaga canimorsus*, pojawiają się stopniowo, po kilku dniach lub nawet po 3 tygodniach po pogryzieniu (1,3,4,6,8-15).

Podobne przypadki zakażeń po pogryzieniu przez psa opisywane w literaturze, przedstawiono w tabeli dla porównania (6,8-15). We wszystkich, czynnikiem etiologicznym był szczep *Capnocytophaga canimorsus*, zranienie nie musiało być rozległe (w jednym przypadku podejrzewano zakażenie po polizaniu przez zwierzę), a zastosowana antybiotykoterapia, skutkowała w przeważającej większości wyleczeniem pacjenta (Tab.1).

Śmiertelność w przypadku ciężkich zakażeń o etiologii *Capnocytophaga* wynosi 30%, ale jeśli wystąpi wstrząs septyczny – wzrasta do 60%. Przyczyną tego może być powolny wzrost bakterii w warunkach laboratorium, co utrudnia postawienie diagnozy (1-3,6,8-15). W skrajnych przypadkach dodatni posiew krwi można uzyskać dopiero post mortem (4,12). Niedoszczawanie rzeczywistej liczby ciężkich zakażeń wywołanych przez *Capnocytophaga* może być spowodowane wrażliwością bakterii na niektóre antybiotyki stosowane w terapii empirycznej, trudnościami w ustaleniu gatunku rzadko występujących drobnoustrojów przy pomocy dostępnych systemów identyfikacyjnych oraz rezygnacja z pobierania kolejnych próbek krwi na posiew w przypadku, gdy pierwsze próbki okazały się ujemne (2-4,7).

Table 1. Comparison of clinical cases of *Capnocytophaga canimorsus* infections from the literature (Patients 1-9) with the described case (Patient 10) (6, 8-15)  
Tabela 1. Porównanie przypadków klinicznych zakażeń o etiologii *Capnocytophaga canimorsus* pochodzących z literatury (Pacjenci 1-9) z opisywanym przypadkiem (Pacjent 10) (6,8-15)

	Patient 1 (8)	Patient 2 (9)	Patient 3 (10)	Patient 4 (11)	Patient 5 (12)	Patient 6 (13)	Patient 7 (14)	Patient 8 (15)	Patient 9 (6)	Patient 10
gender/age (in years)	F / 63	M / 41	M / 59	M / 49	F / 80	F / 62	F / 70	M / 43	M / 43	M / 71
event	dog bite, hand	dog bite, left arm	dog bite, right hand	unclear contact with a dog	dog bite, finger of the right hand	dog bite, hand	licked by a dog, no bite	dog bite	dog bite	dog bite, left hand
syntax	fever (39.9°C), chills, tachypnoe	2 days before the first symptoms	3 weeks before the first symptoms	a few days before the onset of the illness	3 days before hospital admission	5 days before the first symptoms	no data	no data	2 days before the first symptoms	5 days before hospital admission
material / identification method	Positive blood culture, Species identification: MALDI Biotyper									
treatment	empirical: LVX, (susp. pneumonia), MEM; targeted therapy: SAM + CRO	empirical: CXM + MTR + rabies vaccine + tetanus vaccine + rabies immunoglobulin	targeted therapy: CRO 6 weeks, then DOX p.o. 6 months	targeted therapy: TZP then AMC + KLR + CIP	empirical: CTX + MTR then TZP	targeted therapy: VAN + MEM	targeted therapy: TZP	empirical: CXM + MTR + GM, then LKM, DOX, MEM 14 days	empirical: CXM + MTR + VAN	empirical: CRO + LVX
patient condition	recovered, but requires hemodialysis (end-stage renal failure)	recovered, no complications	recovered, no complications	death on the 15th day of hospitalization (multisystem organ failure)	death	recovered, no complications	recovered	recovered, no complications	recovered	recovered, no complications

Legend for abbreviations in the table (alphabetically): AK - amikacin, AMC - amoxicillin/clavulanic acid, CC - clindamycin, CIP - ciprofloxacin, CRO - ceftriaxone, CTX - cefotaxime, CXM - cefuroxime, DDX - doxycycline, GCS - Glasgow Coma Scale, GM - gentamicin, IPM - imipenem, KLR - clarithromycin, LKM - levofloxacin, MEM - meropenem, MTR - metronidazole, SAM - ampicillin/subbactam, TZP - piperacillintazobactam, VAN - vancomycin

may be mistakenly missed, especially when other microorganisms also grow in the cultures.

Another diagnostic challenge is species identification. Classic identification tests based on the biochemical activity of the microorganism often make it difficult to differentiate *Capnocytophaga* species and even to correctly determine the genus. These bacteria are often incorrectly identified in biochemical tests as belonging to the genus *Moraxella* spp. or *Neisseria* spp., which contradicts the appearance of colonies on agar and cell morphology in microscopic preparations. To distinguish *C. canimorsus* from *C. cynodegmi*, a sucrose and raffinose fermentation test is necessary, and is positive for *C. cynodegmi* and negative for *C. canimorsus*. In turn, *C. canimorsus* shows a positive arginine dihydrolase test and negative urease, nitrate, and indole test (1,4).

A good method for identifying rare microorganisms is MALDI-TOF mass spectrometry, which, despite the high cost of the equipment, is increasingly available in microbiology laboratories. The MALDI-TOF method is based on the spectrometric analysis of the molecular weight of microbial surface proteins using a laser and requires only a positive culture and a small amount of live bacteria.

## TREATMENT

It should be noted that routine prophylactic use of antibiotics after animal or human bites is not recommended unless the source of infection is identified, because the use of antibiotics does not prevent wound infection (5,7).

Polish guidelines recommend antibiotic therapy for the treatment of infected wounds after bite, and the selected treatment regimen depends on the severity of the wound infection (5):

- Oral therapy:
  - Amoxicillin/clavulanic acid 875/125 mg every 12 hours
  - or Doxycycline 100 mg every 12 hours
  - or Cefuroxime 500 mg every 12 hours + Metronidazole 500 mg every 8-12 hours
  - or Moxifloxacin 400 mg every 24 hours
- Intravenous therapy:
  - Piperacillin/tazobactam 4.5 g every 6 hours
  - or Meropenem 1 g every 8 hours or Imipenem 1 g every 6 hours
  - or Moxifloxacin 400 mg every 24 hours
  - or Levofloxacin 750 mg every 24 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours
  - or Ciprofloxacin 400 mg every 12 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours
  - or Cefuroxime 1.5 g every 8 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours

## PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE

Materiałem diagnostycznym, z którego najczęściej izolowane są pałeczki *Capnocytophaga* to krew żylna pobrana na posiew, płyn mózgowo-rdzeniowy, ewentualnie wymaz z tkanek okolicy zranienia przez zwierzę (1,6,8-15). Wolny wzrost drobnoustroju (5-7 dni) powoduje, że pomimo zastosowania atmosfery wysokiej 5-10% CO<sub>2</sub> oraz podłoży bogatych w krew, można te drobne kolonieomykłowo przegapić, szczególnie gdy w posiewach rosną jeszcze inne drobnoustroje.

Kolejnym problemem diagnostycznym jest identyfikacja do gatunku. Przy użyciu klasycznych testów identyfikacyjnych opartych na aktywności biochemicznej drobnoustroju, częste są trudności w zróżnicowaniu gatunków *Capnocytophaga*, a nawet w prawidłowym ustaleniu rodzaju. Najczęściej bakterie te w testach biochemicznych są mylone z rodzajem *Moraxella* spp. lub *Neisseria* spp., co jest sprzeczne z wyglądem kolonii na agarze i wyglądem komórek w preparatach mikroskopowych. Z kolei, aby odróżnić od siebie *C. canimorsus* i *C. cynodegmi*, należy wykonać test fermentacji sacharozy i rafinozy, który jest dodatni dla *C. cynodegmi*, natomiast ujemny dla *C. canimorsus*. Z kolei *C. canimorsus* wykazuje dodatni wynik testu dla dihydrolazy argininy i ujemny wynik testu dla ureazy, azotanów oraz indolu (1,4).

Dobrą metodą w identyfikacji rzadkich drobnoustrojów jest metoda spektrometrii mas MALDI-TOF, coraz bardziej dostępna w laboratoriach mikrobiologicznych, pomimo wysokiej ceny urządzenia. Metoda MALDI-TOF oparta jest na badaniu spektrometrycznym masy cząsteczkowej białek powierzchniowych drobnoustroju przy pomocy lasera i wymaga jedynie dodatniego posiewu i niewielkiej ilości żywych bakterii.

## LECZENIE

Należy podkreślić, że rutynowe stosowanie profilaktyczne antybiotyku po pogryzieniach przez zwierzę czy człowieka nie jest zalecane, jeśli nie zostało zidentyfikowane źródło infekcji, ponieważ stosowanie antybiotyku nie chroni przed zakażeniem rany (5,7).

Polskie rekomendacje zalecają stosowanie antybiotykoterapii w leczeniu zakażonych ran po pogryzieniach i wskazują na zastosowanie wybranego schematu leczniczego, w zależności od ciężkości zakażenia tej rany (5):

- w terapii doustnej:
  - amoksycylina/kwas klawulanowy 875/125 mg co 12 godz.
  - lub doksykylina 100 mg co 12 godz.
  - lub cefuroksym 500 mg co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8-12 godz.
  - lub moksifloksacyna 400 mg co 24 godz.;

- or Ceftriaxone 1 g every 12 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours
- or Cefotaxime 1-2 g every 6-8 hours + Metronidazole 500 mg every 8 hours

For immunocompromised individuals, a dog or cat bite may have serious consequences, such as significant swelling at the site of injury, disruption of proper tissue oxygenation, infection of muscles, fascia, periosteum, and joint capsules, leading to bacteremia and sepsis. In such cases, a broad-spectrum antibiotic is recommended. The choice of antibiotic for empiric treatment of sepsis depends on identifying the most likely source of the severe infection (5). If sepsis/septic shock results from a necrotizing infection of skin and soft tissue, intravenous treatment should include:

- Vancomycin 15-20 mg/kg every 8-12 hours
- or Linezolid 600 mg every 12 hours + Piperacillin/tazobactam 4.5 g every 6 hours
- or Meropenem 1 g every 8 hours or Imipenem 1 g every 6-8 hours

*Capnocytophaga* spp. bacteria are sensitive to penicillins, third-generation cephalosporins, carbapenems, doxycycline, and clindamycin. Most strains are also sensitive to macrolides and fluoroquinolones. Penicillins are often the drug of choice (1,2,5). It is worth noting that *Capnocytophaga canimorsus*, which colonizes animals, does not have the ability to produce  $\beta$ -lactamases, unlike other *Capnocytophaga* species (4). These bacteria are naturally resistant to aztreonam, trimethoprim (co-trimoxazole), fosfomycin, and aminoglycosides. Based on treatment regimens for similar serious infections of different etiology, antibiotics are recommended for 21 days for meningitis, 4-6 weeks for endocarditis, and 6-8 weeks for bone or joint infections.

## SUMMARY

1. Even small, superficial wounds caused by animal bites can lead to serious infections, especially in immunosuppressed patients due to age or chronic diseases.
2. The main reasons for delays in the identification of this species are the slow growth of *Capnocytophaga canimorsus* in laboratory conditions and its biochemical activity similar to other bacteria.
3. Accurate identification of bacterial species enables effective therapy, facilitates identification of the source of bloodstream infections, and significantly reduces the risk of complications following infections with rare bacteria, such as *Capnocytophaga canimorsus*.

- w terapii dożylnej:
  - piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz.
  - lub meropenem 1 g co 8 godz. lub imipenem 1g co 6 godz.
  - lub moksifloksacyna 400 mg co 24 godz.
  - lub lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
  - lub ciprofloksacyna 400 mg co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
  - lub cefuroksym 1,5 g co 8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
  - lub ceftriaxon 1 g co 12 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.
  - lub cefotaksym 1-2 g co 6-8 godz. + metronidazol 500 mg co 8 godz.

Dla osób z zaburzeniami odporności pogryzienie przez psa lub kota może mieć poważne konsekwencje, w postaci dużego obrzęku w miejscu zranienia utrudniającego prawidłowe natlenienie tkanek, zakażenia obejmującego mięśnie, powięź, okostną, torebkę stawową, prowadząc do rozwoju bakteriemi i sepsy. Wtedy zaleca się podanie antybiotyku o szerokim spektrum działania. Wybór antybiotyku do terapii empirycznej sepsy zależy od ustalenia, co jest najbardziej prawdopodobnym punktem wyjścia tej ciężkiej infekcji (5). Jeśli sepsa/wstrząs septyczny jest konsekwencją zakażenia skóry i tkanki podskórnej i przebiega z wytworzeniem martwicy, w terapii dożylnej zastosowanie ma:

- wankomycyna 15-20 mg/kg co 8-12 godz.
- lub linezolid 600 mg co 12 godz. + piperacylina/tazobaktam 4,5 g co 6 godz.
- lub meropenem 1 g co 8 godz. lub imipenem 1g co 6-8 godz.

Bakterie *Capnocytophaga* spp. wykazują wrażliwość na penicyliny, cefalosporyny III generacji, karbapenemy, doksyklynę i klindamycynę. Większość szczeprów jest wrażliwa również na makrolidy i fluorochinolony. Najczęściej lekiem z wyboru są penicyliny (1,2,5). Co istotne, *Capnocytophaga canimorsus* kolonizująca zwierzęta, nie ma zdolności do produkcji  $\beta$ -laktamaz, tak jak się to zdarza w przypadku innych gatunków *Capnocytophaga* (4). Bakterie te są naturalnie oporne na aztreonam, trimetoprim (ko-trimoksalol), fosfomycynę i aminoglikozydy. Opierając się na schematach leczenia podobnych ciężkich infekcji o innej etiologii, zaleca się stosowanie antybiotyku 21 dni w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, 4-6 tygodni w przypadku zapalenia wsierdzia, 6-8 tygodni w zakażeniu obejmującym kości lub stawy.

## PODSUMOWANIE

1. Nawet niewielkie, powierzchowne rany spowodowane pogryzieniem przez zwierzęta,

## REFERENCES

1. Zajkowska J, Król M, Falkowski D, Syed N, Kamieńska A. *Capnocytophaga canimorsus* - an underestimated danger after dog or cat bite - review of literature. *Przegl Epidemiol* 2016;70(2):289-295.
  2. Graves D T, Corrêa J D, Silva T A. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J of Dent Res* 2019;98(2):148-156.
  3. de Boer MG, Lambregts PC, van Dam AP, van 't Wout JW. Meningitis caused by *Capnocytophaga canimorsus*: When to expect the unexpected. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:393-398.
  4. Sandoe J A T *Capnocytophaga canimorsus* endocarditis. *J Med Microbiol* 2004;53:245-248.
  5. Źukowska A, Hryniwicz W, Ozorowski T, i in. Wybrane zakażenia skóry i tkanek miękkich - Rany związane z ugryzieniami. W: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Pod redakcją Źukowska A, Hryniwicz W; Warszawa, Narodowy Instytut Leków, 2020; 47-49.
  6. Dobosz P, Martyna D, Stefaniuk E, Szczypa K, Hryniwicz W. *Capnocytophaga canimorsus* opis przypadku ciężkiej sepsy w wyniku pogryzienia przez psa. *Pol Merkur Lekarski* 2015;39(232):219-222.
  7. Matulionytė R, Lissauskienė I, Kekštas G, Ambrozaitis A. Two Dog-Related Infections Leading to Death: Overwhelming *Capnocytophaga canimorsus* Sepsis in a Patient With Cystic Echinococcosis. *Medicina* 2012;48(2):11.
  8. Sardo S, Pes C, Corona A, Laconi G, Crociani C, Caddori P, et al. The Great pretender: the first case of septic shock due to *Capnocytophaga canimorsus* in Sardinia. A Case report and review of the literature. *J Public Health Res* 2022;11(4):1-9.
  9. Ahmad S, Yousaf A, Inayat F, Anjum S. *Capnocytophaga canimorsus*-associated sepsis presenting as acute abdomen: do we need to think outside the box? *BMJ Case Rep* 2019;12:e228167. doi:10.1136/bcr-2018- 228167.
  10. Jordan C S, Miniter U, Yarbrough K, Mengden SJ. Urticular exanthem associated with *Capnocytophaga canimorsus* bacteremia after a dog bite. *JAAD Case Rep* 2016;2(2):98–101.
  11. Langguth P, Leissner L, Zick G, Fischer A, Stuhlmann-Laisesz C, Salehi Ravesh M, et al. Why Asplenic Patients Should Not Take Care of the Neighbour's Dog? A Fatal Course of *Capnocytophaga canimorsus* Sepsis. *Case Rep Infect Dis* 2018;doi.org/10.1155/2018/3870640
  12. Mantovani E, Busani S, Biagioli E, Venturelli C, Serio L, Girardis M. Purpura Fulminans and Septic Shock due to *Capnocytophaga canimorsus* after Dog Bite: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Crit Care* 2018; doi:10.1155/2018/7090268
  13. Bialasiewicz S, Duarte TPS, Nguyen S H, Sukumaran V, Stewart A, Appleton S et al. Rapid diagnosis of *Capnocytophaga canimorsus* septic shock in an immunocompetent individual using real-time Nanopore sequencing: a case report. *BMC Infect Dis* 2019;24;19(1):660.
  14. Wilson P J, Kafetz K, Fink D. Lick of death: *Capnocytophaga canimorsus* is an important cause of sepsis in the elderly. *BMJ Case Rep* 2016; doi:10.1136/bcr-2016-215450.
  15. Killington K, Lee N, Asher R, Farrant O, Stone N. Purpura fulminans secondary to *Capnocytophaga canimorsus* bacteraemia following a dog bite: A case report and review of literature. *Access Microbiol* 2023;doi:10.1099/acmi.0.000505.v3.
- Received:** 28.04.2024  
**Accepted for publication:** 29.07.2024  
**Otrzymano:** 28.04.2024 r.  
**Zaakceptowano do publikacji:** 29.07.2024 r.
- Address for correspondence:**  
Adres do korespondencji:  
Zuzanna Beata Dąbrowska  
Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii Klinicznej  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
email: zuzanna.dabrowska@student.umw.edu.pl

mogą być przyczyną poważnych infekcji, szczególnie u pacjentów w immunosupresji związanej z wiekiem czy współistniejącymi chorobami przewlekłymi.

2. Powolny wzrost pałeczek *Capnocytophaga canimorsus* w warunkach laboratorium oraz aktywność biochemiczna zbliżona do innych bakterii, są głównymi przyczynami opóźnień w identyfikacji tego gatunku.
3. Właściwe rozpoznanie gatunku bakterii umożliwia wdrożenie skutecznej terapii, ułatwia ustalenie źródła zakażenia krwi i znacznie zmniejsza ryzyko powikłań po zakażeniu rzadkimi bakteriami jak *Capnocytophaga canimorsus*.

Seerat Sharma<sup>1</sup>, Nidhi Gupta<sup>1</sup>, Preety Gupta<sup>1</sup>, Tania Goutam<sup>2</sup>

## OBESITY, POCRESCOPHOBIA AND ORAL HEALTH

<sup>1</sup>Public Health Dentistry, Swami Devi Dyal Hospital and Dental College, Golpura, Panchkula, India  
<sup>2</sup>Department of Periodontology, Swami Devi Dyal Hospital and Dental College, Golpura, Panchkula, India

### ABSTRACT

Oral health plays a crucial role in obesity management. Scientific evidence suggests an association between obesity and oral diseases, including periodontal disease, dental caries, tooth erosion, xerostomia, and dentinal hypersensitivity. Maintaining optimal oral health is essential for obese patients, as compromised dentition or oral discomfort can influence dietary habits. However, managing oral health in obese individuals can be challenging due to anatomical limitations and lifestyle choices. A profound knowledge of obesity and its manifestations is essential for oral health professionals to raise awareness and provide patients with comprehensive care.

Pocrescophobia also known as obesophobia, is an intense fear of gaining weight. It affects both adolescent women and men, manifesting as an irrational dread associated with weight gain. Like other phobias, obesophobia falls under the umbrella of anxiety disorders, leading to exaggerated anxiety when discussing or thinking about weight gain. Individuals with this fear may go to extreme lengths to avoid weight gain, which can increase the risk of developing eating disorders. Stress can lead to bruxism, wear away the occlusal surfaces and incisal edges, resulting in flat, shorter teeth. Smooth V-shaped cavities arise when lateral stresses surpass physiological limitations, resulting in gum recession and tooth discomfort. Canker sores, xerostomia, and lichen planus have all been linked to stress.

By addressing both obesophobia and obesity as well as oral health, patients' overall well-being and quality of life can be improved.

**Keywords:** *obesity, oral health, phobic disorders, pocrescophobia.*

*“Obesity is the biggest disease of Mankind – bigger than even cancer. Your self-confidence is low and you become mentally sick”*

Jackky Bhagnani

Obesity is considered as the fifth biggest cause of death globally (1). The prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged between 5 to 19 has increased considerably, from 8% in 1990 to just over 20% in 2022 (2). According to World Health Organization estimates, more than 2.5 billion adults aged 18 and older were overweight in 2022 (2). Of these, nearly 890 million adults were obese (2). 43% of adults aged 18 and over (43% of men and 44% of women) were obese (2). From 1990, the global prevalence of adult obesity has more than doubled, and adolescent obesity has quadrupled (2). In 2022, around 37 million children under the age 5 were overweight (2). Overweight and obesity were once thought to be a problem in high-income countries, but they are now

becoming more common in low- and middle-income countries, particularly in urban areas (2).

People are becoming concerned about the rise in weight gain and associated risk factors. The extreme, irrational and overwhelming fear of gaining weight or getting fat is termed as pocrescophobia also known as obesophobia which originated from two Greek words “obese” which means fat and “phobia” which means fear (3). People who suffer from this phobia will go to extremes to avoid weight gain. They may bring their own food everywhere to control what they eat, criticize themselves excessively, eat very small portions of food and engage in harsh dieting, exercise too much, prevent eating-related activities, and spend a lot of time and money on ways to look, feel, or be thinner, including procedures like liposuction. Pocrescophobia can result in underweight or malnutrition. However, their anxiety of gaining weight persists. It is often connected to and occur in conjunction with other mental illnesses such as (4):

- Anorexia Nervosa
- Bulimia Nervosa

- Avoidant restrictive food intake
- Body dysmorphic disorder
- Orthorexia Nervosa
- Obsessive Compulsive Disorder

## OBESITY AND SYSTEMIC HEALTH

Obesity is becoming a major public health concern, harming our entire health. It is linked to type 2 diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. Obesity and overweight have been linked to elevated blood pressure, which is a major cause of stroke and chronic renal disease. Metabolic syndrome is inextricably linked to obesity (5). Raised waist circumference, high triglyceride levels, high blood pressure, raised fasting blood glucose, and low HDL levels may be present (5). Obese individuals are more likely to develop severe liver disease, cirrhosis, and even liver failure, it may raise the risk of developing some malignancies, gout and osteoarthritis. Sleep apnea and asthma are frequent conditions caused by irritated and restricted airways (5).

## OBESITY AND ORAL HEALTH

A bidirectional association exists between oral and systemic health. Individuals general health is influenced by their oral health, which includes the preservation of the perioral tissues, craniomaxillary complex, periodontal tissues, and dentition. Urbanization and modernization, together with unfavorable dietary trends aimed at increasing fat and sugar consumption while reducing roughage intake, have all led to the development of unhealthy eating patterns. As a result, oral health deteriorates and BMI increases. It is thought that inflammation plays an important role in the link between oral disease and obesity. Dental caries, periodontitis, and tooth loss may be connected with a higher BMI or obesity, whereas a healthy mouth may be associated with a lower BMI. Promoting general and oral health should go along as one, as similar risk factors can be addressed (6).

**Obesity and Salivary Glands.** The salivary glands are one of the primary structures impacted by obesity and its comorbidities, as they are responsible for the release of a variety of enzymes and growth factors required for the biological balance and protection of the oral cavity. It was recently discovered that an imbalance between the amounts of reactive oxygen species (ROS) and antioxidants can play a crucial role in the development of pathologies in the salivary gland (submandibular gland, parotid gland) (7).

**Obesity and Saliva.** Modéer et al. found that childhood obesity is associated with a reduction of the flow rate of stimulated whole saliva compared to

individuals of normal weight, which is linked to dental caries, demonstrating the negative impact of obesity on oral health. Obese adolescents have higher levels of proinflammatory cytokines in their crevicular fluid compared to those of normal weight (8). This is similar to the hyper-inflammatory reaction observed in obese adults by Flink et al., indicating that inflammatory mediators play a role in the hypofunction of the salivary glands (9). Obese individuals have different saliva characteristics, including altered concentrations of sialic acid, phosphorus, and peroxidase activity, as well as decreased flow of stimulated saliva. These changes are correlated with tooth caries and periodontal disease. Salivary alterations, such as phosphate, sialic acid, protein, and immunoglobulin levels, as well as peroxidase activity, could explain the reason why obese children are more likely to develop dental caries (9).

**Obesity and Dental Caries.** Salivary glands and saliva play an important role in dental health by building and maintaining soft and hard tissues. When saliva flow is restricted, oral health issues such as dental caries develop, which are still one of the most common disorders. According to studies conducted in Norway (10) and Saudi Arabia (11), having an above-average waist circumference was strongly correlated with an increase in dental caries among adolescents. Waist circumference is considered to be a more accurate and sensitive anthropometric marker of central adiposity than body mass index.

**Obesity and Periodontitis.** Periodontitis develops as a result of an interaction between dental plaque biofilm and the host's immune response to modifiable factors like obesity. Saito et al. were the first to report a link between obesity and periodontal disease in humans (10). Since then, many researchers have investigated the relationship between obesity and periodontal disease using various obesity metrics such as BMI, waist-hip ratio, body fat, and so on. The study by Ghadah Abu-Shawish et al (2022) revealed a strong link between BMI and periodontitis in Indonesian individuals (12). As a result, BMI can be used to determine the risk of developing periodontitis.

**Obesity and Gingivitis.** Obesity and gingivitis are mutually supportive disorders. Obese people have more gingivitis than usual. Hydroxyproline has long been regarded as a biomarker for collagen degradation. It has been connected to gingivitis and periodontitis, as well as active neutrophil matrix metalloproteinase. JM Goodson determined that obesity increases gingivitis, and gingivitis promotes obesity by a process involving neutrophil activation and collagen degradation, which results in hydroxyproline release (13).

**Obesity and Dental Development.** Obesity in children and teenagers is linked with a rise in

height and bone age. In addition, children who are underweight or overweight may experience variations in tooth eruption. In 2018, a study in Chennai, India, found that obese children have delayed tooth eruption (14). Another study by Sindelarova et al. on the association between obesity and the timing of permanent tooth eruption found that obese children had permanent teeth earlier than normal children (15). Disruption of normal permanent tooth growth might result in the premature appearance of new teeth, which can interfere with treatment planning. Failure to receive timely treatment might result in increasing oral problems such as inadequate occlusion, crowding, and oral hygiene.

**Obesity and Tooth Erosion.** Obese people are at risk of tooth erosion due to vitamin deficiencies, soft drink use, gastric reflux syndrome, and vomiting. Obesity and bariatric surgery are linked to an increased risk of dental wear. Increased prevalence of gastroesophageal reflux and vomiting, which lowers the pH in the oral cavity is consequently a major risk factor for erosive dental wear; and recommended postoperatively, small yet frequent meals (4-6 meals/day), which shortens the regeneration period for the saliva, is of great importance for the hard tissue protection. Cui Yang (2021) revealed that a significant number of obese individuals are at high risk for erosive dental wear and could experience increased pulp exposure, resulting in avitalization of the teeth (16).

**Obesity and Tooth Loss.** Another rising public health concern is tooth loss, which is a result of repeated exposure to untreated oral conditions such dental caries and periodontal disease (17,18). An extreme result of losing teeth is edentulism, which is characterized by having no teeth at all in the mouth. It is also known to lower an individual's quality of life. Severe tooth loss is the 36th most common chronic condition affecting life expectancy worldwide, impacting 2% of the population, according to the Global Burden of Diseases study (19). Obesity is also considered a risk factor for tooth loss. The growth of adipocytes constricts blood vessels that provide cellular nutrients. This scenario promotes the recruitment of macrophages to the core of adipose tissue, worsening the inflammatory load through upregulation feedback. As a result, the inflammatory state lowers the immunological threshold, making overweight individuals more prone to periodontal disease, which is a leading cause of tooth loss. Irrespective of the difficulties in determining the primary cause of tooth loss, obesity is known to increase the risk of both dental caries and periodontal disease (20).

## IMPACT OF POCRESCOPHOBIA ON ORAL HEALTH

Pocrescophobia can develop at any age, but it is most commonly observed in adolescents. They are more sensitive to negative comments from their peers. Females are more likely to exhibit this condition than males. People with this phobia are much more likely to experience panic episodes. Obsession with weight and food can increase anxiety, therefore exacerbating the phobia. They frequently monitor their weight, are obsessed with whatever food they have and the exercise they do to maintain their weight. It leads to low blood pressure, a slower pulse than normal, lack of energy, lightheadedness, hyperhidrosis, mood swings, sleeping difficulties, hair thinning, hair loss, poor bone density, an increased risk of heart attack, and upset stomach (3,4).

Chronic stress accelerates the stress hormone, cortisol which contributes to greater periodontal deterioration (21,22). It is one of the most essential glucocorticoids, a hormone generated by the adrenal cortex. Glucocorticoids suppress immunity by reducing the generation of secretory immunoglobulins and neutrophil activity, thereby impairing defense against periodontal microbes (23). Exposure to cortisol altered the activity profile of the oral microbiome and stimulated the local host immune response, predisposing to periodontitis. (23). Stress is an important factor in teeth grinding and clenching, hence leading to temporomandibular disorders or bruxism (24). Excessive grinding and clenching wears away the occlusal surfaces and incisal edges, resulting in flat, shorter teeth. Smooth V-shaped cavities occur when lateral stresses surpass the physiologic level, followed by gum recession and tooth sensitivity (25). Canker sores, xerostomia and lichen planus are also thought to be associated with stress (26).

**Management of pocrescophobia.** The treatment combines psychotherapy and pharmacotherapy. Psychotherapy involves cognitive behavioral treatment, which includes exposure therapy. Antidepressants, benzodiazepines, and beta blockers are among the drugs used in pharmacotherapy.

- Cognitive behavioral therapy: The foundation for cognitive therapy lies on Beck's tri-part model of emotion, which claims that thoughts, feelings, and behaviors are connected (27). According to this hypothesis, modifying maladaptive thinking is offered as a way to alter the patient's maladaptive affect and behavior. This therapy employs a variety of techniques to address distorted thoughts, including identifying inaccurate thinking, examining the evidence for and against automatic thoughts, challenging and changing

- maladaptive thoughts, altering problematic behaviors, and relating to others in more adaptive ways (27). Exposure therapy is a technique designed to help people confront their concerns. It directly targets avoidance by encouraging anxious individuals to approach feared stimuli, often in a gradual manner (28).
- Medications: Antidepressants like selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are prescribed more often, which includes escitalopram, sertraline, paroxetine, Venlafaxine, Clomipramine (a type of tricyclic antidepressant), moclobemide (a type of antidepressant from the monoamine oxidase inhibitor group of antidepressants), benzodiazepines which are categorised under minor tranquillisers are also used to treat such conditions. Beta blockers like propranolol are used to treat high blood pressure and heart palpitations in severe cases (29).

## CONCLUSION

Obesity, pocrescophobia and oral health are all related in a complex cycle in which the fear of weight gain influences dietary choices. These choices affect both weight and oral health. Poor dental hygiene can have a negative impact on overall health and weight management. Being overweight or obese may increase the chance of developing periodontal disease, dental caries, or tooth loss. Promoting general and oral health as well as physical exercise should go hand in hand because shared risk factors may be weakened. Despite the fact that there is a strong link between oral health and pocrescophobia, further research is required to fully establish this relationship.

## REFERENCES

1. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. Computers in biology and medicine. 2021 Sep 1;136:104754.
2. Obesity and Overweight [Internet]. who.int. WHO; 2024 [cited 2024 Apr 9]. Available from: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)
3. Obesophobia (Fear of Gaining Weight). my.clevelandclinic.org. Cleveland Clinic; 2022 [cited 2024 Feb 15]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22575-obesophobia-fear-of-gaining-weight>
4. Murphy N. What is Obesophobia ? cpdonline.co.uk. 2022 [cited 2024 Feb 15]. Available from: <https://cpdonline.co.uk/knowledge-base/mental-health/what-is-obesophobia/>
5. Issrani R, Reddy J, Bader AK, Albalawi RFH, Alserhani EDM, Alruwaili DSR, Alanazi GRA, Alruwaili NSR, Sghaireen MG, Rao K. Exploring an Association between Body Mass Index and Oral Health-A Scoping Review. Diagnostics (Basel). 2023 Feb 27;13(5):902.
6. Zalewska A, Knaś M, Gińdzieńska-Sieśkiewicz E, Waszkiewicz N, Klimiuk A, Litwin K, Sierakowski S, Waszkiel D. Salivary antioxidants in patients with systemic sclerosis. J Oral Pathol Med. 2014 Jan;43(1):61-8.
7. Roa I, Del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology. Colomb Med (Cali). 2018 Dec 30;49(4):280-287.
8. Modéer T, Blomberg CC, Wondimu B, Julihn A, Marcus C. Association between obesity, flow rate of whole saliva and dental caries in adolescents. Obesity. 2010;18:2367–2373. doi: 10.1038/oby.2010.63.
9. Flink H, Bergdahl M, Tegelberg A, Rosenblad A, Lagerlöf F. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. Community Dent Oral Epidemiol. 2008;36:523–531. doi: 10.1111/j.1600-0528.2008.00432.x.
10. Gudipaneni RK, Albilasi RM, Alrewili O, Alam M, Patil SR, Saeed F. Association of body mass Index and Waist circumference with dental caries and consequences of untreated dental caries among 12- to 14-year-old boys: a cross-sectional study. Int Dent J. (2021) 71:522–9.
11. Saito T, Shimazaki Y., Sakamoto M. Obesity and periodontitis. N. Engl. J. Med. 1998;339:482–483.
12. Abu-Shawish G, Betsy J, Anil S. Is Obesity a Risk Factor for Periodontal Disease in Adults? A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 4;19(19):12684.
13. Goodson JM. Disease reciprocity between gingivitis and obesity. J Periodontol. 2020 Oct;91 Suppl 1(Suppl 1):S26-S34.
14. Parhiz S H, Zamanzadeh M, Ahmadi M, Arabi M, Zamanfar D. The Relationship between Body Mass Index and Dental Development in 5 to 6 Years Old Children in Sari. Int J Med Invest 2019; 8 (3) :29-39
15. Sindelarová R, Soukup P, Broukal Z. The relationship of obesity to the timing of permanent tooth emergence in Czech children. Acta odontologica Scandinavica. 2018;76(3):220-5.
16. Yang C, Hammer FJ, Reissfelder C, Otto M, Vassilev G. Dental Erosion in Obese Patients before and after Bariatric Surgery: A Cross-Sectional Study. J Clin Med. 2021 Oct 24;10(21):4902.
17. Gaio EJ, Haas AN, Carrard VC, Oppermann RV, Albandar J, Susin C. Oral health status in elders

- from South Brazil: a population-based study. *Gerodontology* 2012; 29: 214–223.
18. Chestnutt IG, Binnie VI, Taylor MM. Reasons for tooth extraction in Scotland. *J Dent* 2000; 28: 295–297.
  19. Marcene W, Kassebaum NJ, Bernabe E et al. Global burden of oral conditions in 1990–2010: a systematic analysis. *J Dent Res* 2013; 92: 592–597.
  20. Chait A, Den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020 Feb 25;7:22.
  21. Lu H, Xu M, Wang F, Liu S, Gu J, Lin S, Zhao L. Chronic stress accelerates ligature-induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor- $\alpha$  signaling. *Experimental & molecular medicine*. 2016 Mar;48(3):e223-.
  22. Zhang J, Lin S, Luo L, Zhang Q, Jiao Y, Liu W. Psychological stress: neuroimmune roles in periodontal disease. *Odontology*. 2023 Jul;111(3):554–564. doi:10.1007/s10266-022-00768-8.
  23. Baumeister SE, Reckelkamm SL, Grabe HJ, Nauck M, Klinger-König J, Völzke H, Kocher T, Friedrich N, Holtfreter B. Cortisol and periodontitis: Prospective observational and Mendelian randomization studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Mar 15;14:1100985.
  24. Treatment - Phobia. www.nhs.uk. 2022 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/phobias/treatment/>#:~:text=Selective%20serotonin%20reuptake%20inhibitors%20
  25. Banerji S, Mehta SB, Opdam N, Loomans B. Practical procedures in the management of tooth wear. John Wiley & Sons; 2019 Dec 4.
  26. Yap T, McCullough M. Oral medicine and the ageing population. *Australian Dental Journal*. 2015 Mar;60:44–53.
  27. Kaczkurkin AN, Foa EB. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2015 Sep 30;17(3):337–46.
  28. Knowles KA, Tolin DF. Mechanisms of action in exposure therapy. *Current Psychiatry Reports*. 2022 Dec;24(12):861–9.
  29. Przystańska A, Jasielska A, Ziarko M, Pobudek-Radzikowska M, Maciejewska-Szaniec Z, Prylińska-Czyżewska A, et al. Psychosocial predictors of bruxism. *BioMed research international*. 2019 Oct 13;2019.

**Received:** 02.03.2024

**Accepted for publication:** 10.05.2024

**Address for correspondence:**

Seerat Sharma  
Public Health Dentistry  
Swami Devi Dyal Hospital and Dental College,  
Golpura, Panchkula, India;  
email: drseerat24@yahoo.com

*Aiman Onerova, Ardash Yeslyamgaliyeva*

## PREVALENCE OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

Department of Prosthetic and Pediatric Dentistry, Astana Medical University, Kazakhstan

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Determining the prevalence of inflammatory periodontal diseases makes it possible to determine the age group most prone to them, which will help to implement correct treatment and prevention measures for persons of this group, aimed at increasing the level of individual and public health of the Republic of Kazakhstan.

**PURPOSE.** The purpose of the study was to determine the prevalence of inflammatory periodontal diseases among the population of the city of Astana according to several criteria and to compare data on the statistics of periodontitis incidence from the world and Kazakhstan.

**MATERIAL AND METHODS.** The research was conducted using the methods of clinical examinations and statistical data processing. The study involved 642 people aged 18 to 80 years who, within twelve months, applied to dental institutions in Astana and were checked according to the inclusion and exclusion criteria.

**RESULTS.** Clinical studies included determining the level of oral hygiene using the simplified oral hygiene index OHI-S and determining the condition of periodontal tissue using the community periodontal index of treatment needs CPITN. The research was conducted in five age groups: 18-25, 26-35, 36-50, 51-65, and 66-80 years. It was found that the highest prevalence of various forms of gingivitis and periodontitis was observed in the 66-80 age group – 99% and 69%, respectively. The general distribution in all groups indicated a directly proportional relationship between the frequency of detection of inflammatory periodontal diseases and the age of the participants.

**CONCLUSIONS.** A comparison of data on the incidence of periodontal disease in the world and in Kazakhstan showed a 3.52% lower incidence rate in Kazakhstan compared to the world average. The use of regular and timely preventive and treatment measures for the population group most prone to inflammatory periodontal diseases will make it possible to improve the level of public health.

**Keywords:** *oral hygiene, bleeding gums, calculus, dental plaque, gingivitis*

### INTRODUCTION

Determining the level of public health in international practice is carried out with the help of complex demographic indicators of birth and mortality, average life expectancy, indicators of disability and the general level of physical development (1). Each of these indicators is affected by the level of disease prevalence, which, depending on the scale of coverage, is fixed at the local, regional, state, or global level (2). Therefore, one of the main tasks of the healthcare sectors of each country is the constant monitoring of the prevalence of diseases to ensure a stable epidemiological state. Determining the prevalence of inflammatory periodontal diseases will make it possible to identify the population group most prone to them, which allows the development of correct preventive and therapeutic measures in order to improve the level of public health in Kazakhstan.

Several main problems were formed in this study. The first was the selection of criteria for determining the prevalence of inflammatory periodontal diseases, the second was the lack of international unified methods for determining the prevalence of these diseases, the third was the lack of statistics on the incidence of various forms of periodontitis in the world and in Kazakhstan.

In their study, Ruzuddinov et al. conducted an assessment of the dental health of the adult population of Kazakhstan with the aim of improving removable prosthetics (3). The results of the dental examination of the urban and rural population included the detection of such forms of dental disease as carious lesions, periodontal diseases and defects of the dentition, which were characterized by complete or partial absence of teeth on the upper, lower or both jaws. Since the main attention in this study was directed to the defects of the dentition, in order to identify the need for the

improvement of replacement prosthetics, the problem of choosing criteria for determining the prevalence of carious lesions and periodontal diseases was not solved.

Daminova and Makhkamova estimated the prevalence of inflammatory diseases of the hard and soft tissues of the oral cavity in persons engaged in contact sports (4). To determine the prevalence of these diseases, the dental status of 64 subjects was determined, and a survey was conducted based on a specialized card, which included the identification of the presence or absence of maxillofacial region injuries and the experience of using protective caps. Given the specificity of the task set by the authors, which was to reveal the relationship between diseases of the oral cavity and the presence of injuries received as a result of engaging in contact sports, the use of the proposed criteria for general population studies to detect the prevalence of periodontal diseases is incorrect.

The generally accepted method of diagnosis remains effective during clinical examination, but raises doubts about the correctness of its application for conducting population studies. Gündoğar et al. conducted a cross-sectional study to determine the levels of cytokines, chemokines, and growth factors in gingival crevicular fluid in patients with periodontal disease and in healthy individuals (5). According to the results of the study, the levels of interleukin, interferon g-induced protein 10, macrophage chemotactic protein 1 and vascular endothelial growth factor were significantly higher than in healthy individuals, which makes it possible to use these peptides and proteins as markers of periodontal diseases. Jumayev et al. conducted a study to determine the predictors of the development of chronic gingivitis in children of Turkmenistan (6). The authors found that exceeding the critical number of such pathogens as *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Prevotella oralis*, *Fusobacterium nucleatum* affects the development of chronic catarrhal gingivitis and is a predictor of the occurrence of an inflammatory process in the periodontal tissue. The results of the conducted studies have significant practical value, however, for their use in population studies, a final check must be carried out for the development of specific diagnostic tests.

Nortaev et al. in the study of the prevalence of periodontal disease among workers in the chemical industry provided the global general statistics of these diseases, but the indicators of the countries of the world and Central Asian countries were not given separately (7). Thus, the results obtained for comparing data on the prevalence of periodontitis in the world and in Kazakhstan are currently insufficient.

The purpose of this study was to determine the prevalence of inflammatory periodontal diseases according to several criteria and to compare data on

the incidence of periodontitis in Kazakhstan and the world. The research hypothesis: the prevalence of inflammatory periodontal diseases increases with age among the population of Astana, Kazakhstan. It aligns with the study's purpose and reflects the common understanding in periodontal research that age is a significant factor in the development and progression of periodontal diseases.

## MATERIAL AND METHOD

Clinical examinations included physical and laboratory examinations. Conducting a physical examination consisted in the collection of anamnesis and examination of patients who applied to various dental institutions of the city of Astana for twelve months. The selection of Astana as the study site was determined by the fact that as a capital, the city offers a unique demographic representation, attracting residents from various regions and socioeconomic backgrounds. This provides a diverse population sample. The city's significance as the capital also means that findings from this study could have broader implications for national oral health policies. The variety of the dental institutions in the study was determined by the attempt to capture a broad spectrum of the population and various treatment approaches. The geographic distribution of these institutions within the city was also taken into account to ensure coverage of different city districts and socioeconomic areas.

Formation of the sample was carried out by means of a survey on compliance with the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were as follows: age from 18 to 80 years and absence of contraindications to the examination. Exclusion criteria were met by participants who: due to an unstable state of health required urgent medical care, underwent antibiotic therapy or other drug therapy, underwent dental prophylaxis during the last six months before the start of the study, had a confirmed pregnancy. The sample formed in this way included 642 people, who were divided into 5 groups by age. The age and gender distribution are shown in Table 1.

The age group classifications used in this study were intentionally created to preserve useful and statistically significant cohorts while capturing the evolution of periodontal diseases over various life stages. The five age groups represent significant stages in adulthood that could be associated with various risk factors and oral hygiene practices. This classification offers large enough sample numbers within each category for statistically significant comparisons, and it also permits a detailed examination of the potential changes in periodontal disease prevalence and severity throughout adulthood. These age ranges also correspond to typical

Table 1. Age and gender composition of research participants

Group	Age of participants	Total number of patients	Number of women	Number of men
1	18-25 years old	240	106 (44%)	134 (56%)
2	26-35 years old	112	60 (53%)	52 (47%)
3	36-50 years old	122	50 (41%)	72 (59%)
4	51-65 years old	90	40 (44%)	50 (56%)
5	66-80 years old	60	40 (67%)	20 (33%)

Source: compiled by the authors

cohorts utilized in epidemiological investigations, which makes it easier to draw parallels with other periodontal health research.

Clinical indices were used as an assessment tool during oral examinations to evaluate oral hygiene status. The simplified oral hygiene index OHI-S Greene-Vermillion (1964) was used to determine the level of oral hygiene (8). The method of its determination consisted in staining the vestibular surfaces of teeth – 16, 11, 26, 31 – and the lingual surfaces of teeth – 36, 46 – with an iodine-containing solution and determining plaque and calculus on their surfaces. The OHI-S index was calculated according to the formula:

$$\text{OHI S} = \frac{\sum dp}{n} + \frac{\sum t}{n}, \quad (1)$$

where:  $\Sigma$  – the sum of values; dp – dental plaque; t – tartar; n – the number of examined teeth (usually 6).

The interpretation of the obtained values is given in Table 2.

Table 2. Interpretation of OHI-S index values

Index value	Evaluation of the index	Assessment of oral hygiene
0-0.6	Low	Good
0.7-1.6	Average	Satisfactory
1.7-2.5	High	Unsatisfactory
More than 2.6	Very high	Bad

Source: compiled by the authors.

The condition of the periodontal tissue was determined by calculating the CPITN index of the need for treatment of periodontal diseases (9). To determine the index, tooth rows are divided into sextants – frontal and two lateral, in each of which the periodontal condition of the tooth with the most severe clinical condition is recorded. Attention is drawn to the following clinical symptoms: bleeding gums, tartar, pocket depth. For the examination, a periodontal probe is used, with divisions at the level of 3.5 and 5.5 mm to fix the depth of the pocket. The amount of necessary

medical measures depends on the evaluation of the obtained results (Table 3).

The selection of OHI-S and CPITN was based on their well-established reliability and widespread use in epidemiological research on periodontal health. The OHI-S provides a quantitative assessment of oral hygiene status by evaluating dental plaque and calculus accumulation. The CPITN offers a comprehensive evaluation of periodontal status and treatment needs. Together, these indices allow for a multifaceted analysis of oral health, linking hygiene practices with periodontal outcomes. Their standardized nature facilitates comparisons with other studies worldwide, enhancing the global relevance of the findings. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Microsoft Excel application package and IBM SPSS 23 software for statistical data analysis. Patients or their legal representatives' consent to conduct the examination was obtained.

Table 3. Evaluation of the results of the periodontal examination and the amount of necessary treatment measures

Examination results	Score in points	Scope of treatment measures
Clinically healthy periodontium	0	No treatment is required
Bleeding during probing	1	Improvement of oral hygiene
Periodontal pocket up to 3 mm, bleeding, subgingival calculus	2	Removal of tartar and improvement of oral hygiene
Periodontal pocket 3.5-5.5 mm	3	
Periodontal pocket more than 6 mm	4	Treatment of periodontal disease by surgical methods

Source: compiled by the authors

## RESULTS

When studying the prevalence of inflammatory periodontal diseases, attention was paid to those criteria and methods of determination that provided numerical indicators of this prevalence for the correctness of

comparing its values in the studied groups of patients. For this purpose, the OHI-S Greene-Vermillion simplified oral hygiene index and CPITN periodontal disease treatment need index were used in the study. These indices are used in dental research all over the world and have a clear evaluation system, which facilitates ease of use for comparative studies (10-12).

After determining the level of oral hygiene according to the simplified OHI-S index in each study participant (formula 1), the average value of this index was calculated for each age group (Table 4).

Table 4. Average values of the OHI-S index in the studied groups

Age group	OHI-S index
Group 1 (18-25 years old)	1.9
Group 2 (26-35 years old)	2.5
Group 3 (36-50 years old)	2.6
Group 4 (51-65 years old)	3
Group 5 (66-80 years old)	3.2

Source: compiled by the authors

Using the interpretation of the results of the OHI-S index (Table 2), it can be noted that patients of groups 1, 2 and 3 have a high score of the index, which corresponds to an unsatisfactory assessment of oral hygiene, and patients of groups 4 and 5 have a very high score of the index, indicating a poor hygiene rating. The best indicators were found in the age group of 18-25 years, and in each subsequent data the indicators worsened compared to the previous one, which indicated a decrease in the assessment of oral hygiene depending on the increase in the age of the study participants. This distribution may indicate a relationship between age and oral hygiene. It is also worth paying attention to the difference in the index between the groups. The difference between the first and second groups was 0.6, between the second and third – 0.1, between the third and fourth – 0.4, and between the fourth and fifth – 0.2. The greatest discrepancy was observed between the first and second, as well as between the third and fourth groups. Such an observation may indicate the presence of relative age thresholds, which are characterized by a noticeable decrease in the level of oral hygiene. In this study, these thresholds are found at the age of 25-35 years and 50-65 years. In order to test this hypothesis, it is worth checking the persons of these age categories, dividing them additionally into several more age groups, using, for example, a step of 5 years, and to increase the reliability of the results, use several indicators of oral hygiene, and as a control group, it is recommended to choose participants with no complaints about dental problems in the anamnesis.

To determine the state of the periodontal tissue, the CPITN index of the need for the treatment of periodontal diseases was calculated. The division of tooth rows into sextants made it possible to identify the number of affected sextants of each patient and to statistically determine the average number of sextants per person in each of the studied groups (Table 5).

Table 5. The average number of affected sextants per person in the studied groups

Age group	Average number of affected sextants per person
Group 1 (18-25 years old)	2
Group 2 (26-35 years old)	2.4
Group 3 (36-50 years old)	3
Group 4 (51-65 years old)	3.6
Group 5 (66-80 years old)	3.6

Source: compiled by the authors

As in the case of determining the oral hygiene index, the indicators obtained during the calculation of the average number of affected sextants per person deteriorate according to the increase in the age of the study participants. However, in groups 4 and 5, these indicators have equal values, which indicates the same volume of affected periodontal tissues in their participants.

Using the evaluation of the results of the periodontal examination and the amount of necessary treatment measures (Table 3), it can be noted that no clinically healthy periodontium was found in any of the groups. The results of the examinations of groups 1 and 2 indicated the presence of a periodontal pocket up to 3 mm, subgingival calculus and bleeding gums in a certain part of the patients. The scope of treatment measures, in this case, includes the removal of tartar, improvement and further monitoring of oral hygiene. The results of the examination of group 3 revealed a periodontal pocket of 3.5-5.5 mm in the study participants, the proposed treatment measures are similar to the measures of groups 1 and 2. The assessment of groups 4 and 5 indicates that a certain part of their participants had the same study results as in the participants of the third group, and in the other part, a periodontal pocket of more than 6 mm was found, which in this case involves complex treatment of the periodontium, including the use of surgical methods (13,14).

When examining sextants, attention was paid to clinical symptoms, which include: bleeding gums, tartar, and pocket depth. The average number of sextants with detected symptoms is shown in Table 6.

Table 6. The average number of sextants with detected symptoms of periodontal tissue damage in the studied groups

Age group	Bleeding gums	Tartar	Pocket 4-5 mm	Pocket 6 mm or more
Group 1 (18-25 years old)	1.21	0.6	0	0
Group 2 (26-35 years old)	2.6	1.08	0.05	0
Group 3 (36-50 years old)	2.7	1.8	0.3	0
Group 4 (51-65 years old)	2.65	1.87	0.37	0.21
Group 5 (66-80 years old)	1.31	1.7	0.65	0.3

Source: compiled by the authors

The highest average number of sextants with the detected symptom of bleeding gums was found in the third, fourth and second groups, the lowest in the first and fifth. The detection of calculus was most often observed in the fourth, third and fifth groups, least often in the first and second. A periodontal pocket of 4-5 mm was detected most often in the fifth group and least often – in the second. In the first group it was not found at all. A pocket with a depth of 6 mm was probed only in the fifth and fourth groups, while in groups 1, 2 and 3 it was absent. The fewest symptoms were recorded in the first group, the most in the fifth and fourth.

Taking into account the results of the CPITN index of the need for treatment of periodontal diseases (Tables 5, 6), recommendations for treatment and preventive measures of each of the studied groups were formed. Instructions for improving oral hygiene must be given to 100% of patients in the fourth and fifth groups, 96% in the third group, 70% in the second and 35% in the first; dental prophylaxis is recommended for 97% of patients in the fifth group, 85% in the fourth group, 63% in the third group, 53% in the second group, and 48% in the first group; complex treatment, depending on the presence of detected symptoms, must be given to patients of the fifth, fourth and third groups.

After conducting physical and laboratory examinations of each study participant, the total percentage of diseases with various forms of gingivitis and periodontitis in each study group was calculated using statistical data processing (Table 7).

In the oldest age group, the presence of various forms of gingivitis was detected in almost every studied participant, while in the youngest – less than half. In other groups, the increase in the number of cases of detection of this disease coincided with the increase in the age of the group participants. The same regularity was observed in the case of detection of different forms of periodontal disease. It should be noted that in the first and second groups, the difference in the percentage of detected cases of the disease was insignificant, as in the fourth and fifth groups, and already in the third group it was 2.5 times greater than in the second, and in the fourth almost twice as much as in the third. This observation may indicate

Table 7. Total percentage of gingivitis and periodontitis in the studied groups

Age group	Various forms of gingivitis have been identified	Various forms of periodontitis have been identified
Group 1 (18-25 years old)	47%	10%
Group 2 (26-35 years old)	63%	14%
Group 3 (36-50 years old)	70%	35%
Group 4 (51-65 years old)	87%	67%
Group 5 (66-80 years old)	99%	69%

Source: compiled by the authors

the presence of certain age intervals, during which periodontal tissues may deteriorate, which leads to various forms of periodontitis.

Summarizing the results of the study, it can be noted that the most inflammatory periodontal diseases (gingivitis and periodontitis) are common among people in the age group from 66 to 80 years. Thus, it is worth considering the most effective preventive and curative measures to improve the dental health indicators of persons belonging to this age group. It is also worth paying attention to the age group from 51 to 65 years old, as the prevalence of these diseases in them can be traced to more than half of people.

To understand the objective state of periodontal disease in the republic, it is worth considering the data on the incidence of various forms of periodontitis in the world and comparing them with the data of Kazakhstan. For this purpose, the World Health Organization (WHO) Global Oral Health Report 2022 was used (15). According to its results, the prevalence of severe periodontal diseases, the main of which is periodontitis, was 18.82% in 2019. The distribution of prevalence by region was as follows: European region – 17.89%, African region – 22.80%, Eastern Mediterranean – 17.37%, American region – 18.89%,

Southeast Asia – 20.77%, Western Pacific region – 16.28%. For the correctness of the comparison of the prevalence of periodontal diseases in Kazakhstan and the world, the percentage indicators of several countries of each region were selected, which were added to the WHO report (Table 8).

Comparing the indicators of the prevalence of periodontal diseases in Kazakhstan (16) and in other countries of the world (17-34), it can be noted that the incidence rate in Kazakhstan is 2.59% lower than the level of the region it is a part of, and 3.52% is lower than the world average. Among the presented countries, in terms of the prevalence of this disease, Kazakhstan is at the level of the United States of America, Nepal and Algeria, ahead of Egypt, Saudi Arabia, Sri Lanka and Australia, and inferior to Ukraine, Lithuania, France, Gabon, Kenya, Qatar, Mexico, Haiti, Thailand, New Zealand, Japan.

The conducted comparison did not reveal any dependence between severe periodontal diseases in persons older than 15 years and the geographical position of the countries, as well as their social,

economic and scientific levels. This is partly explained by the main risk factors, the impact of which on the citizens of each country does not depend on the standard of living and the development of the health sector in them, namely: the use of tobacco products and alcohol, the consumption of sugar, including beet, cane, refined and confectionery products with its addition.

Analysing the relationship between the prevalence of severe periodontal diseases and the prevalence of tobacco use, no direct relationship was found. For example, in countries with the same prevalence of tobacco use – Saudi Arabia (14.2%), New Zealand (14.2%) and Australia (14%), the statistical indicator of periodontal disease is 10.8%, 21, 6% and 14.5%, respectively. The correspondence of these indicators is not observed even in the countries with the highest and lowest prevalence of tobacco use. Thus, in Haiti, where it is 7.9%, periodontal disease is found in 18.2% of the population, and in France, where the prevalence of smoking is 33.6%, periodontal diseases are determined in 16.2%. However, the absence of an

Table 8. Prevalence of severe periodontal diseases in the countries of the world by regional distribution and quantitative indicators of risk factors for oral cavity diseases

Region	Country	Prevalence of severe periodontal diseases among persons older than 15 years (%)	Prevalence of current tobacco use among persons older than 15 years (%)	Prevalence of alcohol consumption per capita among persons older than 15 years (l of alcohol/year)	Availability of sugar per capita (g/day)
European region	Kazakhstan	15.3	23.5	5	69.1
	Ukraine	18.9	26.2	8.3	91.3
	Lithuania	21.3	32.3	12.8	93.9
	France	16.2	33.6	12.2	97.5
African region	Algeria	15.9	21	0.6	75.1
	Gabon	27	-	8.1	47
	Kenya	20.6	11.5	2.2	47.3
Eastern Mediterranean region	Egypt	14.2	24.4	0.1	70.9
	Qatar	18.2	12	1.5	-
	Saudi Arabia	10.8	14.2	-	82.9
America region	United States	15.7	23.4	10	90.7
	Mexico	22.7	13.4	5.1	93.9
	Haiti	18.2	7.9	3	64.2
Southeast Asia	Thailand	19.1	22.5	8.5	117.3
	Nepal	14.8	31.5	0.6	18.5
	Sri Lanka	11.2	22.3	2.9	75.6
Western-Pacific region	New Zealand	21.6	14.2	10.7	131.7
	Australia	14.5	14	10.4	100.7
	Japan	20.6	20.5	10.1	44.2

Note: the distribution of countries by region was carried out according to the definition of WHO

Source: compiled on the basis of the 2022 WHO reports on the state of oral health in each country (16-34)

obvious relationship between tobacco use and the level of periodontal health does not prove the absence of its influence in general. Its action damages the respiratory, cardiovascular, nervous and other systems of the body, which leads to deterioration of health in general and the health of the oral cavity in particular.

A comparison of the prevalence of alcohol consumption and the prevalence of periodontal diseases also did not reveal an obvious connection between them. This can be traced to the example of Kenya and Japan, where the prevalence of periodontal disease is the same at 20.6%, and the prevalence of alcohol use per capita in Japan is 4.5 times higher than in Kenya. The lowest prevalence of alcohol consumption was found in Egypt (0.1 l/year), the highest in Lithuania (12.8 l/year), and the rate of periodontal disease in them is 14.2% and 21.3%, respectively, which indicates on the absence of a linear or any other obvious relationship between these indicators. At the same time, excessive alcohol consumption can affect metabolic processes in the body, lead to cardiovascular diseases, diabetes and cognitive disorders, which are risk factors for periodontal disease complications.

Sugar consumption per capita also did not have a direct effect on the rate of periodontal disease. Thus, in New Zealand, the prevalence rate of periodontal diseases is 1% higher than the similar rate in Japan (21.6% and 20.6%, respectively), on the other hand, the rate of sugar availability per capita in New Zealand is three times higher than this Japanese rate (131.7 g/day and 44.2 g/day, respectively). The absence of an obvious relationship between periodontal diseases and the supply of sugar per capita does not exclude the risks caused by its excessive consumption, which are expressed in causing an increase in the number of pathogenic bacteria in the oral cavity and provoking obesity, which greatly complicates the course of periodontal diseases (35).

The use of tobacco products, the abuse of alcohol and sugar are risk factors that can significantly worsen the condition of the oral cavity, including the loss of teeth. Preservation of the dental health of the population is an important step in improving the level of public health as a whole, therefore, actions are currently being taken to reduce these risks. The steps introduced by the governments and relevant bodies in each of the countries to reduce the negative impact of the use of tobacco and alcohol products is the introduction of an excise tax on these products. A similar decision is being considered regarding the excessive consumption of sugar – currently, proposals have been made to establish an excise tax or a special rate on sweetened beverages (15).

Taking into account the obtained results of the study, it can be assumed that the majority of cases

of inflammatory periodontal diseases, on the basis of which the general level of prevalence of these diseases in the republic is formed, falls on the elderly. Accordingly, it can be concluded that efforts to improve treatment and preventive measures should be largely directed to persons of this age group, but additionally provide high-quality dental services to persons of younger age groups in order to avoid deterioration of the condition of the oral cavity in old age.

## DISCUSSION

Statistics on the spread of periodontal diseases indicate that this problem is relevant all over the world. Determining the most disease-prone population group is the task of both international health organizations and the medical branches of each country. A significant contribution to this process is made by research conducted by scientists both at the state level and at the level of a certain administrative or geographical area.

Jiao et al. conducted a study to determine the prevalence and severity of periodontitis in mainland China (36). It was attended by 13,459 people aged 35 to 74, divided into three age groups. The total frequency of periodontitis cases in patients of the youngest group was 52.8%, the middle group was 69.3%, the oldest group was 64.6%, and the frequency of severe periodontitis was 10.6%, 37.3% and 43.5% in three age groups, respectively. This distribution indicated a directly proportional relationship between the severity of the disease and the age of the patients. Also, in the study conducted by the authors, correspondence was established between the severity of periodontitis and the presence of smoking experience, both in the present and in the past. There was no significant gender difference in the severity of the disease. One can agree with the results of the conducted study, as they also indicate a relationship between periodontal disease and the patient's age, however, for a more objective analysis, it would be worthwhile to consider younger age groups as well, and in the older group to expand the sample to include patients older than 74 years or enter an additional age group.

The prevalence of periodontitis among the population of Norway was studied by Stødle et al. (37). 4863 people over the age of 19 took part in the study. The prevalence of periodontitis was determined by the amount of bone tissue loss, which was determined by clinical examination and X-ray. Clinically registered indicators of periodontitis were observed in 72.4% of the studied persons, the increase in the prevalence of the disease was observed after the age of 40, and the presence of its severe forms – after the age of 60. The distribution of periodontitis carried out by the authors by stages and degrees of the disease was as

follows: I stage was observed in 13.8% of patients, II – in 41.1%, III – in 15.3%, IV – in 2.3%; degree A was observed in 5.7% of patients, B – in 60.2%, C – in 6.2%. Agreeing with the conclusions of the authors regarding the relationship between the age of patients and the prevalence of periodontitis, it is worth noting that they coincide with the results of this study. At the same time, attention should be paid to the fact recorded by the authors regarding the increase in the prevalence of the disease after the age of 40, which in a certain way coincides with the observation of this study, which records an increase in the number of cases of various forms of periodontitis in persons aged 36-50 years, compared to younger groups (Table 7).

The epidemiological situation associated with the prevalence of periodontal diseases has an impact not only on the medical and social sectors, but also causes a significant economic burden on the financial sector of each country. An assessment of the direct and indirect economic burden of periodontitis in the United States and Europe was conducted by Botelho et al. (38). Economic data from the United States and 32 European countries were used in the study to estimate the cost of periodontitis for the economies of the countries. An assessment of total costs for health care, stomatology, and periodontology was carried out. According to research results, in 2018, total costs in the United States amounted to 154.06 billion dollars, of which direct costs accounted for 3.49 and indirect costs for 150.57; in Europe, total costs amounted to 158.64 billion euros, direct – 2.52, indirect – 156.12. These evaluations showed the presence of a significant economic burden from periodontal diseases, the greater amount of which falls on indirect costs associated with the consequences of this disease, expressed in the loss of productivity, the appearance of caries, as well as complete or partial loss of teeth. Agreeing with the authors of the study regarding the significant economic burden caused by periodontal disease, it is worth citing the economic statistics of costs for dental care in Kazakhstan. According to a 2019 WHO report, the total cost of dental care was 61 million dollars, and the total cost of lost productivity caused by the five major oral diseases was \$695 million dollars (16).

Improving public health and, accordingly, reducing the economic burden caused by the prevalence of periodontal disease depends on effective preventive and therapeutic measures aimed at solving this epidemiological problem. In their work, Scannapieco and Gershovich dealt with the issue of the prevention of periodontal diseases (39). The authors investigated traditional and new methods of disease prevention, as well as considered the problems that prevent their implementation. As traditionally established and scientifically proven preventive measures, scientists

cite ensuring oral hygiene by cleaning teeth and implants and reducing risk factors (smoking). Examples of new prevention ideas include the use of probiotics, antioxidants, vaccines, and the introduction of alternative chemopreparations with increased effectiveness. The main problem in the implementation of measures to prevent the spread of oral cavity diseases is the condition of their regular compliance, which, despite the simplicity and accessibility of implementation, is difficult to control at the level of both individual and public health.

Modern concepts of treatment of periodontitis were studied by Kwon et al. (40). The authors see the key to successful treatment in dentists' understanding of pathogenesis, aetiology, risk factors, favourable factors and compliance of therapeutic measures with established treatment protocols. For the initial non-surgical therapy, scientists include oral care at home, and regular examination in dental institutions, which involves removing tartar and planning the roots in order to smooth their surface to prevent further accumulation of tartar and bacteria. The use of resective surgical therapy is used for areas with active periodontitis. After surgical treatment, periodontological supportive therapy and regular follow-up are mandatory, which ensure the success of the treatment and prevent tooth loss. Agreeing with the conclusions of both studies (39,40), it is worth noting that regular and timely measures for the prevention of periodontal diseases will significantly reduce the burden on the medical and economic sectors and significantly increase the level of public health of the state.

When choosing preventive and therapeutic measures for periodontal diseases, it is worth paying attention to a number of diseases that are additional risk factors for their occurrence. Genco and Sanz investigated the clinical and social consequences of periodontal diseases (41). In their work, they collected evidence on the existence of a connection between periodontitis and diseases of the cardiovascular system, diabetes, respiratory diseases, rheumatoid arthritis, some types of cancer, obesity, and other metabolic diseases, as well as cognitive disorders, including Alzheimer's disease. Zhao et al. studied the relationship between obesity, bone loss and periodontitis (42). The authors explain this connection with metabolic disorders of bone tissue, as one of the consequences of obesity, which manifests itself in the oral cavity with an increased risk of developing periodontitis. The study was based on relevant laboratory reports with descriptions of biological relationships between bone remodelling caused by obesity and periodontal diseases due to the development of concomitant processes of hyperinflammation, microbial dysbiosis, and immune dysregulation. Also, the potential mechanism of

alveolar bone loss, which is one of the manifestations of clinical changes in periodontal tissue caused by obesity, was studied, and practical considerations regarding the treatment of periodontitis in patients of this category were expressed.

The importance of prevention and timely and high-quality treatment of periodontal diseases is explained, in addition to severe dental consequences, by the formation of negative factors that affect the development and clinical course of certain serious diseases. A study by Li et al. found evidence that periodontitis exacerbates and contributes to the progression of chronic kidney disease through oral flora, cytokines, and oxidative stress (43). The evidence presented by the scientists confirms the presence of the influence of periodontal inflammation along with the increase of inflammatory mediators in the blood serum on atherosclerosis of the kidneys, the deterioration of their function and the development of the terminal stage of renal failure. The review highlights potentially pathogenic factors of chronic kidney disease, such as: bacteria, pro-inflammatory mediators, and oxidative stress. Agreeing with the results of the above studies (41-43), it can be concluded that the development of inflammatory periodontal diseases can be both a risk factor for certain diseases, and independently be susceptible to the influence of the relevant pathological conditions of the body.

The prevalence of inflammatory periodontal diseases worldwide is a problem not only for the health care industry, but also for the economy of each country. Its solution consists in the formation of preventive and curative measures, taking into account all risk factors specific to these diseases. Taking into account the results of the conducted research, which revealed the dependence between the presence of inflammatory periodontal diseases and the age of patients, and the cited studies of other authors, it is possible to form risk groups for these diseases, which include the elderly, people with cardiovascular diseases systems, diabetes, rheumatoid arthritis, obesity and cognitive disorders. Therefore, during a dental examination, special attention should be paid to patients of the older age group and persons with a medical history of one or more of the listed diseases, in order to eliminate the threat of the development and exacerbation of periodontitis and the influence of periodontitis itself on the exacerbation of existing diseases with the help of correct treatment and preventive measures pathological conditions.

## CONCLUSIONS

To achieve the goal of the study, the prevalence of inflammatory periodontal diseases by age was determined using the OHI-S Greene-Vermillion simplified oral hygiene index and the periodontal

disease treatment need index CPITN. The research was conducted in five age groups: 18-25 years, 26-35, 36-50, 51-65, 66-80. The results of the study supported the research hypothesis. It was found that these diseases (gingivitis and periodontitis) were most common in the group of patients aged 66-80 years. A clear trend of increasing disease prevalence with age was observed across all groups, revealing a directly proportional relationship between age and the development of these diseases. The practical significance of the conducted work was revealed in the determination of the population group most vulnerable to inflammatory periodontal diseases in order to focus attention on the need to improve the effectiveness of treatment and preventive measures for persons of this age group in order to improve the level of public health.

A comparison of WHO statistics on the incidence of periodontal disease in Kazakhstan and the world revealed that the prevalence of diseases in Kazakhstan is 15.3%, which is 3.52% lower than the global level. This provides a useful benchmark for assessing Kazakhstan's oral health status in a global context. The result of familiarization with the results of similar works and works that highlight other aspects of this topic was the conclusion about the relevance of the problem of the prevalence of periodontal diseases throughout the world, which is expressed by the level of burden on the medical and economic sectors of all countries, and about additional risk factors for the development of periodontitis, which are systemic diseases. Thus, using the results of this study and taking into account the additional risk factors identified in the process of understanding the topic, as recommendation it was proposed to take into account the risk factors of inflammatory periodontal diseases, which include the elderly age of patients or the presence of one or more systemic diseases, when carrying out treatment and preventive measures, which cause deterioration of periodontal tissue.

One of the important directions for further research on this topic can be considered the influence of eating habits on the periodontal condition, in order to identify food products that can have a negative effect on the condition of the oral cavity in general and periodontal tissue in particular. For a more comprehensive study of this direction, it is worth using the data of dietary and biochemical studies, which indicate the benefits and nutritional value of each of the products.

## REFERENCES

1. Tamayo M, Besoain A, Rebolledo J. Social determinants of health and disability: updating the model for determination. Gac San. 2018;32(1): 96–100.

2. Fernández-Feijoo J, Garea-Goris R, Fernández-Varela M, Tomás-Carmona I, Diniz-Freitas M, Limeres-Posse J. Prevalence of systemic diseases among patients requesting dental consultation in the public and private systems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(1):e89–e93.
3. Ruzuddinov N, Ruzuddinov S, Shayakhmetova MK, Ruzuddinov T, Kamiyeva NA. Evaluation of dental health of the adult population of Kazakhstan and solutions for improving removable prosthetics. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2022;29(3):73–9.
4. Daminova NR, Makhkamova OA. Assessment of the prevalence of inflammatory diseases of the hard and soft tissues of the oral cavity in contact sport athletes. *Am J Interdiscip Res Dev.* 2022;7:147–51.
5. Gündoğar H, Üstün K, Şenyurt SZ, Özdemir EÇ, Sezer U, Erciyas K. Gingival crevicular fluid levels of cytokine, chemokine, and growth factors in patients with periodontitis or gingivitis and periodontally healthy subjects: A cross-sectional multiplex study. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(4):474–80.
6. Jumayev HD, Vysotina IB, Amanov B, Armedova OG, Lukina NL. Parodontogenes of dentogingival sulcus – Predictors of development of chronic catarrhal gingivitis in children with dental and maxillary anomalies. *Bull Probl Biol Med.* 2020;4(158):333–8.
7. Nortaev AB, Usmanov RD, Berdiev OV. Periodontal disease and its complications in 21-30-year-old chemical paint workers. *J Oral Med Craniofac Res.* 2023;Special Issue:21.
8. Dan AD, Gheric DL. Assessment of oral health education with the simplified oral hygiene index in military students – A comparative study. *Oral Health Prev Dent.* 2021;19(1):425–31.
9. Verrusio C, Iorio-Siciliano V, Blasi A, Leuci S, Adamo D, Nicolò M. The effect of orthodontic treatment on periodontal tissue inflammation: A systematic review. *Quintessence Int.* 2018;49(1):69–77.
10. Zharmagambetova A, Tuleutayeva S, Akhmetova S, Zharmagambetov A. Microbiological aspects of the orthodontic treatment. *Georgian Med News.* 2017;264:39–43.
11. Pawar M, Kasuhal D, Kakti A, Alshammari F, Alshammari MF, Dixit S, et al. Manual and powered toothbrushing effectiveness on autistic children's oral hygiene status. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022;14(Suppl 1):S837–S840.
12. Moorthy L, Dixit UB, Kole RC, Gajre MP. Dietary sugar exposure and oral health status in children with autism spectrum disorder: A case-control study. *J Autism Dev Disord.* 2022;52(6):2523–34.
13. Kurmanalina MA, Taganyazova AA, Sumanova AM, Shabanbayeva ZA, Isaeva GK, Maratova DZh. Magnification in contemporary dental practice: The case of Kazakhstan. *J Int Dent Med Res.* 2022;15(1):287–90.
14. Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47(S22):320–51.
15. Global oral health status report 2022. World Health Organization. 2022. URL: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/global-status-report-on-oral-health-2022> (Accessed: 1 June 2024).
16. Oral health country profile. Kazakhstan. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-kaz-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=566f8463\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-kaz-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=566f8463_7&download=true) (Accessed: 1 June 2024).
17. Oral health country profile. Ukraine. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health Ukr-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=275bef62\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health Ukr-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=275bef62_7&download=true) (Accessed: 2 June 2024).
18. Oral health country profile. Lithuania. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-ltu-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=d508a932\\_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-ltu-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=d508a932_6&download=true) (Accessed: 2 June 2024).
19. Oral health country profile. France. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-fra-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=c79a2253\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-fra-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=c79a2253_7&download=true) (Accessed: 30 May 2024).
20. Oral health country profile. Algeria. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-dza-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=a5d1ff45\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-dza-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=a5d1ff45_7&download=true) (Accessed: 1 June 2024).
21. Oral health country profile. Gabon. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-gab-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=cba77df\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-gab-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=cba77df_7&download=true) (Accessed: 1 June 2024).
22. Oral health country profile. Kenya. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-ken-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=c9aa5055\\_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-ken-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=c9aa5055_9&download=true) (Accessed: 30 May 2024).
23. Oral health country profile. Egypt. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-egy-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=9a2a5055\\_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-egy-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=9a2a5055_9&download=true) (Accessed: 30 May 2024).

- health/oral-health-egy-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=e936bbb8\_7&download=true (Accessed: 30 May 2024).
24. Oral health country profile. Qatar. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-qat-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=c8ae8298\\_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-qat-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=c8ae8298_9&download=true) (Accessed: 26 May 2024).
  25. Oral health country profile. Saudi Arabia. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-sau-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=f4ce5c9e\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-sau-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=f4ce5c9e_7&download=true) (Accessed: 26 May 2024).
  26. Oral health country profile. United States of America. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-usa-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=501bb226\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-usa-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=501bb226_7&download=true) (Accessed: 27 May 2024).
  27. Oral health country profile. Mexico. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-mex-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=d868d272\\_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-mex-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=d868d272_6&download=true) (Accessed: 28 May 2024).
  28. Oral health country profile. Haiti. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-hti-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=4e0300f8\\_10&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-hti-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=4e0300f8_10&download=true) (Accessed: 26 May 2024).
  29. Oral health country profile. Thailand. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-tha-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=e72cab7d\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-tha-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=e72cab7d_7&download=true) (Accessed: 28 May 2024).
  30. Oral health country profile. Nepal. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-npl-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=1e39b720\\_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-npl-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=1e39b720_9&download=true) (Accessed: 2 June 2024).
  31. Oral health country profile. Sri Lanka. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-lka-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=9b8e261a\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-lka-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=9b8e261a_7&download=true) (Accessed: 30 May 2024).
  32. Oral health country profile. New Zealand. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-nzl-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=485f343f\\_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-nzl-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=485f343f_9&download=true) (Accessed: 29 May 2024).
  33. Oral health country profile. Australia. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-aus-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=920af8d3\\_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-aus-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=920af8d3_5&download=true) (Accessed: 29 May 2024).
  34. Oral health country profile. Japan. World Health Organization. 2022. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-jpn-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=8a16096b\\_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/oral-health/oral-health-jpn-2022-country-profile.pdf?sfvrsn=8a16096b_9&download=true) (Accessed: 27 May 2024).
  35. Boitsaniuk SI, Manashchuk NV, Patskan LO, Chornii NV. Maintenance care in the treatment of periodontal disease. Bull Med Biol Res. 2022;4(2):57–61.
  36. Jiao J, Jing W, Si Y, Feng X, Tai B, Hu D, et al. The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey (2015–2016). J Clin Periodontol. 2021;48(2):168–79.
  37. Stødle IH, Verket A, Høvik H, Sen A, Koldslund OC. Prevalence of periodontitis based on the 2017 classification in a Norwegian population: The HUNT study. J Clin Periodontol. 2021;48(9):1189–99.
  38. Botelho J, Machado V, Leira Y, Proença L, Chambrone L, Mendes JJ. Economic burden of periodontitis in the United States and Europe: An updated estimation. J Periodontol. 2022;93(3):373–9.
  39. Scannapieco FA, Gershovich E. The prevention of periodontal disease – An overview. Periodontol 2000. 2020;84(1):9–13.
  40. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. Int Dent J. 2021;71(6):462–76.
  41. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. Periodontol 2000. 2020;83(1):7–13.
  42. Zhao P, Xu A, Leung WK. Obesity, bone loss, and periodontitis: The interlink. Biomolecules. 2022;12(7):865.
  43. Li L, Zhang YL, Liu XY, Meng X, Zhao RQ, Ou LL, et al. Periodontitis exacerbates and promotes the progression of chronic kidney disease through oral flora, cytokines, and oxidative stress. Front Microbiol. 2021;12:656372.

**Received:** 12.03.2024

**Accepted for publication:** 09.07.2024

**Address for correspondence:**

Aiman Onerova

Department of Prosthetic and Pediatric Dentistry

Astana Medical University

email: aiman.onerova@yahoo.com

Katarzyna Camlet<sup>1,2</sup>, Dominik Olejniczak<sup>1</sup>, Aleksandra Maciejczyk<sup>1</sup>, Piotr Jankowski<sup>3,4</sup>

## BURDEN OF ISCHEMIC STROKE IN SUB-SAHARAN AFRICAN COUNTRIES BASED ON DALYS INDEX – TREND ANALYSIS AND IDENTIFICATION OF RISK FACTORS

### OBCIĄŻENIE PAŃSTW AFRYKI SUBSAHARYJSKIEJ ZWIĄZANE Z NIEDOKRWIENNYM UDAREM MÓZGU NA PODSTAWIE WSKAŹNIKA DALY – ANALIZA TENDENCJI ORAZ IDENTYFIKACJA CZYNNIKÓW RYZYKA

<sup>1</sup>Department of Public Health, Medical University of Warsaw, Poland

Zakład Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Internal Medicine Department, Tytus Chałubiński Regional Hospital in Zakopane, Poland

Oddział Wewnętrzny, Szpital Powiatowy im. dra Tytusa Chałubińskiego w Zakopanem

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine and Geriatric Cardiology, Center of Postgraduate Medical Education,  
Warsaw, Poland

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

<sup>4</sup>Department of Epidemiology and Health Promotion, School of Public Health, Center of Postgraduate  
Medical Education, Warsaw, Poland

Zakład Epidemiologii i Promocji Zdrowia, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Stroke burden, measured by DALYs, reveals a growing concern in sub-Saharan Africa. Ischemic stroke, exacerbated by modifiable risk factors like hypertension and household air pollution, poses a significant health challenge. Regional disparities, economic development, and healthcare inefficiencies underscore the need for targeted interventions and further research.

**OBJECTIVE.** This study aims to analyze trends in the burden of ischemic stroke across specific regions in sub-Saharan Africa from 2000 to 2019. The objective is to identify key changes in stroke burden progression and highlight modifiable risk factors.

**MATERIAL AND METHODS.** Utilizing World Health Organization (WHO) data from 2000, 2010, 2015, and 2019, national estimates of ischemic stroke DALYs in 49 sub-Saharan African countries were collected. DALYs were calculated per 100,000 population to reduce the impact of population size. Statistical analyses and visual representations using MapChart were employed to interpret the trends.

**RESULTS.** The study reveals wide variations in ischemic stroke DALYs changes across sub-Saharan African countries from 2000 to 2019. Predominantly, countries in the Eastern and Southern regions experienced adverse increases, while those in the Central and West regions mostly exhibited declines in DALYs. Countries such as Lesotho, Zimbabwe, and Mauritius, saw the most significant DALYs increases, whereas Rwanda, Malawi, and Equatorial Guinea experienced the most favorable changes.

**CONCLUSIONS.** Stroke is a pressing health concern in sub-Saharan Africa. Modifiable risk factors like hypertension and household air pollution necessitate targeted interventions. Tailored healthcare policies, reinforced health systems and comprehensive research into region-specific risk factors are crucial to alleviate stroke-related morbidity and mortality in the region. Addressing these challenges is vital to mitigate the increasing burden of stroke in the particular regions of sub-Saharan Africa.

**Keywords:** *stroke, sub-Saharan Africa, burden, DALYs*

## STRESZCZENIE

**WPROWADZENIE.** Obciążenie (ang. *burden*) związane z udarem mózgu, mierzone za pomocą wskaźnika DALY, stanowi istotny problem w Afryce Subsaharyjskiej. Wystąpienie udaru niedokrwienego mózgu w dużej mierze warunkują modyfikowalne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze i zanieczyszczenie powietrza w gospodarstwach domowych. Różnice regionalne, rozwój gospodarczy i niewydolność opieki zdrowotnej podkreślają potrzebę ukierunkowanych interwencji i dalszych badań.

**CEL.** Niniejsze badanie ma na celu analizę trendów dotyczących wskaźnika DALY związanego z udarem niedokrwennym mózgu w określonych regionach Afryki Subsaharyjskiej w latach 2000-2019. Celem jest zidentyfikowanie kluczowych zmian w progresji obciążenia udarem i podkreślenie modyfikowalnych czynników ryzyka.

**MATERIAL I METODY.** Wykorzystując dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z lat 2000 i 2019, zebrano krajowe szacunki wskaźnika DALY związanego z udarem niedokrwennym w 49 krajach Afryki Subsaharyjskiej. DALY odniesiono do 100 000 mieszkańców każdego z państw, aby zmniejszyć wpływ wielkości populacji. Do interpretacji trendów wykorzystano analizy statystyczne i wizualne reprezentacje opracowane za pomocą MapChart.

**WYNIKI.** Badanie ujawnia dużą różnorodność w zmianach wskaźnika DALY związanego z udarem niedokrwennym w poszczególnych krajach Afryki Subsaharyjskiej w latach 2000-2019. W przeważającej mierze państwa w regionach wschodnim i południowym doświadczyły niekorzystnego wzrostu, podczas gdy kraje w regionach środkowym i zachodnim wykazywały głównie spadki wartości wskaźnika DALY na przestrzeni lat. Kraje takie jak Lesotho, Zimbabwe i Mauritius odnotowały najwyższy procentowy przyrost wartości wskaźnika DALY, podczas gdy Rwanda, Malawi i Gwinea Równikowa doświadczyły najbardziej korzystnych zmian.

**WNIOSKI.** Udar mózgu jest zagrażającym problemem zdrowotnym w Afryce Subsaharyjskiej. Modyfikowalne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze i zanieczyszczenie powietrza w gospodarstwach domowych, wymagają ukierunkowanych interwencji. Odpowiednio dostosowana polityka zdrowotna poszczególnych państw, wzmacnione systemy opieki zdrowotnej i kompleksowe badania nad czynnikami ryzyka specyficznymi dla regionu mają kluczowe znaczenie dla zmniejszenia zachorowalności i umieralności związanej z udarem mózgu w regionie. Podjęcie tych wyzwań ma kluczowe znaczenie dla zahamowania rosnących wartości wskaźnika obciążenia udarem mózgu w poszczególnych krajach Afryki Subsaharyjskiej.

**Słowa kluczowe:** *udar mózgu, obciążenie, Afryka Subsaharyjska, DALY*

## INTRODUCTION AND OBJECTIVE

### *Stroke burden measured with DALYs*

According to the World Health Organization (WHO), the indicator that best reflects the burden of the condition is the disability-adjusted life-years (DALYs). Data collected in 2000 and 2019 allow us to analyze trends in the burden of each country's most significant disease entities. Stroke is (2019) the third leading cause of lost healthy life-years worldwide, surpassed only to neonatal conditions and ischemic heart disease (1). In 2000, stroke was globally ranked 5th in terms of DALYs. In 2019, stroke accounted for 143 million years lost to premature death or injury. The sub-Saharan African region has a dangerous trend related to the increase in the rate of ischemic stroke-related DALYs between 1990 and 2019 in Southern and Eastern sub-Saharan Africa with only a slight decrease in Central and Western regions (2). The ongoing epidemic of infectious diseases, the problem of malnutrition and the misallocation of resources coexist with the progressive health transition of the

## WPROWADZENIE I CEL

### *Obciążenie udarem mózgu – wskaźnik DALY*

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskaźnikiem, który najlepiej odzwierciedla obciążenie chorobą, są lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years, DALY*). Dane zebrane z lat 2000 i 2019 pozwalają na analizę trendów w obciążeniu najważniejszymi jednostkami chorobowymi w każdym kraju. Udar mózgu jest (2019) trzecią najczęstszą przyczyną utraty lat zdrowego życia na świecie, ustępując jedynie chorobom okresu noworodkowego i chorobie niedokrwiennej serca (1). W 2000 r. udar zajmował 5. miejsce na świecie pod względem wartości wskaźnika DALY. W 2019 r. udar odpowiadał za 143 mln lat życia utraconych z powodu przedwcześniej śmierci lub urazu bądź choroby. W regionie Afryki Subsaharyjskiej występuje niebezpieczny trend związany z przyrostem wartości wskaźnika DALY odnoszącego się do udaru niedokrwienego w latach 1990-2019 w południowej i wschodniej Afryce Subsaharyjskiej, przy obserwowany jest jedynie niewielki spadek

population leading to the development of lifestyle diseases (3).

Many countries in sub-Saharan Africa are exposed to local risk factors, the identification and mitigation of the impact of which are key to halting the progress of the DALYs due to stroke dependent on modifiable risk factors. Therefore, an analysis of the trends and dynamics of the DALYs in specific regions of sub-Saharan Africa over recent years was undertaken to highlight key changes in the progression of the continent's stroke burden. In addition, the results can be used to hypothesize possible stroke risk factors specific to the area and to develop public health strategies targeting the cause.

#### *The problem of stroke in sub-Saharan Africa*

Stroke is the leading cause of death and disability combined in adults in sub-Saharan Africa (4). Although the value of the global stroke-related DALYs is declining, the decline is lowest in the sub-Saharan African region. Modifiable risk factors are responsible for the vast majority of global stroke-related DALYs – 87.9% for ischemic stroke and 89.5% for hemorrhagic stroke (2). Malnutrition during fetal life and early childhood is estimated to be key factor influencing the onset of cardiovascular disease in adulthood, and the phenomenon is still widespread in many regions of Africa (5). Among other reasons for the rising incidence, high levels of particulate air pollution, both indoors and outdoors, are cited. The risk of stroke is higher in HIV-infected patients (6), and may also be linked to local factors such as khat chewing (7).

In 2017, it was shown that while the standardized rate of global stroke mortality declined sharply and significantly between 1990 and 2017, the value of incidence did not decline so suddenly. It has been suggested that efficacy has therefore increased primarily in terms of treatment rather than prevention of stroke (8).

#### *Modifiable risk factors for ischemic stroke in sub-Saharan Africa*

The risk factor associated with the highest DALYs is hypertension, the prevalence of which is estimated at more than 45% of people in Africa over the age of 25. It is the highest burden of hypertension in the world, according to WHO (9). Further factors vary by region. Within sub-Saharan Africa, a distinction is made between: Central sub-Saharan Africa, Eastern sub-Saharan Africa, Southern sub-Saharan Africa and Western sub-Saharan Africa (2). In all but the southern regions of sub-Saharan Africa for ischemic stroke, the second most important modifiable risk factor is household air pollution from solid fuel

w regionach środkowym i zachodnim (2). Trwająca epidemia chorób zakaźnych, problem niedożywienia i niewłaściwej alokacji zasobów współistnieją z postępującą transformacją zdrowotną populacji prowadzącą do rozwoju chorób związanych ze stylem życia (3).

Populacje wielu krajów Afryki Subsaharyjskiej są narażone na lokalne czynniki ryzyka, których identyfikacja i minimalizacja wpływu są kluczowe dla zahamowania wzrostu wartości DALY związanej z udarem i zależnej od modyfikowalnych czynników ryzyka. W związku z tym przeprowadzono analizę trendów i dynamiki wartości DALY w określonych regionach Afryki Subsaharyjskiej w ostatnich latach, aby określić kluczowe trendy w progresji obciążenia udarem mózgu na tym kontynencie. Ponadto, wyniki mogą być wykorzystane do postawienia hipotezy na temat możliwych czynników ryzyka udaru mózgu specyficznych dla danego obszaru oraz do opracowania strategii zdrowia publicznego ukierunkowanych na tę przyczynę.

#### *Udar mózgu w Afryce Subsaharyjskiej*

Udar mózgu jest główną przyczyną zgonów i niepełnosprawności łącznie u osób dorosłych w Afryce Subsaharyjskiej (4). Chociaż wartość globalnej wartości wskaźnika DALY związanej z udarem spada, spadek ten jest najniższy w regionie Afryki Subsaharyjskiej. Modyfikowalne czynniki ryzyka są odpowiedzialne za zdecydowaną większość globalnego DALY związanej z udarem – 87,9% w przypadku udaru niedokrwiennego i 89,5% w przypadku udaru krewotecnego (2). Szacuje się, że niedożywienie w okresie życia płodowego i wczesnego dzieciństwa jest kluczowym czynnikiem wpływającym na wystąpienie chorób układu krążenia w wieku dorosłym, a zjawisko to jest nadal powszechnie w wielu regionach Afryki (5). Wśród innych przyczyn rosnącej zachorowalności wymienia się wysoki poziom zanieczyszczenia powietrza – zarówno w pomieszczeniach, jak i na zewnątrz. Ryzyko udaru jest wyższe u pacjentów zakażonych HIV (6) i może być również związane z czynnikami lokalnymi, takimi jak żucie khatu (7).

W 2017 r. wykazano, że podczas gdy standaryzowany wskaźnik globalnej umieralności z powodu udaru mózgu gwałtownie i znaczco spadał w latach 1990–2017, wartość zapadalności nie uległa jednaczemu zmniejszeniu. Zasugerowano, że skuteczność wzrosła zatem przede wszystkim w zakresie leczenia, a nie zapobiegania udarowi (8).

#### *Modyfikowalne czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu w Afryce Subsaharyjskiej*

Czynnikiem ryzyka związanym z największą liczbą DALY jest nadciśnienie tętnicze, którego częstość występowania szacuje się na ponad 45% populacji w Afryce u osób w wieku powyżej 25 lat. Według

Table 1. The five most important factors influencing the DALYs associated with ischemic stroke in the central, eastern, southern and western regions of sub-Saharan Africa.

Tabela 1. Pięć najważniejszych czynników wpływających na wskaźnik DALY związań z udarem niedokrwieniem mózgu w środkowym, wschodnim, południowym i zachodnim regionie Afryki Subsaharyjskiej.

	<b>Central sub-Saharan Africa</b>	<b>Eastern sub-Saharan Africa</b>	<b>Southern sub-Saharan Africa</b>	<b>Western sub-Saharan Africa</b>
1	high systolic blood pressure	high systolic blood pressure	high systolic blood pressure	high systolic blood pressure
2	household air pollution	household air pollution	high fasting blood glucose levels	household air pollution
3	high fasting blood glucose levels	high fasting blood glucose levels	high BMI	high fasting blood glucose levels
4	high LDL cholesterol	high LDL cholesterol	high LDL cholesterol	high LDL cholesterol
5	high BMI	high BMI	air particulate matter pollution	high BMI

Source: own elaboration based on Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol, 2021;20(10):795-820

combustion. This factor did not have such a significant impact on stroke incidence in any other region of the world. In the Southern sub-Saharan Africa region, high body-mass index (BMI) was the second largest contributor to DALYs, ranking third in Western and Eastern sub-Saharan Africa and fourth in Central Africa. Compared to the global classification, a smaller share was attributed to high fasting blood glucose, high LDL cholesterol, particulate pollution and smoking, among others. On the other hand, the DALYs are influenced to a greater extent than the global average primarily by indoor air pollution from solid fuels.

The most important modifiable risk factors for ischemic stroke in sub-Saharan African regions according to the 2019 Global Burden of Diseases study are shown in Table 1 (2).

The progressive economic development of sub-Saharan African countries contributes to changes in lifestyle, including dietary habits, and leads to an aging population, which promotes a population health pattern in which vascular diseases predominate (10).

## MATERIAL AND METHODS

For the purpose of this study, data compiled by the World Health Organization (WHO) was used. Reports from 2000 and 2019 covering national estimates of disability-adjusted life years (DALYs) for the ischemic form of stroke were collected. This paper analyzes statistics for 49 countries in sub-Saharan Africa. It repeatedly refers to the 2019 Global Burden of Disease (GBD) summary, which uses the division of sub-Saharan African countries into four regions, which include Western, Central, Eastern and Southern sub-Saharan Africa. The wording relating to each region is analogous to the divisions used

WHO jest to największe obciążenie nadciśnieniem tętniczym na świecie (9). Kolejne pod względem wartości czynniki różnią się w zależności od regionu. W Afryce Subsaharyjskiej rozróżnia się: Środkową Afrykę Subsaharyjską, Wschodnią Afrykę Subsaharyjską, Południową Afrykę Subsaharyjską i Zachodnią Afrykę Subsaharyjską (2). We wszystkich regionach Afryki Subsaharyjskiej, z wyjątkiem południowego, drugim najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwieniowego mózgu jest zanieczyszczenie powietrza w gospodarstwach domowych spowodowane spalaniem paliw stałych. Czynnik ten nie miał tak istotnego wpływu na zapadalność na udar w żadnym innym regionie świata. W regionie Południowej Afryki Subsaharyjskiej wysoki wskaźnik masy ciała (BMI) był drugim co do wielkości czynnikiem przyczyniającym się do DALY, zajmując trzecie miejsce w Zachodniej i Wschodniej Afryce Subsaharyjskiej i czwarte w Środkowej Afryce Subsaharyjskiej. W porównaniu z klasyfikacją globalną, mniejszy udział przypisywano między innymi wysokiemu poziomowi glukozy we krwi na czczo, wysokiemu poziomowi cholesterolu LDL, zanieczyszczeniu pyłami zawieszonymi i paleniu tytoniu. Z drugiej strony, na liczbę DALY w większym stopniu niż średnia globalna wpływa przede wszystkim zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach przez paliwa stałe.

Najważniejsze modyfikowalne czynniki ryzyka udaru niedokrwieniowego mózgu w regionach Afryki Subsaharyjskiej według badania Global Burden of Diseases z 2019 r. przedstawiono w Tabeli 1 (2).

Postępujący rozwój gospodarczy krajów Afryki Subsaharyjskiej przyczynia się do zmian stylu życia, w tym nawyków żywieniowych, i prowadzi do starzenia się populacji, co sprzyja wzorcowi zdrowia populacji, w którym dominują choroby naczyniowe (10).

in the above statement except from Mauritius and Seychelles classified in the cited work as Southeast Asia, and in this study as Eastern sub-Saharan Africa (11). For each country, data were collected on the value of the DALYs due to ischemic stroke for the years 2000 and 2019. Due to the fact that in sub-Saharan African countries the proportion of elderly people in the populations is increasing and natural increase rates positive, it was decided to calculate the DALYs value per 100,000 population for each country in every year. Population data were obtained from statistics maintained by the World Bank (12). The DALYs developed in this way made it possible to reduce the impact of the birth rate phenomenon on the results of the indicator's trend analysis. In addition, they facilitated the interpretation of the results by reducing inequalities between countries with extremely different populations. However, the dependence of the results on the size of the birth rate should be considered individually for each country and on a long-term basis due to the varying rate of population aging. The percentage change in stroke-related DALYs in 2019 relative to 2000 per 100,000 population was then calculated. The collected data was placed in cartograms created using the MapChart (13) tool and independently created tables.

This is a retrospective database analysis. Data used was publicly available. No subjects were included in this study. Thus Ethical Committee approval was not necessary.

## RESULTS

Table 2 and Figure 1 show the percentages of increase or decrease in DALYs due to ischemic stroke in 2019 relative to 2000. The change values were ranked in descending order.

The percentage change in the value of the DALYs due to ischemic stroke from 2000 to 2019 in sub-Saharan Africa shows wide variation. The increase in DALYs per 100,000 population occurred in 15 countries, most of which are located in Eastern and Southern sub-Saharan Africa. The largest change in growth of DALYs was observed in Lesotho (+51.22%), Djibouti (+47.42%) and Cape Verde (+38.68%). Every country in Southern Africa saw an increase in DALYs in 2019 compared to 2000, or a decrease of no more than 10%. The increase was greatest in countries with relatively small areas.

The largest decreases in DALYs were observed in Rwanda (-41.95%), Sudan (-41.53%) and Equatorial Guinea (-39.14%). The downward trend for the DALYs indicator can be observed primarily in Central and West sub-Saharan Africa. In these two regions, the

## MATERIAŁ I METODY

Do celów niniejszego badania wykorzystano dane opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Zebrano raporty z lat 2000 i 2019 obejmujące krajowe szacunki lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY) dla niedokrwiennej postaci udaru mózgu. W niniejszym dokumencie przeanalizowano statystyki dla 49 krajów Afryki Subsaharyjskiej. Wielokrotnie odniesiono się do podsumowania Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r., w którym zastosowano podział krajów Afryki Subsaharyjskiej na cztery regiony obejmujące zachodnią, środkową, wschodnią i południową Afrykę Subsaharyjską. Sformułowania nawiązujące do każdego regionu są analogiczne do podziałów zastosowanych w powyższym zestawieniu, z wyjątkiem Mauritiusa i Seszeli sklasyfikowanych w cytowanej pracy jako Azja Południowo-Wschodnia, a w niniejszym badaniu jako Wschodnia Afryka Subsaharyjska (11). Dla każdego kraju zebrano dane dotyczące wartości DALY związanej z udarem niedokrwennym mózgu w latach 2000 i 2019. Ze względu na fakt, że w krajach Afryki Subsaharyjskiej odsetek osób starszych w populacji rośnie, a wskaźniki przyrostu naturalnego są dodatnie, zdecydowano się obliczyć wartość DALYs na 100 tys. mieszkańców dla każdego kraju w każdym roku. Dane dotyczące populacji uzyskano ze statystyk prowadzonych przez Bank Światowy (12). Opracowane w ten sposób wartości DALY umożliwiły zmniejszenie wpływu zjawiska przyrostu naturalnego na wyniki analizy trendu wskaźnika. Ponadto ułatwiały one interpretację wyników poprzez zmniejszenie nierówności pomiędzy krajami o skrajnie różnych populacjach. Zależność wyników od wielkości wskaźnika urodzeń należy jednak rozpatrywać indywidualnie dla każdego kraju i w perspektywie długoterminowej ze względu na zróżnicowane tempo starzenia się populacji. Następnie obliczono procentową zmianę liczby DALY związanych z udarem mózgu w 2019 r. w stosunku do 2000 r. na 100 tys. mieszkańców. Zebrane dane zostały umieszczone w kartogramach utworzonych za pomocą narzędzia MapChart (13) i tabelach (opracowanie własne).

Jest to retrospektwna analiza bazy danych. Wykorzystane dane były publicznie dostępne. Do badania nie włączono żadnych osób, w związku z tym zgoda komisji etycznej nie była konieczna.

## WYNIKI

Tabela 2 i Rycina 1 przedstawiają procentowy wzrost lub spadek wartości DALY związanego z udarem niedokrwennym mózgu w 2019 r. w stosunku do 2000 r. Wartości zmian uszeregowano w kolejności malejącej.

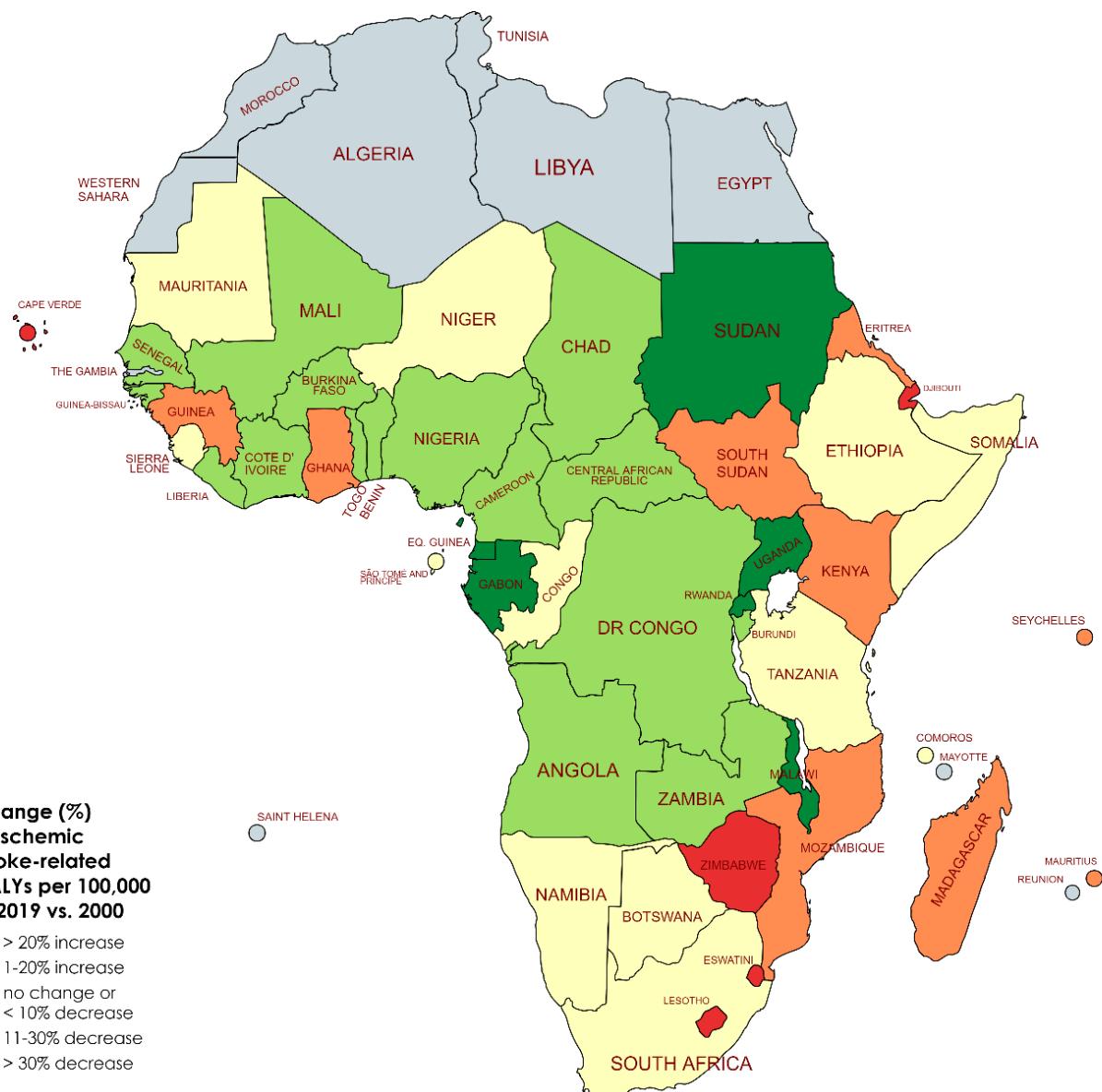
Procentowa zmiana wartości DALY związanej z udarem w latach 2000-2019 w Afryce Subsaha-

Table 2. Change (%) in ischemic stroke-related DALYs per 100,000 population in 2019 vs. 2000 in descending order.  
Tabela 2. Procentowy wzrost lub spadek wartości DALY związanego z udarem niedokrwieniennym mózgu na 100 tys. populacji w 2019 r. w stosunku do 2000 r., w kolejności malejącej

Number	Country	Region of Sub-Saharan Africa	DALYs/100,000 in 2000	DALYs/100,000 in 2019	DALYs change (%)
1	Lesotho	Southern	526.94	796.83	+51.22%
2	Djibouti	Eastern	384.07	566.21	+47.42%
3	Cape Verde	Western	253.43	351.46	+38.68%
4	Eswatini	Southern	482.67	591.45	+22.54%
5	Zimbabwe	Southern	325.09	398.03	+22.44%
6	Mauritius	Eastern	746.50	869.57	+16.49%
7	Ghana	Western	425.22	485.31	+14.13%
8	Seychelles	Eastern	682.20	765.02	+12.14%
9	South Sudan	Southern	259.46	284.80	+9.76%
10	Madagascar	Eastern	401.08	438.58	+9.35%
11	Eritrea	Eastern	424.49	462.39	+8.93%
12	Guinea	Central	285.24	298.17	+4.53%
13	Mozambique	Eastern	580.52	602.21	+3.74%
14	Kenya	Eastern	227.49	233.19	+2.51%
15	São Tomé and Príncipe	Western	385.57	388.12	+0.66%
16	Somalia	Eastern	334.90	334.82	-0.02%
17	Ethiopia	Eastern	213.10	209.76	-1.57%
18	Tanzania	Eastern	271.30	263.99	-2.69%
19	Comoros	Eastern	395.44	383.89	-2.92%
20	Mauritania	Western	292.73	278.99	-4.70%
21	South Africa	Southern	609.90	578.37	-5.17%
22	Namibia	Southern	533.77	497.38	-6.82%
23	Botswana	Southern	688.27	635.69	-7.64%
24	Gambia	Western	280.93	257.76	-8.25%
25	Niger	Western	264.15	238.76	-9.61%
26	Sierra Leone	Western	409.70	369.21	-9.88%
27	Democratic Republic of the Congo	Central	321.97	289.11	-10.21%
28	Liberia	Western	286.34	246.38	-13.96%
29	Togo	Western	389.22	333.65	-14.28%
30	Zambia	Eastern	346.17	296.50	-14.35%
31	Burkina Faso	Western	207.35	175.29	-15.46%
32	Benin	Western	388.91	324.28	-16.62%
33	Guinea-Bissau	Western	376.45	305.75	-18.78%
34	Chad	Western	304.16	246.41	-18.99%
35	Angola	Central	350.42	281.84	-19.57%
36	Cameroon	Western	357.27	281.64	-21.17%
37	Senegal	Western	349.93	273.18	-21.93%
38	Central African Republic	Central	506.21	391.84	-22.59%
39	Nigeria	Western	324.54	245.38	-24.39%
40	Congo	Central	496.90	365.58	-26.43%
41	Ivory Coast	Western	405.21	295.01	-27.19%
42	Mali	Western	285.69	202.11	-29.26%
43	Burundi	Eastern	338.32	238.70	-29.44%
44	Uganda	Eastern	295.35	199.06	-32.60%
45	Malawi	Eastern	440.76	282.60	-35.88%
46	Gabon	Central	623.29	383.86	-38.41%
47	Equatorial Guinea	Central	419.25	255.15	-39.14%
48	Sudan	Eastern	1 326.61	775.69	-41.53%
49	Rwanda	Eastern	415.26	241.07	-41.95%
-	average*	-	-	-	-12.72%

\*The 2019 countries' population-weighted average

Source: own elaboration based on Global Health Estimates 2020: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020.



Source: Own elaboration based on Global Health Estimates 2020: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020.

Fig. 1. DALYs per 100,000 population due to ischemic stroke: percentage change between 2000 and 2019 in sub-Saharan Africa

Ryc. 1. Procentowy wzrost lub spadek wartości DALY związanego z udarem niedokrwieniem mózgu na 100 tys. populacji w 2019 r. w stosunku do 2000 r.

increase affected only four countries: Cape Verde, Guinea, Ghana and Sao Tome and Principe.

## DISCUSSION

Stroke in sub-Saharan Africa is, despite a gradual decline in DALYs, a significant global health problem. Data on stroke-related DALYs are scarce. Only a few studies exist, but they refer to selected countries (14,15).

The present study noted that the most adverse changes in the DALYs due to ischemic stroke occurred in the Eastern and Southern sub-Saharan

Afryce Subsaharyjskiej. Najbardziej niekorzystne zmiany wartości DALY zaobserwowano w Lesotho (+51,22%), Dżibuti (+47,42%) i Republice Zielonego Przylądku (+38,68%). W każdym kraju Afryki Południowej odnotowano wzrost liczby DALY w 2019 r. w porównaniu do 2000 r. lub spadek o nie więcej niż 10%. Wzrost był największy w krajach o stosunkowo niewielkich obszarach.

Największe spadki liczby DALY zaobserwowano w Rwandzie (-41,95%), Sudanie (-41,53%) i Gwinei

African regions. In Djibouti, Zimbabwe, Eswatini and Lesotho, the increase in DALYs in 2019 compared to 2000 was more than 20%. An analysis of the literature suggests that the risk factors that may contribute to such negative changes associated with ischemic stroke are different. First, Southern sub-Saharan African countries are characterized by higher income compared to Eastern sub-Saharan African countries. Of the 6 countries in Southern sub-Saharan Africa, 3 are classified in the upper-middle-income group and 3 in the lower-middle-income group. In contrast, of the 15 countries in Eastern sub-Saharan Africa, only 4 are in the upper-middle-income group, and the remaining 11 are low-income (in the 2019 GBD survey Seychelles and Mauritius were included in the list of South Asian countries (2)).

This indicates the different economic development of the two regions, which should be taken into account when examining risk factors for ischemic stroke, such as lifestyle diseases and access to medical care. Children born in low-income countries often struggle with low birth weight and malnutrition in early life. These factors have been proven to promote hypertension, high blood glucose and dyslipidemia in the future, which remains linked to the risk of a stroke incident (2,16). Moreover, among children aged 0-9 years, the three most leading risk factors attributed to DALYs were associated with malnutrition. Lower-income populations also struggle with the availability of drug treatment (17). Pharmacies are not adequately stocked, and the average resident cannot afford therapy (18). The problem of countries' incomes is complex, and the amount of income can both positively and negatively affect the burden of stroke on particular populations. Previous studies show that HIV infection increases the risk of stroke, particularly ischemic stroke (19). In addition, the course of stroke in HIV-positive individuals is generally severe and often affects young people (6), which may have the effect of significantly increasing DALYs. The highest proportion of HIV-positive people is found in Eswatini (27.9%) and Lesotho (20.9%), while Zimbabwe is ranked 6th with 11.6% of HIV-infected people (20). In these countries, a significant increase in DALYs due to ischemic stroke was observed between 2000 and 2019. This underscores the importance of not overlooking infectious diseases in attempts to compile public health goals in these countries.

The 2019 Global Burden of Disease compilation observed variation in modifiable risk factors contributing most to the DALYs across regions. While in both Southern and Eastern sub-Saharan Africa, high systolic blood pressure plays the most critical role, in the Eastern region the second most important factor is household air pollution from burning solid

Równikowej (-39,14%). Tendencję spadkową wskaźnika DALY można zaobserwować przede wszystkim w środkowej i zachodniej Afryce Subsaharyjskiej. W tych dwóch regionach wzrost dotyczył tylko czterech krajów: Republiki Zielonego Przylądka, Gwinei, Ghany oraz Wysp Świętego Tomasza i Książęcej.

## DYSKUSJA

Udar mózgu w Afryce Subsaharyjskiej, pomimo stopniowego spadku wartości wskaźnika DALY na przestrzeni ostatnich lat, wciąż stanowi istotny globalny problem zdrowotny. Dane dotyczące DALY związane z udarem są skąpe. Istnieje tylko kilka badań, lecz odnoszą się one jedynie do wybranych krajów (14,15).

W niniejszym badaniu zauważono, że najbardziej niekorzystne zmiany w liczbie DALY spowodowanych udarem niedokrwieniem wystąpiły we wschodnich i południowych regionach Afryki Subsaharyjskiej. W Dżibuti, Zimbabwe, Eswatini i Lesotho wzrost liczby DALY w 2019 r. w porównaniu z 2000 r. wyniósł ponad 20%. Analiza literatury sugeruje, że czynniki ryzyka, które mogą przyczyniać się do takich negatywnych zmian związanych z udarem niedokrwieniem, są różne. Po pierwsze, kraje południowej Afryki Subsaharyjskiej charakteryzują się wyższymi dochodami w porównaniu z krajami wschodniej Afryki Subsaharyjskiej. Spośród 6 krajów południowej Afryki Subsaharyjskiej, 3 należą do grupy o średnio-wysokich dochodach, a 3 do grupy o średnio-niskich dochodach. Z kolei spośród 15 krajów wschodniej Afryki Subsaharyjskiej tylko 4 należą do grupy o średnio-wysokich dochodach, a pozostałe 11 to kraje o niskich dochodach (w badaniu GBD z 2019 r. Seszele i Mauritius zostały uwzględnione na liście krajów Azji Południowej (2)).

Wskazuje to na różny rozwój gospodarczy obu regionów, co należy wziąć pod uwagę przy badaniu czynników ryzyka udaru niedokrwieniowego mózgu, takich jak choroby związane ze stylem życia i dostęp do opieki medycznej. Dzieci urodzone w krajach o niskich dochodach często zmagają się z niską masą urodzeniową i niedożywieniem we wczesnym okresie życia. Udowodniono, że czynniki te sprzyjają występowaniu nadciśnienia tętniczego, wysokiego stężenia glukozy we krwi i dyslipidemii w przyszłości, co pozostaje w związku z ryzykiem wystąpienia udaru mózgu (2,16). Co więcej, wśród dzieci w wieku 0-9 lat trzy główne czynniki ryzyka przypisywane DALY były związane z niedożywieniem. Populacje o niższych dochodach borykają się również z dostępnością leczenia farmakologicznego (17). Apteki nie są odpowiednio zapatrzone, a przeciętnego mieszkańca nie stać na terapię (18). Problem dochodów w poszczególnych krajach jest złożony, a ich wysokość może zarówno pozytywnie, jak i negatywnie wpływać na obciążenie udarem

fuels. On the other hand, in the southern region, a significant effect of high fasting blood glucose on the DALYs is noted (2). These areas allow us to speculate that countries in high-income groups, according to the World Bank, are struggling with the problem of increasing prevalence of civilization diseases, such as hypertension, diabetes and obesity. The economic development of African countries may lead to an increasing prevalence of this public health problem.

The high increase in ischemic stroke-related DALYs occurred in countries with relatively small areas, such as Cape Verde, Djibouti, Lesotho, Mauritius, Eswatini and Seychelles. No common cause linking country size to DALYs changes has been identified. However, it can be surmised that documenting deaths and disabilities that are sequelae of stroke is relatively easier than in larger countries, where medical care facilities are often unreachable due to long distances. There are also local factors that may be country-specific. For example, in Djibouti, khat chewing was the second most important modifiable factor for stroke (21). The summaries of the most important risk factors for Lesotho note a mixed pattern, including those specific to low-income countries as well as those specific to high-income countries. Although most DALYs are associated with high systolic blood pressure, high values are also attributed to smoking or outdoor ambient particulate matter pollution (17). This may mean that Lesotho, as a result of economic development but with still low population awareness, is struggling with risk factors in many areas, often compounding each other. The population was exposed to malnutrition in early childhood, and in adulthood, due to the region's economic development, is at risk of civilizational diseases.

Zimbabwe is struggling with unfavorable health policies, where a significant (+23.42%) increase in ischemic stroke-related DALYs was observed. It can be assumed that underinvestment in health care, poor management and hyperinflation are among the many reasons for such results (22). In addition, Kuper H et al. used data from the World Bank and WHO to compare the level of health care performance in Zimbabwe and neighboring countries: Botswana, Mozambique, South Africa and Zambia. They found that the % of GDP on health is the lowest among these countries at 4.7%. The number of doctors is 0.2 per 1,000 inhabitants, where in Botswana and South Africa it is 0.5 and 0.9 doctors, respectively. Zimbabwe's life expectancy of 61 years is equal to that of Mozambique, despite a GDP per capita almost three times higher in favor of Zimbabwe (23). The inefficiency of health care is confirmed by the fact that between 1990 and 2020, Zimbabwe had the

w poszczególnych populacjach. Wcześniej badania wykazały, że zakażenie HIV zwiększa ryzyko udaru mózgu, zwłaszcza udaru niedokrwienego (19). Ponadto przebieg udaru u osób zakażonych HIV jest na ogół ciężki i często dotycza osoby młode (6), co może mieć wpływ na znaczne zwiększenie liczby DALY. Najwyższy odsetek osób zakażonych HIV występuje w Eswatini (27,9%) i Lesotho (20,9%), podczas gdy Zimbabwe zajmuje 6. miejsce z 11,6% populacji zakażonych HIV (20). W krajach tych zaobserwowano znaczny wzrost liczby DALY z powodu udaru niedokrwienego w latach 2000-2019. Podkreśla to znaczenie niepomijania chorób zakaźnych w próbach zestawienia celów w zakresie zdrowia publicznego w tych krajach.

W zestawieniu Global Burden of Disease z 2019 r. zaobserwowano różnice w modyfikowalnych czynnikach ryzyka mających największy udział we wskaźniku DALY w różnych regionach. Podczas gdy w południowej i wschodniej Afryce Subsaharyjskiej wysokie skurczowe ciśnienie krwi odgrywa najważniejszą rolę, w regionie wschodnim drugim najważniejszym czynnikiem jest zanieczyszczenie powietrza w gospodarstwach domowych spowodowane spalaniem paliw stałych. Z drugiej strony, w regionie południowym odnotowano znaczący wpływ wysokiego stężenia glukozy we krwi na czczo na liczbę DALY (2). Obszary te pozwalają nam spekulować, że kraje z grup o wysokim dochodzie, według Banku Światowego, zmagają się z problemem rosnącej częstości występowania chorób cywilizacyjnych, takich jak nadciśnienie, cukrzyca i otyłość. Rozwój gospodarczy krajów afrykańskich może prowadzić do coraz większego rozpowszechnienia tego problemu zdrowia publicznego.

Wysoki wzrost liczby DALY związanych z udarem niedokrwennym mózgu wystąpił w krajach o stosunkowo małej powierzchni, takich jak Republika Zielonego Przylądka, Dżibuti, Lesotho, Mauritius, Eswatini i Seszele. Nie zidentyfikowano żadnej wspólnej przyczyny łączącej wielkość kraju ze zmianami wartości wskaźnika DALY. Można jednak przypuszczać, że dokumentowanie zgonów i niepełnosprawności będących następstwem udaru mózgu jest stosunkowo łatwiejsze niż w większych krajach, gdzie placówki opieki medycznej są często niedostępne z powodu dużych odległości. Istnieją również czynniki lokalne, które mogą być specyficzne dla danego kraju. Na przykład w Dżibuti życie khatu było drugim najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem udaru mózgu (21). Podsumowania najważniejszych czynników ryzyka dla Lesotho odnotowują mieszany wzorzec, w tym te specyficzne dla krajów o niskich dochodach, jak również te specyficzne dla krajów o wysokich dochodach. Chociaż większość DALY jest związana z wysokim skurczowym ciśnieniem krwi, wysokie wartości są również przypisywane paleniu tytoniu lub zanieczyszczeniu pyłem zawieszonym.

second highest (after Burkina Faso) increase in stroke mortality and age-standardized DALYs in African countries (2).

The most favorable changes in the DALYs over the years studied were observed in Rwanda. Available research documents a number of targeted health programs targeting stroke risk factors, which, according to WHO, have been fully implemented. These included, among others, increasing taxes on the purchase of alcohol and tobacco products, banning their advertising and banning smoking in public places, organizing public awareness campaigns on physical activity (24). Their effectiveness may have an impact on the continued decline in ischemic stroke-related DALYs in Rwanda.

The case of Rwanda demonstrates the effectiveness of primary stroke prevention methods targeting the population. Such methods, due to the common risk factors of stroke with cardiovascular disease, focus in Africa on combating non-communicable diseases as a whole. Reducing the population burden of infectious diseases is one of the UN Sustainable Development Goals. Unfortunately, reports published in recent years prove little effectiveness of population-based measures, which may be due to pervasive poverty and underfunded health care (25).

On the other hand, North Africa, which has faced similar limitations, has made significant improvements in acute stroke care through proper resource management. Such good results are attributed to strong leadership, greater stroke awareness, better government funding, partnerships and trainings (26). Secondary prevention of stroke in Africa should be based primarily on monitoring blood pressure and improving patient adherence (27). A review of the range of stroke prevention strategies used to date in Africa and their gaps, being developed by the global health organization JBI, is currently underway. Its findings may provide important reports in the effectiveness of current interventions (28).

A comparison of global DALYs from 2000 and 2019 shows changes within the top 5 causes of years of life lost. In 2000, stroke was ranked fifth, but by 2019 it was ranked third, surpassing lower respiratory infections and diarrheal diseases (1). The increase in stroke-related DALYs worldwide is related not only to an aging population and increasing population, but also to increasing exposure to major risk factors (1).

The increase in stroke DALYs is associated with several positive aspects. Higher the position of stroke on the burden list may argue for a decrease in DALYs associated with lower respiratory tract infections, which were previously the second cause of DALYs. This demonstrates a change in the disease pattern of society from that of infections to that associated with

nym na zewnątrz (17). Może to oznaczać, że Lesotho, w wyniku rozwoju gospodarczego, ale z wciąż niską świadomością populacji, zmaga się z czynnikami ryzyka w wielu obszarach, często potęgującymi się nawzajem. Populacja była narażona na niedożywienie we wczesnym dzieciństwie, a w wieku dorosłym, ze względu na rozwój gospodarczy regionu, jest zagrożona chorobami cywilizacyjnymi.

Zimbabwe zmaga się z niekorzystną polityką zdrowotną, gdzie zaobserwowano znaczny (+23,42%) wzrost DALY związanego z udarem niedokrwieniem. Można założyć, że niedoinwestowanie opieki zdrowotnej, złe zarządzanie i hiperinflacja są jednymi z wielu przyczyn takich wyników (22). Ponadto Kuper H i in. wykorzystali dane z Banku Światowego i WHO do porównania poziomu opieki zdrowotnej w Zimbabwe i krajach sąsiednich: Botswanie, Mozambiku, RPA i Zambii. Okazało się, że odsetek PKB przeznaczany na ochronę zdrowia jest najniższy wśród tych krajów i wynosi 4,7%. Liczba lekarzy wynosi 0,2 na 1000 mieszkańców, podczas gdy w Botswanie i RPA jest to odpowiednio 0,5 i 0,9 lekarza. Oczekiwana długość życia w Zimbabwe wynosząca 61 lat jest równa tej w Mozambiku, pomimo prawie trzykrotnie wyższego PKB na mieszkańca (23). Nieefektywność opieki zdrowotnej potwierdza fakt, że w latach 1990-2020 Zimbabwe miało drugi najwyższy (po Burkina Faso) wzrost umieralności z powodu udaru mózgu i standaryzowanych wiekowo DALY w krajach afrykańskich (2).

Najkorzystniejsze zmiany w zakresie DALY na przestrzeni badanych lat zaobserwowano w Rwandzie. Dostępne badania dokumentują szereg ukierunkowanych programów zdrowotnych ukierunkowanych na czynniki ryzyka udaru mózgu, które według WHO zostały w pełni wdrożone. Obejmowały one m.in. zwiększenie podatków od zakupu alkoholu i wyrobów tytoniowych, zakaz ich reklamowania i zakaz palenia w miejscach publicznych, organizowanie publicznych kampanii uświadamiających na temat aktywności fizycznej (24). Ich skuteczność może mieć wpływ na dalszy spadek liczby DALY związanych z udarem niedokrwinem mózgu w Rwandzie.

Przypadek Rwandy pokazuje skuteczność metod profilaktyki pierwotnej udaru mózgu skierowanych do populacji. Takie metody, ze względu na wspólne czynniki ryzyka udaru z chorobami układu krążenia, koncentrują się w Afryce na zwalczaniu chorób niezakaźnych jako całości. Zmniejszenie obciążenia populacji chorobami zakaźnymi jest jednym z Celów Zrównoważonego Rozwoju ONZ. Niestety, raporty opublikowane w ostatnich latach dowodzą niewielkiej skuteczności środków populacyjnych, co może wynikać z wszechobecnego ubóstwa i niedofinansowanej opieki zdrowotnej (25).

diseases of civilization, which is related to economic development. Another reason is the aforementioned increase in the population's life expectancy. Finally, if there's an increase in DALYs due to stroke, it might indicate better diagnostic capabilities.

It should be emphasized that the most important non-modifiable factor in stroke is older age. The increase in life expectancy in sub-Saharan Africa – from 52.81 years in 2000 to 62.95 years in 2019 – may seemingly paradoxically contribute to the increased incidence of cardiovascular disease and lead to an increase in the DALYs associated with it (29,30). The highest increase in life expectancy is observed in countries in the Eastern and Southern regions (22.69%) compared to countries in the Western and Central regions (14.6%) (31), so it is in Eastern and Southern sub-Saharan African countries that the trend may be more likely to justify the increase in DALYs and thus make it more difficult to assess improvements in stroke prevention and treatment. In the case of healthy life expectancy, no regional predisposition is noted - the largest increase between 2000 and 2019 is in Rwanda (46.12%), Malawi (46.04%) and Burundi (45.93%) (32), which coincides with the negative change in stroke-related DALYs in these countries and indicates a significant improvement in population health.

**Limitations.** WHO stresses that the data collected may be fragmented and at times inconsistent. This is due to the often difficult process of obtaining national data and the reservations that exist about their transparency and method of collection. This should be taken this into account as a limitation of this analysis. In order to verify the correlation between modifiable risk factors for both ischemic and hemorrhagic stroke and their impact on the value of the DALY index, it is necessary to conduct further studies focused on a smaller, data-differentiated differences region.

Another limitation of the paper is the analysis of only one indicator – the DALY. Cross-referencing the results with death data at the same time would allow a more accurate assessment of stroke prevention and stroke treatment interventions.

## CONCLUSIONS

- Unfavorable changes in DALYs between 2000 and 2019 in Southern and Eastern sub-Saharan Africa indicate significant public health challenges, necessitating differentiated strategies.
- Analysis of DALYs values in sub-Saharan African countries reveals disparities and aids in evidence-based health strategies, resource allocation, and priority setting.

Z drugiej strony, Afryka Północna, która boryka się z podobnymi ograniczeniami, poczyniła znaczne postępy w opiece nad pacjentami z ostrym udarem mózgu dzięki odpowiedniemu zarządzaniu zasobami.

Tak dobre wyniki przypisuje się silnemu przywództwu, większej świadomości udaru, lepszemu finansowaniu rządowemu, partnerstwom i szkoleniom (26). Profilaktyka wtórna udaru mózgu w Afryce powinna opierać się przede wszystkim na monitorowaniu ciśnienia krwi i poprawie przestrzegania zaleceń przez pacjentów (27). Obecnie trwa przegląd szeregu strategii zapobiegania udarom stosowanych dotychczas w Afryce i ich luk, opracowywany przez globalną organizację zdrowia JBI. Jego wyniki mogą dostarczyć ważnych informacji na temat skuteczności obecnych interwencji (28).

Porównanie globalnych DALY z lat 2000 i 2019 pokazuje zmiany w 5 najważniejszych przyczynach utraty lat życia. W 2000 r. udar był na piątym miejscu, ale w 2019 r. zajął trzecie miejsce, wyprzedzając infekcje dolnych dróg oddechowych i biegunki (1).

Wzrost liczby DALY związanych z udarem mózgu na całym świecie jest związany nie tylko ze starzeniem się społeczeństwa i rosnącą liczbą ludności, ale także z rosnącym narażeniem na główne czynniki ryzyka (1). Wiąże się też jednak z kilkoma pozytywnymi aspektami. Wyższa pozycja udaru na liście obciążień może przemawiać za spadkiem liczby DALY związanych z infekcjami dolnych dróg oddechowych, które wcześniej były drugą przyczyną DALY. Świadczy to o zmianie wzorca chorobowego społeczeństwa z infekcyjnego na związany z chorobami cywilizacyjnymi, co jest związane z rozwojem gospodarczym. Innym powodem jest wspomniany wcześniej wzrost średniej długości życia populacji. Wreszcie, postępujący wzrost DALY z powodu udaru mózgu może wskazywać na lepsze możliwości diagnostyczne.

Należy podkreślić, że najważniejszym niemodyfikowalnym czynnikiem udaru mózgu jest starszy wiek. Wzrost oczekiwanej długości życia w Afryce Subsaharyjskiej – z 52,81 lat w 2000 r. do 62,95 lat w 2019 r. – może pozornie paradoksalnie przyczyniać się do zwiększonej zapadalności na choroby układu krążenia i prowadzić do wzrostu związanych z nimi DALY (29,30). Najwyższy wzrost oczekiwanej długości życia obserwuje się w krajach w regionach wschodnim i południowym (22,69%) w porównaniu z krajami w regionach zachodnim i centralnym (14,6%) (31), więc to we wschodnich i południowych krajach Afryki Subsaharyjskiej trend ten może w większym stopniu uzasadniać wzrost liczby DALY, a tym samym utrudniać ocenę poprawy w zakresie zapobiegania i leczenia udaru mózgu. W przypadku oczekiwanej długości życia w zdrowiu nie odnotowano predyspozycji regionalnych – największy wzrost w latach 2000-2019 odnotowano w Rwan-

- Local risk factors such as HIV in Lesotho, khat chewing in Eswatini, and poor health policies in Zimbabwe highlight the need for tailored interventions.
- Identifying and targeting regional modifiable risk factors for stroke, especially hypertension, indoor air pollution from solid fuels, and diabetes could substantially reduce the global burden of stroke.
- Sub-Saharan Africa's transition to lifestyle diseases necessitates targeted health policies addressing unique risk factors and health system gaps.
- Underreporting of stroke data and subjective assessment of sequelae affect the accuracy of DALYs estimations, indicating a need for improved data collection and measurement systems.
- Despite uncertainties, data provide valuable insights into health trends, emphasizing the importance of cautious interpretation and increased investment in health measurement systems.
- Further research is essential to identify country-specific challenges and develop strategies to reduce stroke mortality and sequelae.

## REFERENCES

1. World Health Organisation. Global Health Estimates 2019: 20 Leading Causes of DALY globally, 2019 and 2000. [& https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019\\_dalys-2019-country.xlsx?sfvrsn=53cfef9\\_3\(2019\)](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_dalys-2000-country.xlsx?sfvrsn=cb55ab12_3(2000)) (access: 2024.04.01).
2. GBD 2019 Stroke Collaborators, Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Kivimäki M, Lallukka T, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795-820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
3. Yuyun MF, Sliwa K, Kengne AP, Mocumbi AO, Bukhman G. Cardiovascular Diseases in Sub-Saharan Africa Compared to High-Income Countries: An Epidemiological Perspective. Glob Heart. 2020 Feb 12;15(1):15. doi: 10.5334/gh.403.
4. Owolabi MO, Akarolo-Anthony S, Akinyemi R, Arnett D, Gebregziabher M, Jenkins C, et al. The burden of stroke in Africa: a glance at the present and a glimpse into the future. Cardiovasc J Afr. 2015;26(2 Suppl 1):S27–S38. [& https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-038](https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-038).

dzie (46,12%), Malawi (46,04%) i Burundi (45,93%) (32), co pokrywa się z ujemną zmianą wartości wskaźnika DALY związanych z udarem w tych krajach i wskazuje na znaczną poprawę stanu zdrowia populacji.

**Ograniczenia.** WHO podkreśla, że zebrane dane mogą być fragmentaryczne i czasami niespójne. Wykazuje to z często trudnego procesu uzyskiwania danych krajowych oraz istniejących zastrzeżeń co do ich przejrzystości i metod gromadzenia. Należy wziąć to pod uwagę jako ograniczenie niniejszej analizy. W celu weryfikacji korelacji pomiędzy modyfikowalnymi czynnikami ryzyka zarówno udaru niedokrwienego, jak i krwotocznego oraz ich wpływu na wartość wskaźnika DALY, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań skoncentrowanych na mniejszym, zróżnicowanym pod względem danych regionie.

Kolejnym ograniczeniem artykułu jest analiza tylko jednego wskaźnika – DALY. Porównanie wyników z danymi dotyczącymi zgonów w tym samym czasie pozwoliłoby na dokładniejszą ocenę interwencji w zakresie zapobiegania i leczenia udaru mózgu.

## WNIOSKI

- Niekorzystne zmiany w DALY w latach 2000-2019 w południowej i wschodniej Afryce Subsaharyjskiej wskazują na poważne wyzwania w zakresie zdrowia publicznego, wymagające zróżnicowanych strategii.
- Analiza wartości DALY w krajach Afryki Subsaharyjskiej ujawnia rozbieżności i pomoc w strategiach zdrowotnych opartych na dowodach, alokacji zasobów i ustalaniu priorytetów.
- Lokalne czynniki ryzyka, takie jak HIV w Lesotho, żucie khatu w Eswatini i słaba polityka zdrowotna w Zimbabwe, podkreślają potrzebę dostosowanych interwencji.
- Identyfikacja i ukierunkowanie regionalnych modyfikowalnych czynników ryzyka udaru mózgu, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach przez paliwa stałe i cukrzycy, może znacznie zmniejszyć globalne obciążenie udarem mózgu.
- Przejście Afryki Subsaharyjskiej na choroby związane ze stylem życia wymaga ukierunkowanej polityki zdrowotnej ukierunkowanej na unikalne czynniki ryzyka i luki w systemie opieki zdrowotnej.
- Niedoszacowanie danych dotyczących udaru i subiektywna ocena następstw wpływają na dokładność szacunków DALY, wskazując na potrzebę poprawy systemów gromadzenia i pomiaru danych.
- Pomimo pewnego stopnia niepewności, dane zapewniają cenny wgląd w trendy zdrowotne, podkreślając znaczenie i zakres problemów zdrowotnych w Afryce Subsaharyjskiej.

5. Barker DJ. The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. *Ciba Found Symp.* 1991;156:3-10.
6. Corbett C, Brey N, Pitcher RD, O'Hagan S, Esterhuizen TM, Chow FC, et al. Prevalence and Characteristics of HIV-Associated Stroke in a Tertiary Hospital Setting in South Africa. *Neurology.* 2022;99(9):e904-e915. doi: 10.1212/WNL.0000000000200780.
7. Alshoabi SA, Hamid AM, Gameraddin MB, Suliman AG, Omer AM, Alsultan KD, et al. Risks of khat chewing on the cardiovascular, nervous, gastrointestinal, and genitourinary systems: A narrative review. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(1):32-36. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1254\_21.
8. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):171-9.
9. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059> (access: 2023.04.25).
10. Minja NW, Nakagaayi D, Aliku T, Zhang W, Ssinabulya I, Nabaale J, et al. Cardiovascular diseases in Africa in the twenty-first century: Gaps and priorities going forward. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1008335. doi: 10.3389/fcvm.2022.1008335.
11. Supplement to: GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021.
12. The World Bank. World Development Indicators. Washington, D.C. <https://databank.worldbank.org/source/world-development-indicators> (access: 2024.04.01).
13. <https://www.mapchart.net/africa.html> (access: 2023.04.12).
14. Ranganai E, Matizirofa L. An analysis of recent stroke cases in South Africa: Trend, seasonality and predictors. *S Afr Med J.* 2020;110(2):92-99. doi: 10.7196/SAMJ.2020.v110i2.013891.
15. Kaduka L et al. Disability-Adjusted Life-Years Due to Stroke in Kenya. *Neuroepidemiology.* 2019;53(1-2):48-54.
16. Lilja L, Bygdell M, Martikainen J, Rosengren A, Ohlsson C, Kindblom JM. Low Birth Weight as an Early-Life Risk Factor for Adult Stroke Among Men. *J Pediatr.* 2021 Oct;237:162-167.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.050. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34186103.
- ślając znaczenie ostrożnej interpretacji i zwiększo-nych inwestycji w systemy pomiaru zdrowia.
- Dalsze badania są niezbędne do zidentyfikowania wyzwań specyficznych dla danego kraju i opracowania strategii mających na celu zmniejszenie umieralności z powodu udaru mózgu i jego na-stępstw.
17. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):123-1249. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).
18. Harrison MA, Marfo AFA, Annan A, Ankrah DNA. Access to cardiovascular medicines in low- and middle-income countries: a mini review. *Glob Health Res Policy.* 2023 May 23;8(1):17. doi: 10.1186/s41256-023-00301-6. PMID: 37221559; PMCID: PMC10204246.
19. Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurology.* 2012 Oct;11(10):878-90. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70205-3. PMID: 22995692; PMCID: PMC3460367.
20. Guide to Country Comparisons - The World Factbook. [www.cia.gov](http://www.cia.gov). 2021. (access: 2023.04.25).
21. Nour MA et al. Stroke in Djibouti. *Afr J Emerg Med.* 2022;12(2):141-7.
22. Kidia KK. The future of health in Zimbabwe. *Glob Health Action.* 2018;11(1):1496888.
23. Kuper H, Smythe T, Kujinga T, Chivandire G, Rusakaniko S. Should disability-inclusive health be a priority in low-income countries? A case-study from Zimbabwe. *Glob Health Action.* 2022;15(1):2032929. doi: 10.1080/16549716.2022.2032929.
24. Nganabashaka JP, Ntawuyirushintegge S, Niyibizi JB, Umwali G, Bavuma CM, Byiringiro JC, et al. Population-Level Interventions Targeting Risk Factors for Hypertension and Diabetes in Rwanda: A Situational Analysis. *Front Public Health.* 2022;10:882033. doi: 10.3389/fpubh.2022.882033.
25. Nyaaba GN, Stronks K, Aikins AD-G, Kengne AP, Agyemang C. Tracing Africa's progress towards implementing the Non-Communicable Diseases Global action plan 2013–2020: a synthesis of WHO country profile reports. *BMC Public Health.* 2017;17, 297.
26. Al-Rukn, S. et al. Stroke in the Middle-East and North Africa: a 2-year prospective observational study of intravenous thrombolysis treatment in the region. Results from the SITS-MENA

- registry. International Journal of Stroke, 2020;15, 980–987.
27. Kaddumukasa M, Edwards AM, Nassiuma JN, Mbalinda SN, Nakibuuka J, Burant CJ, Moore SM, Blixen C, Katabira ET, Sajatovic M, Kaddumukasa M. Evidence-Supported Interventions for Reducing Secondary Stroke Risk in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2023 Nov 28;19:2597-2606. doi: 10.2147/NDT.S428627. PMID: 38046833; PMCID: PMC10693245.
28. Umeonwuka CI, Obiora OL, Nstiea V. Stroke prevention strategies in Africa: a scoping review protocol. JBI Evid Synth. 2024 Feb 1;22(2):335-342. doi: 10.11124/JBIES-22-00446. PMID: 37851337.
29. Africa Life Expectancy 1950-2024. www.macrotrends.net. (access: 2024.01.04).
30. Life Expencancy. <https://www.worlddata.info/life-expectancy.php> (access: 2024.01.04).
31. Healthy Life Expectancy (HALE), data by country. <https://apps.who.int/gho/data/view.main-afr.HALEXv> (access: 2024.01.04).
32. Akinyemi RO et al. Stroke, cerebrovascular diseases and vascular cognitive impairment in Africa. Brain Res Bull. 2019;145:97-108.

**Received:** 03.04.2024

**Accepted for publication:** 05.07.2024

Otrzymano: 03.04.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 05.07.2024 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Katarzyna Camlet

Zakład Zdrowia Publicznego,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

email: katarzyna.camlet@gmail.com

Agata Stepuch

## REIDENTIFICATION AND DETERMINATION OF DRUG SUSCEPTIBILITY OF *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* AND *CORYNEBACTERIUM ULCERANS* STRAINS ISOLATED FROM CLINICAL SAMPLES IN 2023 IN POLAND

### REIDENTYFIKACJA ORAZ OKREŚLENIE LEKOWRAŻLIWOŚCI SZCZEPÓW *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* I *CORYNEBACTERIUM ULCERANS* WYIZOLOWANYCH Z PRÓBEK MATERIAŁU KLINICZNEGO W 2023 ROKU W POLSCE

National Institute of Public Health NIH – National Research Institute

Department of Bacteriology and Biocontamination Control

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy  
Zakład Bakteriologii i Zwalczania Skażeń Biologicznych

#### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Despite the fact that the last cases of fully-symptomatic diphtheria were recorded in Poland in 1996 and 2000, infections caused by non-toxin-producing strains of *Corynebacterium* still occur. According to the epidemiological reports from ECDC in the second half of 2022, there was an increase in the number of diphtheria cases in European Union countries. As a result, the current issue becomes the appropriate preparation of microbiological laboratories for the diagnosis of *Corynebacterium* microorganisms.

**OBJECTIVE.** Reidentification of diphtheria bacilli isolated from clinical samples and to assess the drug susceptibility of *C. diphtheriae* strains isolated in Poland.

**MATERIAL AND METHODS.** The subject of the research were 18 strains isolated from clinical samples in Poland in 2023. Microbiological and genetic methods were used for the reidentification of the strains. Drug susceptibility was assessed using the disk diffusion method, following the new EUCAST recommendations effective from 2023.

**RESULTS.** It was confirmed that all examined strains belonged to the genus *Corynebacterium*. It was demonstrated that *C. diphtheriae* strains proved to be susceptible to increased exposure to benzylpenicillin and cefotaxime. Results obtained using ciprofloxacin allowed categorizing the strains into the intermediate susceptibility category WZE, except for one strain which was resistant to this antibiotic. All tested bacterial strains were susceptible to erythromycin. The *C. ulcerans* strain exhibited a similar antibiotic resistance profile to penicillin, cefotaxime, and ciprofloxacin, with additional detection of resistance to clindamycin. The toxigenicity of the tested strains was excluded.

**CONCLUSIONS.** Based on epidemiological data regarding the emergence of new cases of infections caused by *Corynebacterium* strains, it is advisable to prepare theoretically and practically laboratories for diagnostics to detect potentially toxicogenic diphtheria bacilli. Effective methods for the microbiological diagnosis of diphtheria bacilli are available. It is recommended to monitor the susceptibility to antimicrobial agents in all *C. diphtheriae* isolates.

**Keywords:** antibiotic susceptibility, microbiological diagnostic, diphtheria, *Corynebacterium diphtheriae*

#### STRESZCZENIE

**WPROWADZENIE.** Pomimo faktu, że ostatnie przypadki pełnoobjawowej błonicy zanotowano w Polsce w 1996 oraz w 2000 roku, zdarzają się jednak nadal zakażenia wywołane przez szczepy *Corynebacterium* niewytwarzające toksyny błoniczej. Jak wynika z raportów epidemiologicznych ECDC w drugiej połowie

2022 roku obserwowany był wzrost liczby przypadków błonicy w krajach Unii Europejskiej. Z tego powodu, aktualnym problemem staje się odpowiednie przygotowanie laboratoriów mikrobiologicznych do diagnostyki drobnoustrojów z rodzaju *Corynebacterium*.

**CEL.** Reidentyfikacja maczugowców błonicy izolowanych z próbek materiału klinicznego oraz ocena lekowrażliwości szczepów *C. diphtheriae* izolowanych w Polsce w 2023 roku.

**MATERIAŁ I METODY.** Przedmiotem badań było 18 szczepów wyizolowanych z próbek materiału klinicznego w 2023 roku w Polsce. Do reidentyfikacji szczepów wykorzystano metody mikrobiologiczne i genetyczne. Dokonano oceny lekowrażliwości metodą dyfuzyjno-krążkową, zgodnie z nowymi zaleceniami EUCAST obowiązującymi od 2023 roku.

**WYNIKI.** Potwierdzono przynależność wszystkich badanych szczepów do rodzaju *Corynebacterium*. Wykazano, że szczepy *C. diphtheriae* okazały się wrażliwe przy zwiększonej ekspozycji na benzylopenicylinę i cefotaksym. Wyniki uzyskane przy użyciu ciprofloksacyny pozwoliły zakwalifikować szczepy do kategorii wrażliwości WZE, poza jednym szczepem, który był oporny na ten antybiotyk. Wszystkie badane szczepy bakteryjne były wrażliwe na erytromycynę. Szczep *C. ulcerans* charakteryzował się podobnym profilem antybiotykooporności w stosunku do penicyliny, cefotaksymu oraz ciprofloksacyny, dodatkowo wykryto jego oporność na klindamycynę. Wykonany test PCR w kierunku detekcji genu toksyny błoniczej oraz test fenotypowy Eleka pozwoliły wykluczyć toksynotwórczość badanych szczepów.

**WNIOSKI.** Na podstawie danych epidemiologicznych o pojawianiu się nowych przypadków zakażeń szczepami z rodzaju *Corynebacterium*, zasadne jest przygotowanie teoretyczne i praktyczne laboratoriów do podjęcia diagnostyki w celu wykrycia potencjalnie toksynotwórczych maczugowców błonicy. Dostępne są skuteczne metody diagnostyki mikrobiologicznej maczugowców błonicy. Wskazane jest monitorowanie wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe na wszystkich izolatach *C. diphtheriae*.

**Słowa kluczowe:** wrażliwość na antybiotyki, diagnostyka mikrobiologiczna, błonica, *Corynebacterium diphtheriae*

## INTRODUCTION

Diphtheria is an infectious disease caused by toxin-producing strains of *Corynebacterium diphtheriae* bacteria, and less commonly by other closely related species such as *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium pseudotuberculosis*, which can also produce diphtheria toxin. Production of the protein exotoxin is dependent on bacterial infection by the β bacteriophage, as only lysogenic strains are capable of toxin production (1,2).

The disease was already described in the 5th century BC by Hippocrates, and its name is owed to the French physician Pierre Bretonneau, who in 1826 named the disease *diphthérite* from the Greek word *diphthera* ("skin") due to the occurrence of false membranes in the throats of infected individuals (3). The reservoir of *C. diphtheriae* is humans, and transmission occurs through droplets or direct contact with skin lesions and objects used by the infected patient (4,5). *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis* are transmitted to humans through contact with infected animals or consumption of unpasteurized milk of dairy products (2). Symptoms most commonly affect the respiratory system or skin, less frequently the ear, conjunctiva, vulva, and vagina. In the classic form of respiratory diphtheria, false membranes form in the throat and/or on the tonsils, neck lymph nodes are enlarged, and damage

## WSTĘP

Błonica (diphtheria) jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez toksynotwórcze szczepy maczugowca błonicy *Corynebacterium diphtheriae* oraz rzadziej przez inne, blisko spokrewnione gatunki *Corynebacterium ulcerans* i *Corynebacterium pseudotuberculosis*, które również mogą wytwarzać toksynę błoniczą. Produkcja białkowej egzotoksyny uzależniona jest od zakażenia bakterii bakteriofagiem β, gdyż tylko lizogenizowane szczepy są zdolne do wytwarzania toksyny (1,2).

Choroba była opisywana już w V w p.n.e. przez Hipokratesa, a jej nazwę zawdzięczamy francuskiemu lekarzowi Pierre Bretonneau, który w 1826 roku znał chorobę *diphthérite* od greckiego słowa *diphthera* („skóra”) ze względu na występowanie w gardłach zakażonych osób błony rzekomej (3). Rezerwuarem *C. diphtheriae* jest człowiek, a do transmisji dochodzi na drodze kropelkowej lub przez bezpośredni kontakt ze zmianami skórnyimi i przedmiotami używanymi przez chorego (4,5). Do zakażenia *C. ulcerans* oraz *C. pseudotuberculosis* dochodzi przez kontakt z zakażonymi zwierzętami lub spożycie niepasteryzowanego mleka lub produktów mlecznych (2). Objawy chorobowe najczęściej dotyczą układu oddechowego lub skóry, rzadziej ucha, spojówek, sromu i pochwy. W klasycznej postaci błonicy oddechowej w gardle i/lub na

to the heart muscle and peripheral nerves occurs. The most common cause of death is airway obstruction, myocarditis, and neurological complications (4,6). In the cutaneous form of diphtheria, lesions may resemble lichen, eczema, or ulcers covered with gray exudate. Skin changes usually occur on exposed limbs, especially the legs. The cutaneous form is rarely the cause of toxic complications but plays an important epidemiological role as a reservoir of bacteria and a source of infection (2,6). Non-toxigenic strains of *C. diphtheriae* can cause mild throat inflammation, but also invasive disease in the form of bacteremia, endocarditis, and myocarditis (1).

Analysis of clinical, laboratory, and epidemiological criteria allows for the classification of diphtheria cases for the purposes of epidemiological surveillance. Every person meeting the clinical criteria for respiratory diphtheria meets the criteria for a possible case. As a probable case, each person meeting the clinical and epidemiological criteria is defined. A confirmed case is considered to be any person meeting the clinical and laboratory criteria (7). Laboratory diagnosis of diphtheria involves isolating *C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, or *C. pseudotuberculosis* from clinical material and determining the toxigenicity of the bacterial strain. The toxigenicity of the strain must be confirmed phenotypically by the Elek test (4,5). According to the regulation of the Minister of Health dated June 24, 2020, regarding the reporting of test results for biological agents pathogenic to humans, the prerequisite for reporting the test result to the State Sanitary Inspection is the isolation of diphtheria toxin-producing corynebacteria from clinical material.

The aim of the study was to re-identify diphtheria corynebacteria isolated from clinical material samples and retrospectively assess the drug susceptibility of *C. diphtheriae* strains isolated in Poland in 2023.

## MATERIAL AND METHODS

**Samples for analysis:** The subject of the study were 18 strains isolated from clinical material samples in Poland in 2023, sent for re-identification as *C. diphtheriae* – 17 strains, and *C. ulcerans* – 1 strain. The bacterial strains of *C. diphtheriae* sent to the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene were isolated from blood, wound swabs, and skin.

**Reidentification of the strains under investigation:** The reidentification of strains was carried out using microbiological and genetic methods, in accordance with the recommendations of the WHO and ECDC. Bacterial strains were identified using Gram staining, assessment of colony morphology on Columbia agar with 5% sheep blood, Tinsdale agar,

migdałkach tworzą się błony rzekome, węzły chłonne szyi są powiększone oraz dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego i nerwów obwodowych. Najczęstszą przyczyną śmierci jest niedrożność dróg oddechowych, zapalenie mięśnia sercowego i powikłania neurologiczne (4,6). W postaci skórnej błonicy zmiany mogą mieć charakter podobny do liszajca, wyprysku lub owrzodzenia pokrytego szarym nalotem. Zmiany skórne zwykle występują na odsłoniętych kończynach, zwłaszcza nogach. Postać skórną jest rzadko przyczyną powikłań toksycznych, jednak odgrywa ważną rolę epidemiologiczną jako rezeruar bakterii oraz źródło zakażenia (2,6). Nietoksynotwórcze szczepy *C. diphtheriae* mogą być przyczyną łagodnego zapalenia gardła, ale również choroby inwazyjnej pod postacią bakteriemii, zapalenia wsierdzia i zapalenia mięśnia sercowego (1).

Analiza kryteriów klinicznych, laboratoryjnych oraz epidemiologicznych pozwala na klasyfikację przypadku błonicy na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Każda osoba spełniająca kryteria kliniczne błonicy dróg oddechowych spełnia kryteria przypadku możliwego. Jako przypadek prawdopodobny, przyjmuje się każdą osobę spełniającą kryteria kliniczne i epidemiologiczne. Za przypadek potwierdzony uznaje się każdą osobę spełniającą kryteria kliniczne i laboratoryjne (7). Laboratoryjne rozpoznanie błonicy polega na wyizolowaniu z materiału klinicznego *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* lub *C. pseudotuberculosis* i oznaczenie toksynotwórczości szczepu bakteryjnego. Toksynotwórczość szczepu musi być potwierdzona fenotypowo testem Eleka (4,5). Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2020 r. w sprawie zgłoszania wyników badań w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych u ludzi, przesłanką do zgłoszenia wyniku badania do inspekcji sanitarnej jest izolacja z materiału klinicznego maczugowców wytwarzających toksynę błoniczą.

Celem pracy była reidentyfikacja maczugowców błonicy izolowanych z próbek materiału klinicznego oraz retrospektywna ocena lekowraźliwości szczepów *C. diphtheriae* izolowanych w Polsce w 2023 roku.

## MATERIAŁY I METODY

**Próbki do badań.** Przedmiotem badań było 18 szczepów wyizolowanych z próbek materiału klinicznego pobranych w 2023 roku w Polsce, przesyłanych do reidentyfikacji jako *C. diphtheriae* – 17 szczepów oraz *C. ulcerans* – 1 szczep. Szczepy bakteryjne *C. diphtheriae* przysłane do NIZP PZH – PIB w celu reidentyfikacji izolowane były z krwi, z wymazów z rany oraz ze skóry.

**Reidentyfikacja szczepów badanych.** Do reidentyfikacji szczepów wykorzystano, zgodnie z zalece-

and biochemical identification using Api Coryne tests (bioMérieux). Bacterial DNA was isolated using a column-based method (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche). PCR was performed using two primer pairs: DT1-DT2 and WHO1-WHO2. The toxigenicity of the strains was assessed by performing the Elek test.

**Antibiogram of the tested strains:** The susceptibility of the 18 strains was assessed using the disk diffusion method on Mueller-Hinton agar supplemented with 5% defibrinated horse blood and 20 mg/L  $\beta$ -NAD (MH-F agar). Cultures were incubated in the presence of 5% CO<sub>2</sub> at 35°C for 18±2 hours. A quality control strain, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, from the ATCC collection was used for validation. According to EUCAST recommendations and the National Reference Center for Antimicrobial Susceptibility (KORLD), the sizes of growth inhibition zones around antibiotic disks were measured for the tested strains: benzylpenicillin (P – 1 unit), amoxicillin (AML – 10 mcg), cefotaxime (CTX – 5 mcg), meropenem (MEM – 10 mcg), ciprofloxacin (CIP – 5 mcg), erythromycin (E – 15 mcg), clindamycin (DA – 2 mcg), tetracycline (T – 30 mcg), linezolid (LZD – 10 mcg), rifampicin (RD – 5 mcg), and trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT – 25 mcg).

## RESULTS

As a result of the conducted reidentification, the affiliation of all tested strains to the genus *Corynebacterium* was confirmed.

Characteristics of the tested strains are presented in Table I, which includes data regarding the biotype of the strains, gender and age of patients, and the clinical material from which the microorganism was isolated. The majority of patients were male (67%) in the age range of 30-40 years (28%). The dominant biotype of *C. diphtheriae* was gravis (65%). Clinical materials from which corynebacteria were most frequently isolated were blood (44%) and skin swabs (ulcers, wounds 44%).

The molecular tests performed (PCR reaction) aimed at detecting the diphtheria toxin gene and the Elek phenotypic test allowed for the exclusion of toxigenicity in all tested strains. In the case of the *C. ulcerans* strain, a positive PCR reaction was obtained for the entire tox gene (a product of the reaction with a size of 909 bp), which allows classifying this strain as non-toxigenic toxin-gene bearing (NTTB) strains. Figure 1 shows the electrophoregram of PCR amplicons for the *C. ulcerans* strain.

All tested strains were susceptible with increased exposure (I) to benzylpenicillin, cefotaxime, and ciprofloxacin. Membership in the (I) sensitivity

niami WHO oraz ECDC, metody mikrobiologiczne oraz genetyczne. Szczepy bakteryjne identyfikowano za pomocą barwienia metodą Grama, oceny morfologii kolonii na podłożu Columbia agar z 5% krwią baranią, podłożu Tinsdale'a oraz oznaczenia biochemicznego z wykorzystaniem testów Api Coryne (bioMérieux). Do izolacji bakteryjnego DNA użyto metody kolumnowej (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche). Reakcję PCR wykonano z zastosowaniem dwóch par starterów: DT1-DT2 oraz WHO1-WHO2. Toksynotwórczość szczepów badanych oceniono wykonując test Eleka.

**Antybiogram szczepów badanych.** Ocenę lekowrażliwości 18 szczepów badanych przeprowadzono metodą dyfuzyjno-krążkową, na podłożu Mueller-Hinton agar z dodatkiem 5% odwłoknionej krwi końskiej i 20 mg/L  $\beta$ -NAD (podłoże MH-F). Hodowę prowadzono w obecności 5% CO<sub>2</sub> w temperaturze 35°C przez 18±2 godz. Do kontroli jakości oznaczenia stosowano szczep wzorcowy z kolekcji ATCC – *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Zgodnie z zalecenniami EUCAST oraz Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Droboustrojów (KORLD) zmierzono wielkości stref zahamowania wzrostu szczepów badanych wobec krążków z antybiotykami: benzylopenicylina (P – 1 jednostka), amoksycylina (AML – 10 mcg), cefotaksym (CTX – 5 mcg), meropenem (MEM – 10 mcg), ciprofloksacyna (CIP – 5 mcg), erytromycyna (E – 15 mcg), klindamycyna (DA – 2 mcg), tetracyklin (T – 30 mcg), linezolid (LZD – 10 mcg), rifampicyna (RD – 5 mcg), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT – 25 mcg).

## WYNIKI

W wyniku przeprowadzonej reidentyfikacji potwierdzono przynależność wszystkich badanych szczepów do rodzaju *Corynebacterium*.

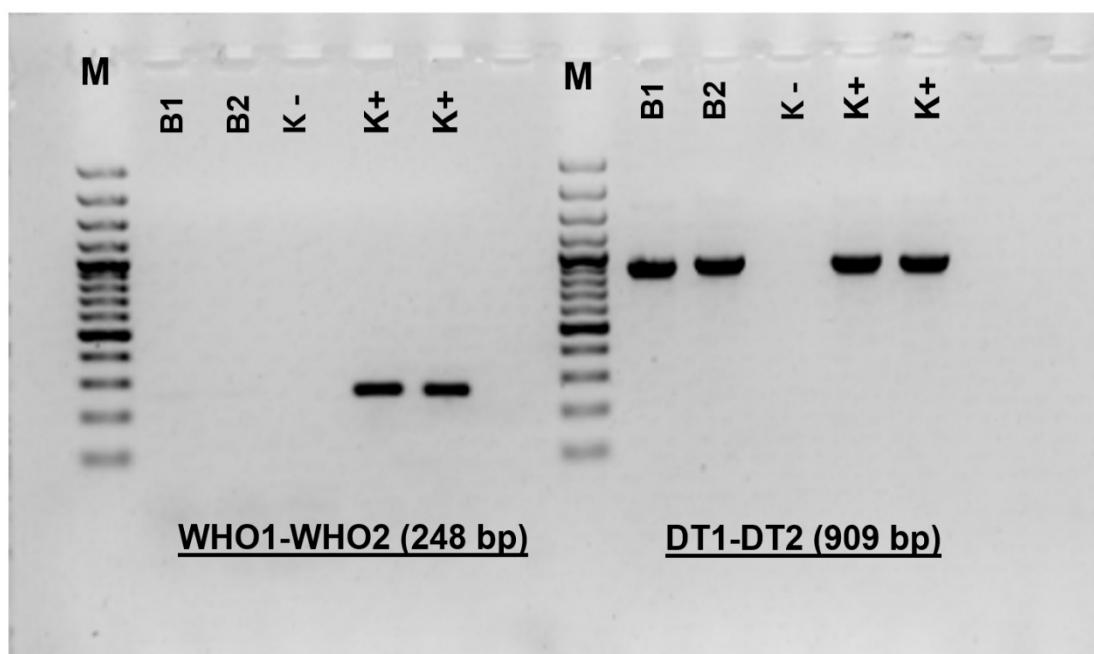
Charakterystykę badanych szczepów przedstawia Tabela I, w której zamieszczono dane dotyczące biotypu szczepów, płci i wieku pacjentów oraz materiału klinicznego, z którego wyizolowano drobnoustroj. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (67%) w wieku 30-40 lat (28%). Dominującym biotypem *C. diphtheriae* był gravis (65%). Materiały kliniczne, z których najczęściej izolowano maczugowce to krew (44%) oraz wymazy ze skóry (owrzodzenia, rany 44%).

Wykonane badania molekularne (reakcja PCR) w kierunku detekcji genu toksyny błoniczej oraz test fenotypowy Eleka pozwoliły wykluczyć toksynotwórczość wszystkich badanych szczepów. W przypadku badania szczepu *C. ulcerans* uzyskano dodatkową reakcję PCR dla całego genu tox (obecny produkt reakcji o wielkości 909 pz), co pozwala zakwalifikować

Tabela I. Podstawowe dane dotyczące analizowanych szczepów

Table I. Basic data relating to the analyzed strains

Strain ID	Biotype	Patient's Age	Source	Sex
1_23_2201041920	<i>gravis</i>	55	skin – ulceratio	Male
2_23_2201045250	<i>gravis</i>	20	blood	Male
3_23_2301000710	<i>gravis</i>	33	blood	Male
4_23_2301002820	<i>gravis</i>	21	blood	Female
5_23_2301009520	<i>gravis</i>	45	skin – ulceratio	Male
6_23_2301010550	<i>mitis</i>	64	blood	Male
7_23_2301019250	<i>mitis</i>	78	eye	Male
8_23_2301020610	<i>mitis</i>	42	blood	Male
9_23_2301023390	<i>gravis</i>	35	ear	Male
10_23_2301028110	<i>gravis</i>	45	blood	Male
11_23_2301027870	<i>gravis</i>	37	wound	Female
12_23_2301028830	<i>gravis</i>	39	blood	Male
13_23_2301032120	<i>mitis</i>	32	wound	Male
14_23_2301034050	<i>gravis</i>	58	wound	Male
15_23_2301036650	<i>mitis</i>	68	skin – ulceratio	Female
16_23_2301040570	<i>C. ulcerans</i>	67	wound	Female
17_23_2301041830	<i>gravis</i>	54	fistula – unk	Male
18_23_2301042580	<i>mitis</i>	15	blood	Female



M - GeneRuler 100 bp Plus Ladder, Thermo Scientific

K+: positive control, DNA *C. diphtheriae* NCTC 10648

K- : negative control

B1: test sample 2301040570, DNA from 1 colony

B2: test sample 2301040570, DNA from bacterial mass

DT1-DT2: the entire gene encoding diphtheria toxin - 909 bp

WHO1-WHO2: biologically active toxin subunit - fragment A - 248 bp

Fig.1. Electrophoregram of PCR amplifiers for the *Corynebacterium ulcerans* strain (strain no. 16\_23\_2301040570). Visible reaction product of 909 bp for the tested sampleRyc.1. Elektroforegram amplifikatorów PCR dla szczepu *Corynebacterium ulcerans* (szczep nr 16\_23\_2301040570). Widoczny produkt reakcji o wielkości 909 pz dla próbki badanej

category indicates a high likelihood of therapeutic success with increased exposure to these drugs. One *C. diphtheriae* strain was resistant to ciprofloxacin (7\_23\_2301019250). Strain No. 16\_23\_2301040570 – *C. ulcerans*, was also resistant to clindamycin, which may indicate the production of nucleotidyltransferases. The results of susceptibility testing by the disk diffusion method for selected antibiotics for *C. diphtheriae* strains are presented in Figure 2.

## DISCUSSION

Despite the implementation of mass vaccination campaigns against diphtheria, epidemic outbreaks of this disease occur worldwide. Therefore, the adequate

ten szczep do szczepów opisywanych jako nietoksykotwórczych niosących gen toksyny NTTB (non-toxigenic toxin-gene bearing). Rycina 1 przedstawia elektroforegram amplifikatów PCR dla szczepu *C. ulcerans*.

Wszystkie badane szczepy były wrażliwe przy zwiększonej ekspozycji (WZE) na benzylopenicylinę, cefotaksym oraz ciprofloksacynę. Przynależność do kategorii wrażliwości WZE oznacza, że istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego przy zwiększeniu ekspozycji na te leki. Jeden szczep *C. diphtheriae* był oporny na ciprofloksacynę (7\_23\_2301019250). Szczep nr 16\_23\_2301040570 – *C. ulcerans*, był oporny również na klindamycynę, co może wskazywać na wytwarzanie przez niego nukle-

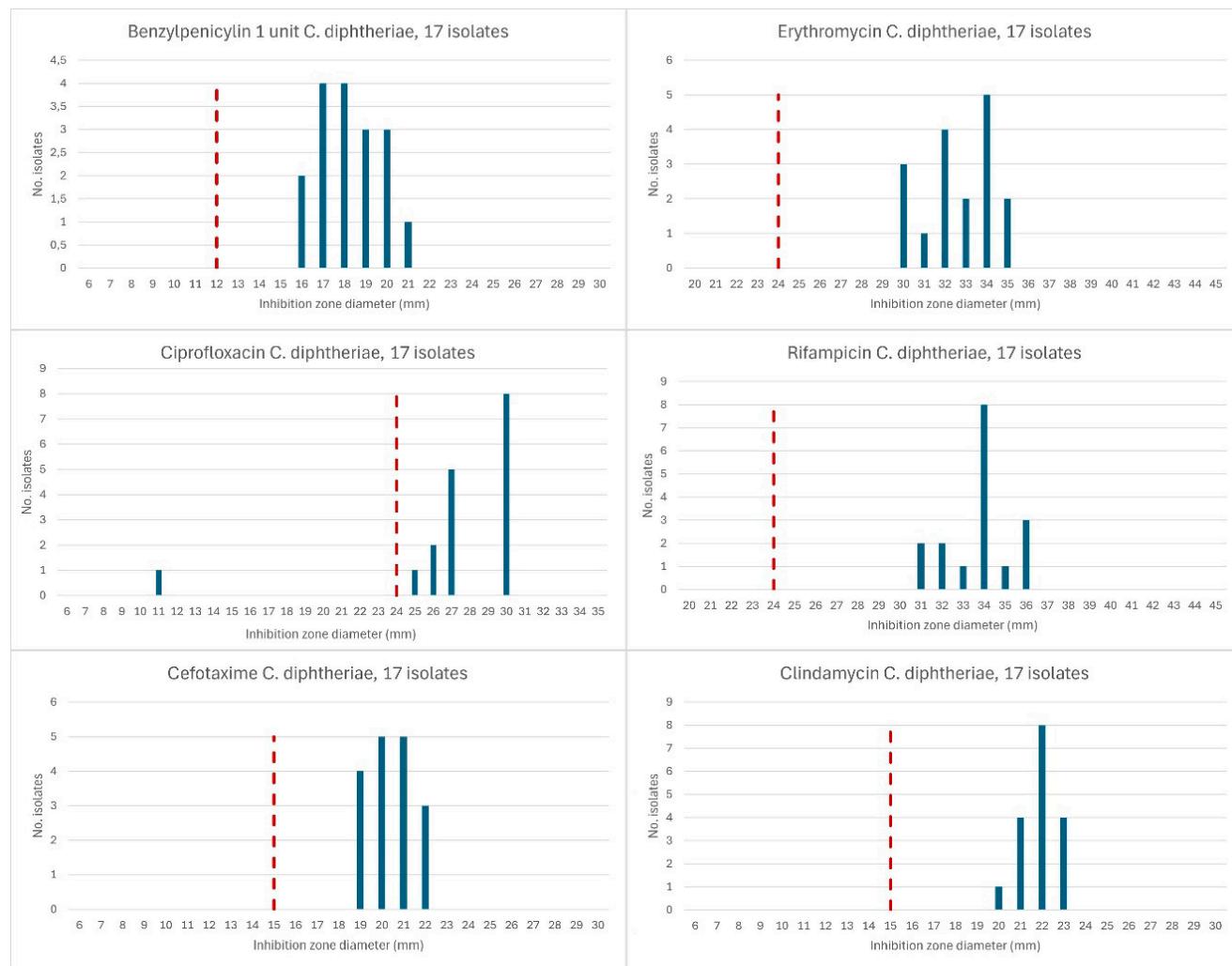


Fig.2. Results of the determination of the sensitivity of *Corynebacterium diphtheriae* strains to antibiotics: benzylpenicillin [1 unit], erythromycin [15 mcg], ciprofloxacin [5 mcg], rifampicin [5 mcg], cefotaxime [5 mcg], clindamycin [2 mcg]. Identification method: diffusional-disk according to EUCAST. The red dashed line indicates breakpoint below which the microorganism is marked as resistant

Ryc.2. Wyniki oznaczenia wrażliwości szczepów *Corynebacterium diphtheriae* na antybiotyki: Benzylopenicylina [1 jednostka], Erytromycyna [15 mcg], Ciprofloksacyna [5 mcg], Rifampicyna [5 mcg], Cefotaksym [5 mcg], Klindamycyna [2 mcg]. Metoda oznaczenia: dyfuzyjno-krążkowa zgodnie z EUCAST. Czerwona przerywana linia wyznacza wartość graniczną strefy zahamowania poniżej której drobnoustrój oznaczany jest jako oporny

preparation of microbiological laboratories for the diagnosis of *Corynebacterium* species remains an ongoing issue.

In the 1990s, there was an epidemic of diphtheria in the countries of the former Soviet Union. In 2017, the largest epidemic of diphtheria in this century broke out among Rohingya refugees in the Kutupalong camp in Bangladesh. By June 2019, 8,640 cases and 45 deaths from diphtheria in this outbreak had been reported. From 2000 to 2018, epidemic outbreaks were reported in various countries, including Yemen, Venezuela, India, Haiti, and Indonesia (8). According to epidemiological reports from the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, the last cases of full-blown diphtheria in Poland were recorded in 1996 (9 cases) and in 2000 (1 case). However, infections caused by *Corynebacterium* strains that do not produce diphtheria toxin still occur.

In recent years, cases of diphtheria have also been reported in Europe, mainly among immigrants. According to the ECDC report from September 2022 to February 12, 2024, 443 cases of diphtheria, including five fatal cases, were reported in EU/EEA countries. The majority of reported cases were related to cutaneous diphtheria, with cases of respiratory diphtheria also reported. Due to the anticipated resistance of *C. diphtheriae* to commonly used oral and parenteral antibiotics, the ECDC recommends monitoring the susceptibility to antimicrobials in all *C. diphtheriae* isolates (9). Control measures for epidemic outbreaks included isolation, screening throat swabs, antibiotic treatment, and vaccination. In cases of diphtheria with respiratory symptoms, diphtheria antitoxin was administered (10). Figure 3 shows the number of cases of *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* in European Union countries from 2015 to 2023 (11). Antibiotic susceptibility testing of strains belonging to

otydylotransferaz. Wyniki badań oznaczenia lekowrażliwości metodą dyfuzyjno-krążkową szczepów *C. diphtheriae* dla wybranych antybiotyków przedstawia Rycina 2.

## DYSKUSJA

Pomimo prowadzenia masowych szczepień ochronnych przeciwko błonicy, na całym świecie występują epidemiczne ogniska tej choroby. Z tego powodu, ciągle aktualnym problemem jest odpowiednie przygotowanie laboratoriów mikrobiologicznych do diagnostyki drobnoustrojów z rodzaju *Corynebacterium*.

W latach 90 XX wieku wystąpiła epidemia błonicy w krajach byłego Związku Radzieckiego. W roku 2017 w Bangladeszu w obozie Kutupalong wśród uchodźców Rohingya wybuchła największa w tym stuleciu epidemia błonicy. Do czerwca 2019 roku w ognisku zgłoszono 8640 przypadków i 45 zgonów spowodowanych błonicą. W latach 2000-2018 ogniska epidemiczne były stwierdzane w różnych krajach m. in.: w Jemenie, Wenezueli, Indiach, na Haiti oraz w Indonezji (8). Jak wynika z meldunków epidemiologicznych NIZP PZH – PIB ostatnie przypadki pełnoobjawowej błonicy zanotowano w Polsce w 1996 roku (9 zachorowań) oraz w 2000 roku (1 zachorowanie), zdarzają się jednak nadal zakażenia wywołane przez szczepy *Corynebacterium* niewytwarzające toksyny błoniczej.

W ostatnich latach przypadki błonicy zanotowano również w Europie, głównie wśród imigrantów. Według raportu ECDC w okresie od września 2022 roku do 12 lutego 2024 r. w krajach EU/EEA odnotowano 443 przypadki błonicy, w tym pięć przypadków zakończonych zgonem. Większość zgłoszonych przypadków dotyczyła błonicy skórnej, zgłaszano również przypadki błonicy dróg oddechowych. Z uwagi na przewidywaną oporność *C. diphtheriae*

Reported cases *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* in EU/EEA

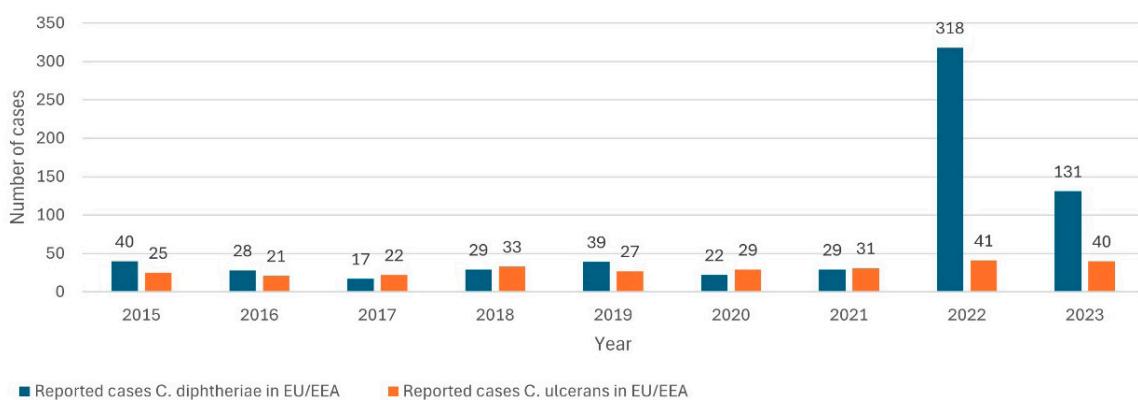


Fig.3. Number of cases of *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* reported to ECDC by countries of the European Union in 2015-2023  
Ryc.3. Liczba reportowanych do ECDC przypadków *C. diphtheriae* i *C. ulcerans* przez kraje Unii Europejskiej w latach 2015-2023

the ST377 sequence type, originating from epidemic outbreaks in the European Union, showed resistance to macrolides, lincosamides, and  $\beta$ -lactam antibiotics (*bla<sub>OXA-2</sub>* gene) (12-14).

The number of *C. diphtheriae* infections in Europe and worldwide is increasing, highlighting the importance of microbiological laboratories being prepared to diagnose these infections. According to WHO procedures, specimens for culture (swabs) should be taken from the nose and throat or from lesions on mucous membranes or skin. If possible, the material should be obtained from beneath the pseudomembrane (if present) or from the pseudomembrane itself. Ideally, clinical material should be collected before the patient receives antibiotic therapy. The collected material on a transport medium (such as Amies or Stuart) or in a sterile container in the case of pseudomembranes should be delivered to the laboratory (4).

Microbiological media used in the diagnosis of *C. diphtheriae* include, among others: Columbia agar with sheep blood and special media for *C. diphtheriae* diagnostics: tellurite agar (Hoyle's or Clauberg's medium), Tinsdale agar for detecting cysteinase, and Loeffler's medium. Tellurite-containing media are both selective and differential in isolating toxigenic corynebacteria (4). Columbia agar with sheep blood can be used in routine diagnostics. After a 24-hour incubation of diphtheria bacilli on blood agar, colonies are grayish, flat, smooth, matte with a clearing at the periphery. Depending on the biotype of *C. diphtheriae*, there may be a small  $\beta$ -hemolysis zone. It should be noted that in the case of *C. diphtheriae* biotype gravis, hemolysis does not occur. Figure 4 shows a colony of *C. diphtheriae* biotype gravis on blood agar.



Fig.4. Photo of a *Corynebacterium diphtheriae* biotype gravis culture on a blood medium (Columbia agar +5% sheep blood), a 48-hour culture. Source: Autor's photographic material

Ryc.4. Zdjęcie hodowli *Corynebacterium diphtheriae* biotyp gravis na podłożu krwawym (Columbia agar +5% sheep blood), hodowla 48 godzinna. Źródło: Materiał własny Autorki

na powszechnie stosowane antybiotyki doustne i po-zajelitowe ECDC zaleca monitorowanie wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe na wszystkich izolatach *C. diphtheriae* (9). Jako środki kontroli ognisk epidemicznych stosowano izolację, badania przesiewowe wymazów z gardła, leczenie antybiotykami oraz szczepienia. W przypadku błonicy przebiegającej z objawami ze strony układu oddechowego podawano antytoksynę błoniczą (10). Rycina 3 pokazuje liczbę przypadków *C. diphtheriae* i *C. ulcerans* w krajach Unii Europejskiej w latach 2015-2023 (11). Badanie wrażliwości na antybiotyki szczepów należących do typu sekwencyjnego ST377, pochodzących z ognisk epidemicznych na terenie Unii Europejskiej, wykazało oporność na makrolidy, linkozamidy oraz antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (gen *bla<sub>OXA-2</sub>*) (12-14).

Liczba zakażeń *C. diphtheriae* w Europie i na świecie rośnie, dlatego laboratoria mikrobiologiczne muszą być przygotowane do diagnostyki tych zakażeń. Według procedur WHO, próbki do posiewu (wymazy) należy pobierać z nosa i gardła lub ze zmian na błonach śluzowych lub skórze. Jeśli to możliwe, materiał należy pozyskać spod błony rzekomej (jeśli występuje) lub z części samej błony rzekomej. Najlepiej, jeżeli materiał kliniczny zostanie pobrany przed podaniem pacjentowi antybiotykoterapii. Pobrany materiał na podłożu transportowym (Amies lub Stuart) lub w jałowym pojemniku w przypadku błon rzekomych, należy dostarczyć do laboratorium (4).

Podłoża mikrobiologiczne stosowane w diagnostyce *C. diphtheriae* to m. in.: Columbia agar z krwią baranią oraz specjalne podłożo do diagnostyki *C. diphtheriae*: agar tellurynowy (podłożo Hoyle'a lub Clauberga), Tinsdale agar do wykrywania cysteinazy, podłożo Loefflera. Podłoża zawierające telluryn są zarówno selektywne jak i różnicujące w izolacji toksynotwórczych maczugowców (4). Pożywka Columbia agar z krwią baranią może być wykorzystana w rutynowej diagnostyce. Po 24 godzinnej hodowli maczugowca błonicy na agarze z krwią kolonie są szarawe, płaskie, gładkie, matowe z przejaśnieniem na obwodzie. W zależności od biotypu *C. diphtheriae*, może występować niewielka strefa hemolizy  $\beta$ . Trzeba mieć na uwadze, że w przypadku *C. diphtheriae* biotyp gravis hemoliza nie występuje. Rycina 4 przedstawia zdjęcie kolonii *C. diphtheriae* biotyp gravis na podłożu krwawym. Agar Hoyle'a to podłożo selektywne do izolacji i różnicowania biotypów *C. diphtheriae*. Telluryn potasu działa jako środek selektywny i ma działanie hamujące wzrost większości bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz pozwala na wykrycie redukcji tellurynu, w wyniku czego powstają kolonie o szaro-czarnym wyglądzie, co jest charakterystyczne dla maczugowców (15). Na podłożu Clauberga z krwią baranią i tellurynem potasu widoczny jest różny wzrost kolonii mitis, gravis oraz

Hoyle's agar is a selective medium for isolating and differentiating *C. diphtheriae* biotypes. Potassium tellurite acts as a selective agent, inhibiting the growth of most Gram-positive and Gram-negative bacteria and allowing the detection of tellurite reduction, resulting in colonies with a gray-black appearance, characteristic of corynebacteria (15). Clauberg's agar with sheep blood and potassium tellurite shows different growth of *mitis*, *gravis*, and *intermedius* colonies (16). Tinsdale's medium is designed for isolating and differentiating corynebacteria from clinical specimens. Selectivity for *Corynebacterium* is provided by potassium tellurite present in the medium. Corynebacteria form black or gray colonies on this medium, and potentially toxicogenic bacteria (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, and *C. pseudotuberculosis*) stain the medium beneath the colonies brown (a zone of brown discoloration of the medium beneath the colonies and in their surroundings). This is the result of the tellurite reacting with  $H_2S$  produced by the bacteria (from cysteine and thiosulfate). Incubation on Tinsdale's agar should be carried out for up to 48 hours. On Loeffler's medium, *Corynebacterium* bacteria grow faster than other bacteria and produce large amounts of volutin granules. Staining with Neisser's method confirms the presence of polyphosphate (volutin) granules in bacterial cells. Volutin granules stain dark blue, while the cytoplasm stains yellow (16,17). The optimal growth conditions for diphtheria bacilli are a temperature of 34–37°C and an oxygen-rich environment. Anaerobic fermentation of some carbohydrates and other biochemical reactions (including nitrate reduction, hemolysis on blood agar, catalase, urease) are used in the laboratory diagnosis of diphtheria to differentiate from non-pathogenic corynebacteria and to biotype diphtheria bacilli (*gravis*, *mitis*, *intermedius*, *belfanti*) (18). *C. diphtheriae* is Gram-positive rods with club-shaped ends (Fig. 5).

Based on colony morphology and biochemical characteristics, four biotypes of *C. diphtheriae* are distinguished: *gravis*, *mitis*, *intermedius*, and *belfanti*. The *belfanti* biotype is usually

*intermedius* (16). Podłoże Tinsdale'a jest przeznaczone do izolacji i różnicowania maczugowców z materiałów klinicznych. Wybiorczość dla *Corynebacterium* zapewnia obecny w podłożu telluryn potasowy. Maczugowce tworzą na tym podłożu kolonie czarne lub szare, a bakterie potencjalnie toksynotwórcze (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* i *C. pseudotuberculosis*) zabarwiają podłoże pod koloniami na brązowo (strefa brązowego zabarwienia podłoża pod koloniami oraz w ich otoczeniu). Jest to wynik reakcji tellurynu z wytwarzanym przez bakterie  $H_2S$  (z cystyny i tiosiarczanu). Hodowlę na podłożu Tinsdale'a należy prowadzić do 48 godzin. Na podłożu Loefflera bakterie z rodzaju *Corynebacterium* wyrastają szybciej niż inne bakterie i wytwarzają duże ilości ziaren wolutyny. Barwienie metodą Neissera potwierdza obecność w komórkach bakterii polifosforanowych (wolutynowych) ziarnistości zapasowych. Ziarna wolutyny wybarwiają się na kolor granatowo-czarny, a cytoplazma na kolor żółty (16,17). Optymalne warunki wzrostu dla maczugowca błonicy to temperatura 34–37°C oraz środowisko tlenowe. Bezgazowa fermentacja niektórych węglowodanów oraz inne reakcje biochemiczne (m. in.: redukcja azotanów, hemoliza na agarze z krwią, katalaza, ureaza), są wykorzystywane

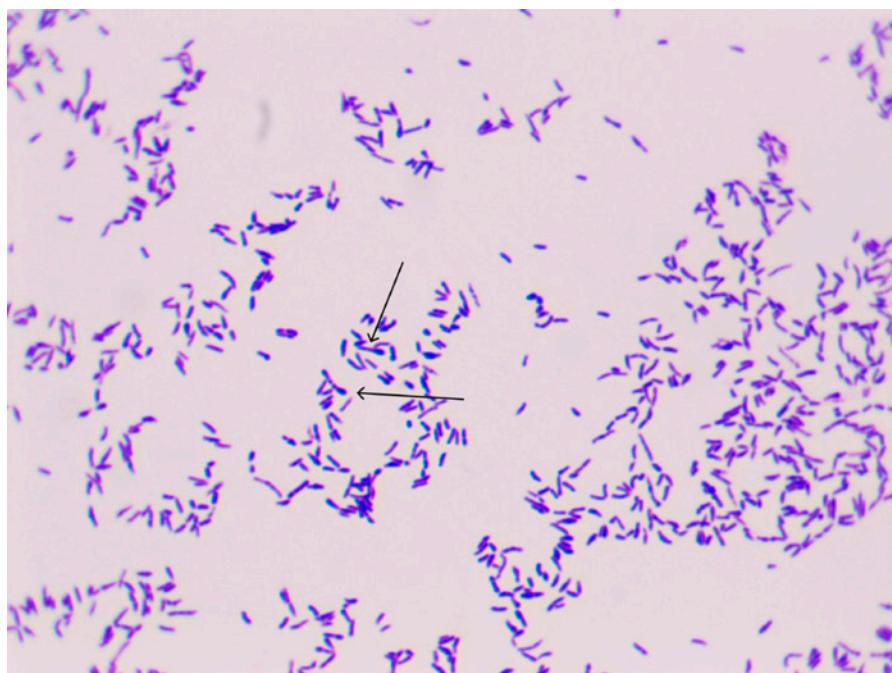


Fig.5. Microscopic preparation of the *Corynebacterium diphtheriae* strain, biotype *belfanti*, from the NCTC 10356 collection, Gram staining. The arrows point to the club-shaped form of bacterial cells. Source: Autor's photographic material, Delta Optical ProteOne light microscope, 1000x magnification, DLT-Cam PRO 5 MP USB 2.0 microscope camera

Ryc.5. Preparat mikroskopowy szczepu *Corynebacterium diphtheriae* biotyp *belfanti* z kolekcji NCTC 10356, barwienie metodą Grama. Strzałki wskazują na maczugowaty kształt komórek bakteryjnych. Źródło: Materiał własny Autorki, mikroskop świetlny Delta Optical ProteOne, powiększenie 1000x, kamera mikroskopowa DLT-Cam PRO 5 MP USB 2.0

described as toxigenic, although in the UK, the dominant toxigenic biotype is *mitis* (77% of toxigenic strains) (1,2). Catalase-positive bacterial colonies with morphology resembling corynebacteria are subjected to identification using biochemical tests such as Api Coryne (bioMérieux), the VITEK 2 microbial identification system (bioMérieux), or MALDI-TOF mass spectrometry. After confirming the identification of *C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, or *C. pseudotuberculosis*, the toxigenicity of the tested strain should be excluded using molecular methods and the Elek test. Molecular diagnostic methods allow the detection of the tox gene's presence. By performing a PCR reaction using two primer pairs: DT1-DT2 and WHO1-WHO2, it is possible to detect a fragment of the tox gene encoding the biologically active fragment A of diphtheria toxin (WHO1-WHO2 primers) and the entire tox gene (DT1-DT2 primers) (19,20). The Elek immunoprecipitation test is performed to confirm the expression of the diphtheria toxin gene. It is based on the precipitation phenomenon that occurs in agar medium between the diffusing toxin produced by *C. diphtheriae* and the specific antitoxin (a filter paper disk soaked in diphtheria antitoxin). The appearance of precipitation lines confirms the bacterial strain's toxigenicity (21). Figure 6 illustrates the microbiological diagnostic scheme.

In 2023, the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) introduced new recommendations for interpreting antimicrobial susceptibility testing results for two bacterial species: *C. diphtheriae* and *C. ulcerans*. EUCAST recommends performing antimicrobial susceptibility testing using either the broth microdilution method according to ISO 20776-1 or the disk diffusion method on Mueller-Hinton agar supplemented with 5% defibrinated horse blood and 20 mg/L β-NAD (MH-F medium) (22).

The studies conducted at the NIZP PZH – PIB showed sensitivity to penicillin with increased exposure (I) among the tested strains of *C. diphtheriae*. This is consistent with data presented in available literature. Studies on the susceptibility of *C. diphtheriae* to penicillin conducted in other countries suggest that elevated MIC values for penicillin are rare. All strains of *C. diphtheriae* tested in 2023 at the NIZP PZH – PIB were sensitive to erythromycin. Zou J. et al., examining the susceptibility of 45 strains of *C. diphtheriae* in 2020, showed resistance to erythromycin at a level of 2,2% (23). In similar studies conducted on 195 strains of *C. diphtheriae* by Bernard K. et al., a resistance rate to erythromycin of up to 16,4% was obtained (24).

Analyzing the susceptibility of *C. diphtheriae* to antibiotics over a longer period and with a larger sample size will allow for assessing the potential effectiveness of the current treatment for invasive diseases caused

w diagnostyce laboratoryjnej błonicy do różnicowania z maczugowcami niechorobotwórczymi oraz do biotypowania maczugowca błonicy (*biotyp gravis*, *mitis*, *intermedius*, *belfanti*) (18). *C. diphtheriae* to Gram dodatnie pałeczki z maczugowato rozszerzonymi końcami (Ryc. 5).

Na podstawie morfologii kolonii i cech biochemicznych wyróżnia się cztery biotypy *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis*, *intermedius* i *belfanti*. Zwykle jako toksynotwórczy jest opisywany biotyp *belfanti*, choć w Wielkiej Brytanii dominującym biotypem toksynotwórczym jest biotyp *mitis* (77% szczepów toksynotwórczych) (1,2). Katalazo-dodatnie kolonie bakteryjne o morfologii przypominającej maczugowce poddaje się identyfikacji za pomocą testów biochemicznych takich jak np.: Api Coryne (bioMérieux), systemu identyfikacji mikroorganizmów VITEK 2 (bioMérieux) lub metodą spektrometrii mas MALDI-TOF.

Po potwierdzeniu identyfikacji *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* lub *C. pseudotuberculosis* należy wykluczyć toksynotwórczość badanego szczepu metodami molekularnymi oraz testem Eleka. Metody diagnostyki molekularnej umożliwiają wykrycie obecności genu tox. Wykonując reakcję PCR z zastosowaniem dwóch par starterów: DT1-DT2 oraz WHO1-WHO2 mamy możliwość wykrycia fragmentu genu tox kodującego biologicznie aktywny fragment A toksyny błoniczej (startery WHO1-WHO2) oraz cały gen tox (startery DT1-DT2) (19,20). Test immunoprecytopotacji Elek wykonuje się w celu potwierdzenia ekspresji genu toksyny błoniczej. Jest on oparty na zjawisku precypitacji, które zachodzi w podłożu agarowym pomiędzy dyfundującą toksyną wytwarzaną przez szczep *C. diphtheriae* a swoistą antytoksyną (krążek bibuły nasączony antytoksyną błoniczą). Wystąpienie linii precipitacyjnych jest potwierdzeniem toksynotwórczości szczepu bakteryjnego (21). Rycina 6 obrazuje schemat diagnostyki mikrobiologicznej.

W 2023 roku Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) wprowadził nowe zalecenia interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości dla dwóch gatunków bakterii: *C. diphtheriae* oraz *C. ulcerans*. EUCAST rekomenduje oznaczanie lekowrażliwości metodą mikrorozcieńczeń w bulionie zgodnie z normą ISO 20776-1 lub metodą dyfuzyjno-krążkową, na podłożu Mueller-Hinton agar z dodatkiem 5% odwłoknionej krwi końskiej i 20 mg/L β-NAD (podłoże MH-F) (22).

Przeprowadzone w NIZP PZH – PIB badania wykazały wrażliwość przy zwiększonej ekspozycji badanych szczepów *C. diphtheriae* na penicylinę (kategoria wrażliwości WZE). Jest to zgodne z danymi prezentowanymi w dostępnym piśmiennictwie. Badania wrażliwości *C. diphtheriae* na penicylinę przepro-

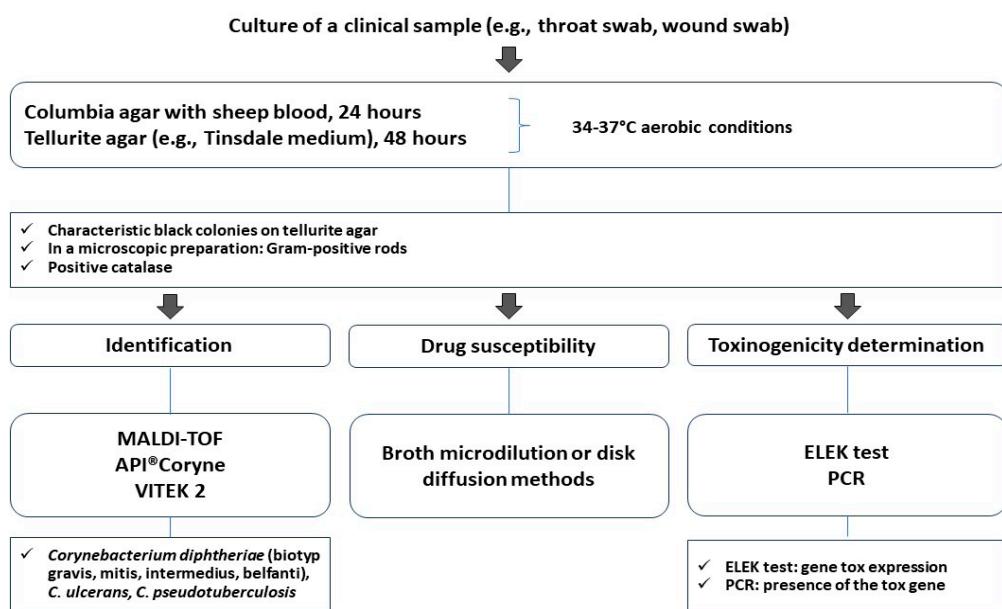


Fig.6. Scheme of microbiological diagnostics  
Ryc.6. Schemat diagnostyki mikrobiologicznej

by this microorganism. Knowledge about microbial susceptibility to antibiotics will facilitate decision-making in the selection of antibiotics in post-exposure therapy and the elimination of carriage in the case of toxin-producing isolates. It's also important to note that vaccination (diphtheria toxoid) does not protect against infection with non-toxigenic strains. Due to possible recurrences of epidemic outbreaks, it is necessary to increase readiness for the diagnosis, prevention, and treatment of diphtheria.

#### REFERENCES

- Sharma NCh, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. Diphtheria. Nat Rev Dis Primers 2019 Dec;5(1):81.
- Public health control and management of diphtheria in England 2023 guidelines. Available from: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/654944a9bdb7ef000d4af91c/diphtheria-guidelines-version19-November2023.pdf>
- Breedlove B. A Deadly Kiss. Emerg Infect Dis. 2023 May; 9(5):1085–1086 doi: 10.3201/eid2905. AC2905
- WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352275/9789240038059-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Pink Book: Diphtheria. Atlanta: CDC. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/dip.html>
- Boroń-Kaczmarska A, Wiercińska-Drapała A. Choroby zakaźne i pasożytnicze. 2017; 415-416.
- Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Available from: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def\\_PL2\\_6b.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_6b.pdf)
- Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria:

wadzone w innych krajach sugerują, że podwyższone wartości MIC dla penicyliny są rzadkie. Wszystkie przebadane w 2023 roku w NIZP PZH – PIB szczepy *C. diphtheriae* były wrażliwe na erytromycynę. Zou J. i wsp. badając w 2020 roku lekowrażliwość 45 szczepów *C. diphtheriae* wykazali oporność na erytromycynę na poziomie 2,2% (23). W podobnych badaniach przeprowadzonych na 195 szczepach *C. diphtheriae* przez Bernard K. i wsp., uzyskano aż 16,4% oporność na erytromycynę (24).

Analiza wrażliwości na antybiotyki *C. diphtheriae* w dłuższym okresie i na większej próbie badawczej, pozwoli na ocenę potencjalnej skuteczności stosowanego leczenia chorób inwazyjnych wywołanych tym drobnoustrojem. Wiedza na temat wrażliwości drobnoustrojów na antybiotyki ułatwi podjęcie decyzji w doborze antybiotyków w terapii poekspozycyjnej oraz likwidację nosicielstwa w przypadku izolatów toksynotwórczych. Na uwadze należy też mieć fakt, iż szczepienie (toksoid błonicy) nie chroni przed zakażeniem szczepami nietoksynotwórczymi. Z powodu możliwych nawrotów ognisk epidemicznych konieczne jest zwiększenie gotowości do diagnostyki, profilaktyki i leczenia błonicy.

- Boroń-Kaczmarska A, Wiercińska-Drapała A. Choroby zakaźne i pasożytnicze. 2017; 415-416.
- Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Available from: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def\\_PL2\\_6b.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_6b.pdf)
- Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria:

- A Systematic Review and Pooled Analysis. Clin Infect Dis. 2020 Jun 24;71(1):89-97.
9. ECDC Weekly threats reports (CDTR) Communicable disease threats reports. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-7-2024.pdf>
10. Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*. 2022, Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-reported-diphtheria-cases-among-migrants-europe-due-corynebacterium>
11. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
12. Badenschier F, Berger A, Dangel A. Outbreak of imported diphtheria with *Corynebacterium diphtheriae* among migrants arriving in Germany, 2022. Euro Surveill. 2022 Nov 17; 27(46):2200849.
13. Jacquinet S, Martini H, Mangion JP. Outbreak of *Corynebacterium diphtheriae* among asylum seekers in Belgium in 2022: operational challenges and lessons learnt. Euro Surveill. 2023 Nov;28(44):2300130.
14. O'Boyle S, Barton HE, D'Aeth JC. National public health response to an outbreak of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* among asylum seekers in England, 2022: a descriptive epidemiological study. Lancet Public Health. 2023 Oct;8(10):e766-e775.
15. Hoyle LA, Leeds MB, 1941 A tellurite blood agar medium for the rapid diagnosis of diphtheria. Lancet 237:175-176.
16. Szewczyk E. Diagnostyka bakteriologiczna. 2020; Wydanie III:52-55.
17. Mikołajczyk A, Stefaniuk E, Bosacka K, Hryniwicz W. Właściwości i zastosowanie podłoży bakteriologicznych. Post.Mikrobiol. 2016; 55(3):320-329.
18. Kopacka B, Kruszewska A. Bakteriologiczna diagnostyka błonicy. PZH Zakład Bakteriologii, Wydawnictwa Metodyczne Państwowego Zakładu Higieny, 1974;3(50).
19. Pallen MJ, Hay AJ, Puckey LH, Efstratiou A. Polymerase Chain Reaction for Screening Clinical Isolates of *Corynebacteria* for the Production of Diphtheria Toxin. J Clin Pathol. 1994; 47:353–356.
20. Hauser D, Popoff MR, Kiredjian M, Boquet P, Bimet F. Polymerase Chain Reaction Assay for Diagnosis of Potentially Toxinogenic *Corynebacterium diphtheriae* Strains: Correlation with ADP-Ribosylation Activity Assay. J Clin Microbiol. 1993; 31:2720–2723.
21. Kuklińska D, Chodorowska M. Nowelizacja laboratoryjnej diagnostyki błonicy. Med Dośw Mikrobiol. 2002; 54:35-43.
22. Rekomendacje EUCAST. Available from: <https://korild.nil.gov.pl/rekomendacje/rekomendacje-eucast/>
23. Zou J, Chorlton SD, Romney MG, Payne M, Lawson T, Wong A, et al. Phenotypic and genotypic correlates of penicillin susceptibility in nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*, British Columbia, Canada, 2015-2018. Emerg Infect Dis 2020; 26:97–103.
24. Bernard K, Pacheco AL. In vitro activity of 22 antimicrobial agents against *Corynebacterium* and *Microbacterium* species referred to the Canadian National Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Newslet. 2015; 37:187–98.

**Received:** 31.03.2024

**Accepted for publication:** 24.05.2024

Otrzymano: 31.03.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 24.05.2024 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Agata Stepuch

Zakład Bakteriologii i Zwalczania Skażeń

Biologicznych,

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH –

Państwowy Instytut Badawczy

email: agata.stepuch@gmail.com

Karolina Mrozowska-Nyckowska, Jakub Zbrześniak, Iwona Paradowska-Stankiewicz

## MENINGITIS AND ENCEPHALITIS IN POLAND IN 2022\*

### ZAPALENIA OPOŃ MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I ZAPALENIA MÓZGU W POLSCE W 2022 ROKU\*

National Institute of Public Health NIH – National Research Institute

Department of Epidemiology of Infectious Diseases and Surveillance

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Monitoring of meningitis and/or encephalitis regardless of etiology is part of routine epidemiological surveillance in Poland. In this paper, we discuss in detail meningitis and/or encephalitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and tick-borne encephalitis virus in 2022.

**OBJECTIVE.** The aim of this study was an epidemiological assessment of the occurrence of meningoencephalitis and encephalitis in Poland in 2022, taking into account the analysis of the impact of the COVID-19 pandemic.

**MATERIAL AND METHODS.** To analyse the epidemiological situation of neuroinfections in Poland, data sent to NIPH NIH – NRI by the Sanitary and Epidemiological Stations and published in the annual bulletins: “Infectious diseases and poisonings in Poland in 2022” and “Vaccinations in Poland in 2022” as well as individual epidemiological reports registered in the EpiBaza system.

**RESULTS.** In 2022, a total of 1747 cases of meningitis and/or encephalitis were registered in Poland. This was a 79.4% increase in the number of cases compared to 2021, when 974 cases were recorded. For infections of bacterial etiology, including cases of neuroborreliosis, the number of cases increased by 62.3%. The incidence of meningitis and/or encephalitis of *N. meningitidis* increased by 30.8%, with an etiology of *H. influenzae* compared to 2021 increased by 300%, and for *S. pneumoniae* by 71.9%. Infections with a viral etiology accounted for 52% of all registered cases. There was a 99.1% increase in their number compared to 2021. Among viral infections, tick-borne encephalitis was the most numerous group, with 466 cases compared to 210 in 2021.

**SUMMARY AND CONCLUSIONS.** 2022 showed an overall upward trend in the number of recorded cases of bacterial and viral meningitis and/or encephalitis compared to 2021. However, the observed number of cases of meningitis and/or encephalitis of both bacterial and viral origin still remains below the levels observed in the period before the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** meningitis, encephalitis, epidemiology, Poland, 2022

#### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Monitorowanie zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu niezależnie od etiologii stanowi element rutynowego nadzoru epidemiologicznego w Polsce. W niniejszym opracowaniu, omówiono szczegółowo zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu w 2022 r. wywołane przez *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, a także wirus kleszczowego zapalenia mózgu.

**CEL PRACY.** Celem pracy była ocena epidemiologiczna występowania zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w Polsce w 2022 r., z uwzględnieniem analizy wpływu pandemii COVID-19.

**MATERIAŁ I METODY.** Do przeprowadzenia analizy sytuacji epidemiologicznej neuroinfekcji w Polsce wykorzystano dane nadsyłane do NIZP PZH – PIB przez Wojewódzkie Stacje Sanitarno-Epidemiologiczne i publi-

\* The work was carried out as part of task No. BE-1/2024 / Praca została wykonana w ramach zadania nr BE-1/2024

kowane w biuletynie rocznym: „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2022 roku” oraz „Szczepienia ochronne w Polsce w 2022 roku”, a także indywidualne wywiady epidemiologiczne zarejestrowane w systemie EpiBaza.

**WYNIKI.** W 2022 r., zarejestrowano w Polsce ogółem 1747 zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu. Był to wzrost liczby zachorowań o 79,4% w porównaniu do 2021 r., w którym to odnotowano 974 zachorowania. W przypadku infekcji o etiologii bakteryjnej, z uwzględnieniem przypadków neuroboreliozy, liczba zachorowań zwiększała się o 62,3%. Zapadalność na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu o etiologii *N. meningitidis* wzrosła o 30,8%, o etiologii *H. influenzae* w porównaniu do 2021 r. wzrosła o 300%, a w przypadku *S. pneumoniae* o 71,9%. Infekcje o etiologii wirusowej stanowiły 52% wszystkich zarejestrowanych zachorowań. Odnotowano wzrost ich liczby o 99,1% w stosunku do 2021 r. Wśród infekcji wirusowych najliczniejszą grupę stanowiły kleszczowe zapalenia mózgu – 466 zachorowań w porównaniu do 210 w 2021 r.

**PODSUMOWANIE I WNIOSKI.** W 2022 r. wykazano ogólną tendencję wzrostową liczby rejestrowanych przypadków zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu o podłożu bakteryjnym i wirusowym w porównaniu do 2021 r. Nadal jednak obserwowana liczba zachorowań na zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu, zarówno o podłożu bakteryjnym, jak i wirusowym pozostaje poniżej poziomów obserwowanych w okresie przed pandemią COVID-19.

**Słowa kluczowe:** zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, epidemiologia, Polska, rok 2022

## INTRODUCTION

Meningitis and/or encephalitis can be classified by etiology as those of a viral or bacterial nature (1).

Meningitis and encephalitis of bacterial etiology, caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*, are a significant risk for young children and the elderly over 65. These infections are most commonly spread by the droplet route (2). Tick-borne encephalitis (TBE) virus is one of the main etiological agents for viral meningitis and/or encephalitis. Infection most commonly occurs through the bite of an infected tick, although it can also occur through ingesting unpasteurised milk from a viremic animal, particularly raw goat's milk (3). People most susceptible to the disease are those who spend long periods of time in the forest, i.e. forest workers, farmers, holidaymakers, and the elderly (4).

Meningitis and/or encephalitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and tick-borne encephalitis virus can be prevented by vaccination. In Poland, according to the Programme of Preventive Vaccination (PSO), in 2022, meningococcal vaccination was the recommended vaccination and could be administered to infants from 6 weeks of age or 8 weeks of age, depending on the type of vaccine, already at the first vaccination visit and to particularly vulnerable adolescents and people over 65 years of age, as well as children and adults with immunodeficiencies. Three vaccines are available for *N. meningitidis*: a monovalent conjugated vaccine against serogroup C; a protein vaccine against serogroup B; a quadrivalent conjugated vaccine against serogroups A, C, W-135, Y (5).

Since 2017, the vaccine against *S. pneumoniae* has been included in the Immunization Programme as

## WSTĘP

Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu można sklasyfikować ze względu na etiologię jako te o charakterze wirusowym lub bakteryjnym (1).

Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz zapalenia mózgu o etiologii bakteryjnej, wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oraz *Neisseria meningitidis*, są istotnym zagrożeniem dla małych dzieci oraz osób starszych powyżej 65 r.ż. Zakażenia te najczęściej rozprzestrzeniają się drogą kropelkową (2). Wirus kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) jest jednym z głównych czynników etiologicznych w przypadku wirusowych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu. Do zakażenia dochodzi najczęściej poprzez ukąszenie przez zakażonego kleszcza, chociaż do zakażenia może dojść również przez spożycie niepasteryzowanego mleka od zwierzęcia będącego w fazie wiremii, szczególnie surowego mleka koziego (3). Najbardziej podatne na zachorowanie są osoby spędzające długie czas w lesie tj. pracownicy leśni, rolnicy, osoby wypoczywające, oraz osoby starsze (4).

Zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* i wirus kleszczowego zapalenia mózgu można zapobiegać drogą szczepień. W Polsce, zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO), w 2022 r. szczepienia przeciw meningokokom były szczepieniami zalecanymi i mogły być stosowane u niemowląt od 6 tygodnia życia lub 8 tygodnia życia w zależności od rodzaju szczepionki, już podczas pierwszej wizyty szczepionej oraz szczególnie narażonym na zachorowanie nastolatkom i osobom powyżej 65 roku życia, a także dzieciom i osobom dorosłym z niedoborami odporności.

a compulsory vaccination for healthy children from 2 m of age who have not been previously vaccinated and high-risk groups with specific health indications. Vaccination is also recommended for people with chronic diseases of the heart, lungs, liver, kidneys, diabetes, immune disorders and alcohol-dependent and cigarette smokers (5).

Vaccination against *H. influenzae* type B is mandatory for children from 2 months of age. This vaccination is recommended for children under 6 years of age who have not been vaccinated as part of compulsory vaccination and for immunocompromised persons according to individual indications.

In the case of tick-borne encephalitis, the Ministry of Health recommends vaccination against TBE for all people residing in areas with a high incidence of the disease, in particular those exposed professionally or recreationally in the forest (5).

Bacterial meningoencephalitis and encephalitis, have a high fatality rate (from a few to more than 30% depending on age), especially in the case of delayed diagnosis and/or lack of appropriate treatment. The risk of permanent neurological sequelae in the form of, for example, impaired hearing, speech or the occurrence of paresis is also high. Viral meningitis and/or encephalitis usually have a milder course and are mostly treated symptomatically (6,7). Improved patient prognosis, reduced hospitalisation time and reduced mortality in bacterial and viral meningitis and/or encephalitis are the result of prompt recognition and implementation of appropriate treatment (1).

## OBJECTIVE

The aim of this study is to assess the epidemiological situation of the incidence of meningitis and encephalitis in Poland, in 2022.

## MATERIAL AND METHODS

To assess the epidemiological situation of the meningitis and/or encephalitis, data sent to the NIPH NIH – NRI by the Sanitary and Epidemiological Stations, which are published in annual bulletins, and individual reports from the EpiBase – epidemiological surveillance system for infectious diseases were used (8).

The classification of infections was based on the case definitions of infectious diseases developed for epidemiological surveillance (version in force 2020-2023, Department of Epidemiology of Infectious Diseases and Surveillance, NIPH NIH – NRI). Case definitions were used for: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and tick-borne encephalitis.

ności. W przypadku *N. meningitidis* dostępne są trzy szczepionki: szczepionka skoniugowana monovalentna przeciw serogrupie C; szczepionka białkowa przeciw serogrupie B; szczepionka skoniugowana, czterowalentna przeciw serogrupom A, C, W-135, Y (5).

Od 2017 roku szczepionka przeciw *S. pneumoniae* znajduje się w Programie Szczepień Ochronnych jako obowiązkowe szczepienie ochronne dla dzieci zdrowych od 2 m. ż., które nie były wcześniej szczepione oraz grup podwyższzonego ryzyka, ze szczególnymi wskazaniami zdrowotnymi. Szczepienie zalecane jest również osobom z chorobami przewlekłymi serca, płuc, wątroby, nerek, cukrzycą, zaburzeniami odporności oraz uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy (5).

Szczepionka przeciw *H. influenzae* typu B jest obowiązkowa dla dzieci od 2 m. ż. Szczepienie to jest zalecane dzieciom do ukończenia 6 roku życia nieszczepionym w ramach szczepień obowiązkowych oraz osobom z zaburzeniami odporności według indywidualnych wskazań.

W przypadku kleszczowego zapalenia mózgu Ministerstwo Zdrowia rekomenduje szczepienia przeciw KZM wszystkim osobom przebywającym na terenach o nasilonym występowaniu tej choroby (5), w szczególności osobom narażonym zawodowo lub rekreacyjnie przebywającym w lesie.

Bakterijne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, obarczone są wysoką śmiertelnością (od kilku do ponad 30% w zależności od wieku), szczególnie w przypadku opóźnionego rozpoznania i/lub braku odpowiedniego leczenia. Wysokie jest również ryzyko trwałych następstw neurologicznych w postaci np. upośledzenia słuchu, mowy lub wystąpienia niedowładów. Wirusowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu zwykle przebiegają łagodniej i leczone są najczęściej objawowo (6,7). Poprawa rokowania pacjentów, redukcja czasu hospitalizacji i zmniejszenie śmiertelności w przypadku bakteryjnego i wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu są rezultatem szybkiego rozpoznania i wdrożenia odpowiedniego leczenia (1).

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena sytuacji epidemiologicznej zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz zapalenia mózgu w Polsce, w 2022 roku.

## MATERIAŁ I METODY

Do oceny sytuacji epidemiologicznej występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub zapalenia mózgu wykorzystano dane przesyłane do NIZP PZH – PIB przez Wojewódzkie Stacje Sanitarno-Epi-

The analysis of vaccination status was based on aggregate data published in the annual bulletin: "Vaccinations in Poland in 2022" (Czarkowski MP, et al., Warsaw, NIPH NIH – NRI, GIS) (5). The analysis took into account the recommendations of the "Programme of Protective Vaccinations for 2022" (Annex to the Communication of the Chief Sanitary Inspector of 28 October 2021).

## RESULTS

### MENINGITIS AND ENCEPHALITIS OF BACTERIAL ETIOLOGY

In 2022, 847 cases of meningitis and/or encephalitis of bacterial etiology including cases of neuroborreliosis were registered (incidence 2.24 per 100,000). This is an increase of 62.2% compared to 2021, when the number of cases was 522 (incidence 1.37 per 100,000), Compared to 2020, this is an increase of 129.5% when

demiologiczne, które publikowane są w bieletynach rocznych oraz jednostkowe wywiady epidemiologiczne z elektronicznego systemu rejestracji wywiadów epidemiologicznych EpiBaza (8).

Klasyfikacja zakażeń została dokonana w oparciu o definicje przypadków chorób zakaźnych opracowanych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (wersja obowiązująca w latach 2020-2023, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, NIZP PZH-PIB). Definicje przypadków zastosowano dla: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* oraz kleszczowego zapalenia mózgu.

Analizę stanu zaszczepienia prowadzono w oparciu o dane zbiorcze opublikowane w rocznym bieletynie: „Szczepienia Ochronne w Polsce w 2022 r. (Czarkowski MP, i in., Warszawa, NIZP-PZH, GIS) (5). Analiza uwzględniała zalecenia „Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022” (Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r.).

Table I. Meningitis and/or encephalitis. Number of cases and incidence per 100 000 population by etiological agent in 2021 and 2022, in total

Tabela I. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu. Zachorowania i zapadalność na 100 tys. mieszkańców wg czynnika etiologicznego w 2021 oraz 2022 roku ogółem

Etiology	Disease	Etiological factor	2021			2022		
			Cases	Incidence per 100,000	Incidence per 100,000 in total	Cases	Incidence per 100,000	Incidence per 100,000 in total
bacterial	meningitis and/or encephalitis	<i>Neisseria meningitidis</i>	50	0.13	1.37	65	0.17	2.24
		<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0.01		16	0.04	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	123	0.32		208	0.55	
		other specified (G00.2-G00.8; G04.2)	51	0.13		78	0.21	
		other unspecified (G00.9; G04.2)	60	0.16		102	0.27	
		reported in other diseases*	33	0.09		34	0.09	
		Lyme neuroborreliosis	202	0.53		344	0.91	
viral	encephalitis	tick-borne	210	0.55	1.18	446	1.18	2.37
		herpesviral	10	0.03		32	0.08	
		other specified	7	0.02		16	0.04	
		unspecified	31	0.08		37	0.10	
		reported in other diseases, not elsewhere classified	0	0		3	0.01	
	meningitis	enteroviral	5	0.01		53	0.14	
		herpesviral	5	0.013		13	0.034	
		other specified and unspecified	184	0.48		299	0.79	
		reported in other diseases, not elsewhere classified	0	0		1	0.00	
		TOTAL	974			1747		

\*without neuroborreliosis due to new registration method

the number of cases was 369 (incidence 0.96 per 100,000) but the number of cases was still lower than in 2019 by approximately 8% (921 cases) (Table 1). Of the 847 cases, in 289 people (34%) the etiological agent was one of three microorganisms: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. There were 344 cases of neuroborreliosis, accounting for 40.6% of all bacterial infections (Table I).

Overall, the highest incidence of meningitis and/or encephalitis was registered in the Małopolskie voivodeship with 62 cases (incidence rate of 1.81 per 100,000) and the lowest in the Świętokrzyskie voivodeship with 9 cases (incidence rate of 0.76 per 100,000). The highest incidence was recorded in the Kujawsko-Pomorskie voivodeship (2.09 per 100,000) and the lowest in the Świętokrzyskie voivodeship (0.76 per 100,000) (Table II).

For etiological agents such as *S. pneumoniae* and other specified/unspecified there was a higher incidence among men than women. For the etiological agent: *H. influenzae* there was a higher incidence among women than men (0.05 per 100,000 for women, 0.04 per 100,000 for men). For *Neisseria meningitidis*, the incidence of men and women was the same. There was a particular gender difference in incidence for pneumococcal infections (0.62 per 100,000 for men, 0.48 per 100,000 for women) and for

## WYNIKI

### ZAPALENIE OPOŃ MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I ZAPALENIE MÓZGU O ETIOLOGII BAKTERYJNEJ

2022 roku, w Polsce zarejestrowano 847 zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu o etiologii bakteryjnej z uwzględnieniem przypadków neuroboreliozy (zapadalność 2,24 na 100 tys.). Jest to wzrost o 62,2% w porównaniu do 2021 r., kiedy liczba zachorowań wyniosła 522 (zapadalność 1,37 na 100 tys.). W porównaniu do 2020 r. jest to wzrost o 129,5% (liczba zachorowań 369, zapadalność 0,96 na 100 tys.), ale liczba zachorowań nadal była niższa niż w 2019 r. o ok. 8% (921 zachorowań) (Tab. I). W grupie 847 przypadków, u 289 osób (34%) czynnikiem etiologicznym był jeden z trzech drobnoustrojów: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Odnotowano 344 przypadki neuroboreliozy, co stanowi 40,6% wszystkich zakażeń bakteryjnych (Tab. I).

Ogółem, najwięcej zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu, zarejestrowano w województwie małopolskim – 62 przypadki (zapadalność 1,81 na 100 tys.), najmniej zaś w województwie świętokrzyskim – 9 przypadków (zapadalność 0,76 na 100 tys.). Najwyższą zapadalność odnotowano

Table II. Bacterial meningitis and/or encephalitis. Number of cases and incidence per 100 000 population by voivodeships in 2022 in total\*

Tabela II. Bakteryjne zapalenie opon i/lub mózgu. Liczba zachorowań oraz zapadalność na 100 tys. mieszkańców wg województw w 2022 roku ogółem\*

Voivodeship	Number of incident cases in quarters				Number of cases, total	Incidence per 100 000
	I	II	III	IV		
Poland	2021	49	54	105	320	0.84
	2022	68	148	123	503	1.33
Dolnośląskie	4	5	8	11	28	0.97
Kujawsko-Pomorskie	3	7	17	15	42	2.09
Lubelskie	2	8	5	4	19	0.94
Lubuskie	1	5	4	6	16	1.63
Łódzkie	3	11	7	10	31	1.30
Małopolskie	7	24	8	23	62	1.81
Mazowieckie	8	15	18	20	61	1.11
Opolskie	1	6	5	5	17	1.80
Podkarpackie	5	6	9	10	30	1.44
Podlaskie	5	0	3	2	10	0.87
Pomorskie	6	14	10	10	40	1.70
Śląskie	6	22	10	18	56	1.28
Świętokrzyskie	2	4	1	2	9	0.76
Warmińsko-Mazurskie	4	10	5	5	24	1.75
Wielkopolskie	6	7	7	16	36	1.03
Zachodniopomorskie	5	4	6	7	22	1.34

\* without neuroborreliosis

Table III. Meningitis and/or encephalitis. Incidence per 100 000 by sex and location  
Tabela III. Zapalenia opon i/lub mózgu, zapadalność na 100 tys. wg płci i środowiska

Etiological factor	2021								2022							
	Urban		Rural		Total				Urban		Rural		Total			
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Urban	Rural	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Urban	Rural
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.19	0.10	0.14	0.09	0.17	0.10	0.14	0.12	0.15	0.23	0.20	0.09	0.17	0.17	0.19	0.14
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0.02	0.01	0	0.01	0.01	0.01	0.01	0.06	0.05	0.01	0.04	0.04	0.05	0.05	0.03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.34	0.35	0.39	0.16	0.36	0.27	0.35	0.27	0.62	0.46	0.63	0.51	0.62	0.48	0.54	0.57
specified, unspecified and reported in other diseases, not elsewhere classified	0.33	0.24	0.38	0.22	0.35	0.23	0.28	0.30	0.52	0.41	0.60	0.38	0.56	0.40	0.47	0.49

infections of other specified/unspecified etiology (0.56 per 100,000 for men, 0.40 per 100,000 for women). In 2022, compared to 2021, an increase in incidence was observed among men for the etiological agents: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* and others specified/unspecified. Among men, the incidence for *N. meningitidis* was unchanged from the previous year at 0.17 per 100,000. In contrast, among women, there was an increase in incidence for *N. meningitidis* of 0.07 per 100,000 compared to 2021. Among women, there was an increase in incidence for *H. influenzae* of 0.04 per 100,000 compared to 2021. For *S. pneumoniae*, there was an increase in incidence among women of 0.21 per 100,000 compared to 2021 (Table III).

Analysing incidence by place of residence, in 2022 in rural areas, there was an increase in infections with etiology of *N. meningitidis* and *H. influenzae* by 0.02 per 100,000, for infections with etiology of other specified/unspecified by 0.19 per 100,000. There was also an increase in *S. pneumoniae* infections of 0.3 per 100,000 compared to the previous year. In urban areas, on the other hand, there was an increase in incidence for infections with *N. meningitidis* by 0.05 per 100,000 and *H. influenzae* by 0.04 per 100,000. For *S. pneumoniae* and infections with etiologies other specified/undetermined, there was an increase in infections of 0.19 per 100,000. (Table III).

In 2022, most patients with bacterial meningitis and/or encephalitis were in the age range 45-64 (almost 29% of all infections), 65+ ( 25.8% of all infections) , and in the age range 25-45 (22.6% of all infections). Children under 4 years of age accounted for 13.7% of all reported infections. The highest number of infections with *S. pneumoniae* etiology was observed in those aged 45-64, while the incidence was highest in the group of children under 4 years of age. In the group

w województwie kujawsko-pomorskim (2,09 na 100 tys.), a najniższą w województwie świętokrzyskim (0,76 na 100 tys.) (Tab. II).

W przypadku czynników etiologicznych takich jak: *S. pneumoniae* oraz innych określonych/nieokreślonych odnotowano wyższą zapadalność wśród mężczyzn niż kobiet. W przypadku czynnika etiologicznego *H. influenzae* odnotowano wyższą zapadalność wśród kobiet niż mężczyzn (0,05 na 100 tys. dla kobiet, 0,04 na 100 tys. dla mężczyzn). Dla *Neisseria meningitidis* zapadalność mężczyzn i kobiet była taka sama. Szczególna różnica w zapadalności pomiędzy płciąmi wystąpiła w przypadku zakażeń pneumokokowych (0,62 na 100 tys. dla mężczyzn, 0,48 na 100 tys. dla kobiet) oraz w przypadku zakażeń o innej określonej/nieokreślonej etiologii (0,56 na 100 tys. dla mężczyzn; 0,40 na 100 tys. dla kobiet).

W 2022 r., w porównaniu do 2021 r. obserwowano wzrost zapadalności wśród mężczyzn dla czynników etiologicznych: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* oraz innych określonych/nieokreślonych. W grupie mężczyzn zapadalność w przypadku *N. meningitidis* nie zmieniła się względem roku ubiegłego i wynosiła 0,17 na 100 tys. Natomiast wśród kobiet odnotowano wzrost zapadalności w przypadku *N. meningitidis* o 0,07 na 100 tys. w porównaniu do 2021 roku. W grupie kobiet w przypadku *H. influenzae* odnotowano wzrost zapadalności o 0,04 na 100 tys. w porównaniu do 2021 roku. W przypadku *S. pneumoniae* odnotowano wzrost zapadalności wśród kobiet o 0,21 na 100 tys. w porównaniu do 2021 roku (Tab. III).

Analizując zapadalność wg miejsca zamieszkania, w 2022 roku na obszarach wiejskich, odnotowano wzrost zakażeń o etiologii *N. meningitidis* i *H. influenzae* o 0,02 na 100 tys., w przypadku zakażeń

of children under 4 years of age, a predominance of infections with *Neisseria meningitidis* etiology was recorded (37.5% of all infections in this age group) (Table IV).

***Neisseria meningitidis*.** In 2022, 65 cases of meningococcal meningitis and/or encephalitis were reported (incidence of 0.17 per 100 000). This represents a 30% increase in the number of infections compared to 2021. Compared to 2020 rates, in 2022, the number of infections and incidence of *meningitis* and/or *encephalitis* of *Neisseria meningitidis* etiology were also higher (from 56 in 2020 to 65 in 2022, incidence from 0.15 to 0.17 per 100,000). This represents a 16.1% increase in the number of infections compared to 2020. Compared to 2019 rates, in 2022 the number of infections and incidence of meningitis and/or encephalitis of *Neisseria meningitidis* etiology were lower (95 in 2019 vs. 65 in 2022, incidence: 0.25 per 100,000 vs. 0.17 per 100,000). This represents a 31.6% lower number of infections compared to 2019 (Table 1). The highest incidence in 2022 was registered among children under 5 years of age (1.33 per 100,000); *Neisseria meningitidis* infections in this age group accounted for 36.9% of all meningococcal infections (Table IV).

In 2022, *N. meningitidis* infections by environment of residence were more common in the city, regardless

o etiologii innych określonych/nieokreślonych o 0,19 na 100 tys.. Obserwowano również wzrost zakażeń *S. pneumoniae* o 0,3 na 100 tys. względem roku poprzedniego. Natomiast na obszarach miejskich, odnotowano wzrost zapadalności w przypadku zakażeń o etiologii *N. meningitidis* o 0,05 na 100 tys. i *H. influenzae* o 0,04 na 100 tys. W przypadku *S. pneumoniae* i zakażeń o etiologii innych określonych/nieokreślonych odnotowano wzrost zakażeń o 0,19 na 100 tys. (Tab. III).

W 2022 r., najwięcej chorych na bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu było w przedziale wieku 45-64 (prawie 29% wszystkich zakażeń), 65+ (25,8% wszystkich zakażeń), a także w przedziale wieku 25-45 (22,6% wszystkich zakażeń). Dzieci do 4 r.ż. stanowiły 13,7% wszystkich zgłoszonych zakażeń. Najwyższą liczbę zakażeń o etiologii *S. pneumoniae* zaobserwowało u osób w przedziale wieku 45-64, zapadalność natomiast była najwyższa w grupie dzieci do 4 r.ż. W grupie dzieci do 4 r.ż. życia zanotowano przewagę zakażeń o etiologii *Neisseria meningitidis* (37,5% wszystkich zakażeń w tej grupie wieku) (Tab. IV).

***Neisseria meningitidis*.** W 2022 r. odnotowano 65 przypadków meningokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu (zapadalność 0,17 na 100 tys.). Oznacza to wzrost liczby zakażeń o 30 % względem 2021 roku. W porównaniu ze wskaźnika-

Table IV. Bacterial meningitis and/or encephalitis. Number of cases and incidence per 100 000 population by age and etiological agent

Tabela IV. Bakteryjne zapalenia opon i/lub mózgu. Liczba zachorowań oraz zapadalność na 100 tys. mieszkańców wg wieku i czynnika etiologicznego

Age group, years	Number of cases	Etiological factor			
		<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Other bacterial, specified and unspecified
0-4	number of cases	24	4	13	23
	incidence per 100 000	1.33	0.22	0.72	1.27
5-9	number of cases	0	0	7	5
	incidence per 100 000	0	0	0.36	0.25
10-14	number of cases	2	1	3	8
	incidence per 100 000	0.10	0.05	0.14	0
15-19	number of cases	7	0	1	3
	incidence per 100 000	0.39	0	0.06	0.17
20-24	number of cases	3	1	0	1
	incidence per 100 000	0.16	0.05	0	0.05
25-44	number of cases	17	3	57	29
	incidence per 100 000	0.15	0.03	0.51	0.26
45-64	number of cases	6	4	67	59
	incidence per 100 000	0.06	0.04	0.68	0.60
65+	number of cases	6	3	60	52
	incidence per 100 000	0.08	0.04	0.83	0.72
Total number of cases		65	16	208	180

of gender. The incidence among men relative to the previous year was unchanged at 0.17 per 100,000. An increase in the incidence among women relative to the previous year was shown, from 0.10 to 0.17 per 100,000. The incidence of meningococcal meningitis and/or encephalitis in 2022 was slightly higher in urban than in rural areas, respectively: 0.19 and 0.14 per 100,000 (Table III).

In 2022, the highest number of cases caused by *N. meningitidis* was recorded in the Mazowieckie voivodeship – 11 cases (incidence of 0.20 per 100,000), while the lowest number of cases was recorded in the Opolskie voivodeship – where no cases were reported. One case was reported in the Zachodniopomorskie voivodeship (incidence rate of 0.06 per 100,000). The highest increase in the number of infections in relation to 2021, sixfold, was observed in the Warmińsko-Mazurskie voivodeship. The highest decrease in the number of infections in relation to 2021 was observed in Zachodniopomorskie voivodeship. For the Lubuskie voivodeship, the number of meningococcal infections remained at the same level. In addition, the highest number of meningococcal infections occurred in Q4 2022 with 23 cases, and in Q1, Q2 and Q3 with 14 cases each (Table V).

In 2022, the number of people vaccinated against diseases caused by *N. meningitidis* was 126 081, 9.1%

mi z 2020 roku, w 2022 roku, liczba zachorowań i zapadalność na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu o etiologii *Neisseria meningitidis* były także wyższe (z 56 w 2020 r. do 65 w 2022 r., zapadalność z 0,15 do 0,17 na 100 tys.). Oznacza to wzrost liczby zakażeń o 16,1% względem 2020 roku. W porównaniu ze wskaźnikami z 2019 roku, w 2022 roku, liczba zachorowań i zapadalność na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu o etiologii *Neisseria meningitidis* były niższe (95 w 2019 r. vs. 65 w 2022 r., zapadalność: 0,25 na 100 tys. vs. 0,17 na 100 tys.). Oznacza to liczbę zakażeń niższą o 31,6% względem 2019 roku (Tab. I). Najwyższą zapadalność w 2022 roku zarejestrowano wśród dzieci poniżej 5 roku życia (1,33 na 100 tys.), zakażenia *Neisseria meningitidis* w tej grupie wieku stanowiły 36,9% wszystkich zakażeń meningokokowych (Tab. IV).

W 2022 r., zakażenia *N. meningitidis* ze względu na środowisko zamieszkania występowały częściej w mieście, niezależnie od płci. Zapadalność wśród mężczyzn względem roku ubiegłego nie uległa zmianie i wyniosła 0,17 na 100 tys. Wykazano wzrost zapadalności wśród kobiet względem roku ubiegłego z 0,10 do 0,17 na 100 tys.. Zapadalność na meningokokowe zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu w 2022 r. była nieznacznie wyższa w mieście niż na wsi, odpowiednio: 0,19 i 0,14 na 100 tys. (Tab. III).

Table V. Meningococcal disease: meningitis and/or encephalitis. Number of cases and incidence per 100 000 population by voivodeships in 2022

Tabela V. Choroba meningokokowa: Zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu. Liczba zachorowań oraz zapadalność na 100 tys. mieszkańców wg województw w 2022 roku

Voivodeship	Number of incident cases in quarters				Number of cases, total	Incidence per 100 000
	I	II	III	IV		
Poland	2021	10	10	15	50	0.13
	2022	14	14	14	65	0.17
Dolnośląskie	1	0	0	4	5	0.17
Kujawsko-Pomorskie	0	1	2	1	4	0.20
Lubelskie	0	1	1	1	3	0.15
Lubuskie	0	1	0	2	3	0.31
Łódzkie	0	1	1	1	3	0.13
Małopolskie	3	2	0	1	6	0.17
Mazowieckie	1	3	5	2	11	0.20
Opolskie	0	0	0	0	0	0
Podkarpackie	1	2	0	0	3	0.14
Podlaskie	2	0	0	1	3	0.26
Pomorskie	1	0	2	1	4	0.17
Śląskie	1	0	1	2	4	0.09
Świętokrzyskie	0	1	0	1	2	0.17
Warmińsko-Mazurskie	2	2	1	1	6	0.44
Wielkopolskie	2	0	1	4	7	0.20
Zachodniopomorskie	0	0	0	1	1	0.06

more than in 2021 (115 625 people). Of this group, 95.1% were children and adolescents under 19 years of age (5). In 2021, the number of people vaccinated against diseases caused by *N. meningitidis* was 15.1% higher than in 2020 and in 2020 – 1.5% higher than in 2019. In 2022, the number of people vaccinated against diseases caused by *N. meningitidis* was 27.5% higher than in 2019 (98,952 people).

***Haemophilus influenzae type B.*** The number of cases of meningitis and/or encephalitis caused by *H. influenzae type B* increased from 3 cases in 2021 to 16 in 2022. There was an increase in incidence by 2021. (0.04 per 100,000 vs 0.01 per 100,000). Compared to 2020 (12 cases in 2020, incidence of 0.03 per 100,000), this was 33.3% higher. Compared to 2019 (10 cases in 2019, incidence 0.03 per 100,000), this was 60% more (Table 1). In 2022, the cases were registered in 11 voivodeships: Dolnośląskie – 1 case, Kujawsko-Pomorskie – 1 case, Lubelskie – 1 case, Małopolskie – 2 cases, Mazowieckie – 2 cases, Opolskie – 1 case, Pomorskie – 3 cases, Śląskie – 1 case, Warmińsko-Mazurskie – 2 cases, Wielkopolskie – 1 case, and Zachodniopomorskie – 1 case (1). In Pomorskie voivodeship one disease concerned a vaccinated child aged 4 years who received 4 doses of vaccine. The child's mother and father received chemoprophylaxis. In the case of the remaining fifteen cases, they were unvaccinated. No anti-epidemic measures were taken. The incidence among women was higher than among men (0.05 vs. 0.04 per 100,000). There was also a higher incidence in urban than in rural areas (0.05 vs. 0.03 per 100,000) (Table III).

In 2022, the vaccination status of 2-year-olds (primary vaccination) against *H. influenzae* for Poland was 94.2%. In individual voivodeships, it ranged from 90.5% in Podlaskie voivodeship to 97.9% in Warmińsko-Mazurskie voivodeship (5). In 2021, the vaccination status of 2-year-olds (primary vaccination) against *H. influenzae* for Poland was 93.8% and in individual voivodeships it ranged from 89.4% in Podlaskie voivodeship to 97.7% in Warmińsko-Mazurskie voivodeship. For comparison, in 2019, the vaccination status of 2-year-olds (primary vaccination) against *H. influenzae* for Poland was 96.8% and in individual voivodeships ranged from 90.1% in Podlaskie voivodeship to 98.4% in Warmińsko-Mazurskie voivodeship. A slight downward trend in the vaccination status of 2-year-olds (primary vaccination) against *H. influenzae* is observed between 2019 and 2022.

***Streptococcus pneumoniae.*** In 2022, a total of 208 cases (incidence 0.55 per 100,000) of meningitis and/or encephalitis caused by *S. pneumoniae* were registered in Poland (Table 1). Compared to 2021, this was an increase of 68.3 %, and compared to 2019, an increase of 14.9%.

W 2022 r., najwięcej zachorowań wywołanych *N. meningitidis* zanotowano w województwie mazowieckim – 11 przypadków (zapadalność 0,20 na 100 tys.), najmniej zaś w województwie opolskim – gdzie nie odnotowano zachorowań. Jeden przypadek zanotowano w województwie zachodniopomorskim (zapadalność 0,06 na 100 tys.). Najwyższy wzrost liczby zakażeń w stosunku do 2021 r., 6-krotny, obserwowano w województwie warmińsko-mazurskim. Największy spadek liczby zakażeń w stosunku do 2021 r. odnotowano w województwie zachodniopomorskim. W przypadku województwa lubuskiego liczba zakażeń meningokokowych utrzymała się na takim samym poziomie. Dodatkowo, najwyższa liczba zakażeń meningokokowych wystąpiła w IV kwartale 2022 roku – 23 przypadki, w I, II oraz III kwartale – po 14 przypadków (Tab. V).

W 2022 r. liczba osób zaszczepionych przeciw chorobom wywoływanym przez *N. meningitidis* wyniosła 126 081, czyli o 9,1% więcej niż w 2021 roku (115 625 osób). W tej grupie 95,1% stanowiły dzieci i młodzież do 19 r.ż. (5). W 2021 r. liczba osób zaszczepionych przeciw chorobom wywoływanym przez *N. meningitidis* była o 15,1% większa niż w 2020 roku, a w 2020 r. – o 1,5% większa niż w 2019 roku. W 2022 r. liczba osób zaszczepionych przeciw chorobom wywoływanym przez *N. meningitidis* była o 27,5% wyższa niż w 2019 roku (98 952 osób).

***Haemophilus influenzae typu B.*** Liczba zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu wywołane przez *H. influenzae typu B* wzrosła z 3 przypadków w 2021 roku do 16 w 2022 roku. Odnotowano wzrost zapadalności w stosunku do 2021 r. (0,04 na 100 tys. vs 0,01 na 100 tys.). W porównaniu z 2020 rokiem (w 2020 roku 12 przypadków, zapadalność 0,03 na 100 tys.) było to o 33,3% więcej. W porównaniu z 2019 rokiem (w 2019 roku 10 przypadków, zapadalność 0,03 na 100 tys.) było to o 60% więcej (Tab. I). W 2022 r. zachorowania zarejestrowano w 11 województwach: dolnośląskim – 1 przypadek, kujawsko-pomorskim – 1 przypadek, lubelskim – 1 przypadek, małopolskim – 2 przypadki, mazowieckim – 2 przypadki, opolskim – 1 przypadek, pomorskim – 3 przypadki, śląskim – 1 przypadek, warmińsko-mazurskim – 2 przypadki, wielkopolskim – 1 przypadek, zachodniopomorskim – 1 przypadek (1). W województwie pomorskim jedno zachorowanie dotyczyło zaszczepionego dziecka w wieku 4 lat, któremu podano 4 dawki szczepionki. Matce oraz ojcu dziecka podano chemoprofilaktykę. W przypadku pozostałych piętnastu zachorowań, były to osoby nieszczepione. Nie podjęto działań przeciwepidemicznych.

Zapadalność wśród kobiet była wyższa niż mężczyzn (0,05 vs. 0,04 na 100 tys.) Odnotowano także wyższą zapadalność w mieście niż na wsi (0,05 vs. 0,03 na 100 tys.) (Tab. III).

The highest number of cases was reported in the Mazowieckie voivodeship: 30, and in the Śląskie voivodeship: 23. The incidence rates were, respectively: 0.54 and 0.53 per 100,000. The highest incidence was recorded in the Zachodniopomorskie voivodeship: 0.91 per 100,000, and the lowest in the Podlaskie voivodeship: 0.26 per 100,000 (Table VI). The incidence of meningitis and/or encephalitis caused by *S. pneumoniae* was higher in rural areas than in urban areas (0.57 per 100,000 in rural areas and 0.54 per 100,000 in urban areas) (Table III). Both urban and rural areas showed an increase in incidence compared to 2021. 32.1% of all pneumococcal infections were reported in the 45-64 age group and 28.9% in the 65+ age group. In comparison, in 2021, the 45-64 age group also saw the highest number of infections (accounting for 45.5% at that time). In the age group 0-4 years, there was a 7.1% decrease in the number of infections relative to 2021 (14 infections in 2021 vs. 13 in 2022) (Table IV), and a 27.8% decrease in the number of infections relative to 2019 (18 infections in 2019 vs. 13 in 2022). The high proportion of vaccinated children against *S. pneumoniae* has a positive impact on reducing the risk of *S. pneumoniae* infection in this age group.

In 2022, 165 528 people were vaccinated against *S. pneumoniae* by the primary cycle, with the highest

W 2022 r. stan zaszczepienia 2-latków (szczepienie pierwotne) przeciw *H. influenzae* dla Polski wynosił 94,2%. W poszczególnych województwach zawierał się w przedziale od 90,5% w województwie podlaskim do 97,9% w województwie warmińsko-mazurskim (5). W 2021 r. stan zaszczepienia 2-latków (szczepienie pierwotne) przeciw *H. influenzae* dla Polski wynosił 93,8%, w poszczególnych województwach zawierał się w przedziale od 89,4% w województwie podlaskim do 97,7% w województwie warmińsko-mazurskim. Dla porównania, w 2019 r. stan zaszczepienia 2-latków (szczepienie pierwotne) przeciw *H. influenzae* dla Polski wynosił 96,8%, a w poszczególnych województwach zawierał się w przedziale od 90,1% w województwie podlaskim do 98,4% w województwie warmińsko-mazurskim. W przedziale lat 2019-2022 obserwuje się niewielki trend spadkowy stanu zaszczepienia 2-latków (szczepienie pierwotne) przeciw *H. influenzae*.

**Streptococcus pneumoniae.** W 2022 r. zarejestrowano w Polsce ogółem 208 zachorowań (zapadalność 0,55 na 100 tys.) na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu wywołanych przez *S. pneumoniae* (Tab. I). W porównaniu do 2021 roku był to wzrost o 68,3%, a w porównaniu do 2019 – wzrost o 14,9%.

Najwięcej zachorowań odnotowano w województwach: mazowieckim – 30 i śląskim – 23. Zapadal-

Table VI. Disease caused by *S. pneumoniae*: meningitis and/or encephalitis. Number of cases and incidence per 100 000 population by voivodeships in 2022

Tabela VI. Choroba wywołana przez *S. pneumoniae*, inwazyjna: Zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu. Liczba zachorowań oraz zapadalność na 100 tys. mieszkańców wg województw w 2022 roku

Voivodeship	2021 r.	Number of incident cases in quarters				Number of cases - total	Incidence per 100 000
		I	II	III	IV		
Poland	2021 r.	10	16	45	52	123	0.32
	2022 r.	30	70	46	62	208	0.55
Dolnośląskie		3	3	5	3	14	0.48
Kujawsko-Pomorskie		1	4	2	4	11	0.55
Lubelskie		1	5	0	1	7	0.34
Lubuskie		1	1	3	2	7	0.71
Łódzkie		2	9	2	4	17	0.71
Małopolskie		1	9	4	11	25	0.73
Mazowieckie		4	8	6	12	30	0.54
Opolskie		0	1	3	2	6	0.63
Podkarpackie		0	2	2	2	6	0.29
Podlaskie		2	0	0	1	3	0.26
Pomorskie		0	9	4	3	16	0.68
Śląskie		4	8	5	6	23	0.53
Świętokrzyskie		2	1	0	1	4	0.34
Warmińsko-Mazurskie		1	3	1	3	8	0.58
Wielkopolskie		3	5	4	4	16	0.46
Zachodniopomorskie		5	2	5	3	15	0.91

number of vaccinated recorded as in the previous year – in the Mazowieckie voivodeship (26 422). Children from the Mazowieckie voivodeship born in 2022 accounted for 15.9% of all vaccinated in 2022 (5). It is worth noting that in 2022, the percentage of children born in 2021 vaccinated with the basic pneumococcal cycle was 90.5-97.7% at the voivodeship level, despite the recorded 18.4% increase in the number of persons not vaccinated due to evasion of the obligatory vaccination in the age group 0-19 years (from 61 368 in 2021 to 72 736 persons in 2022).

## MENINGITIS AND ENCEPHALITIS OF VIRAL ETIOLOGY

In 2022, 900 cases of viral meningitis and/or encephalitis were registered (incidence 2.37 per 100,000), an increase of 99.1% compared to 2021 (453 cases, incidence 1.19 per 100 000). Nearly half of the cases (49.5%) of viral meningitis and/or encephalitis were reported as tick-borne encephalitis (446 cases; incidence 1.18 per 100,000). In contrast, 33.2% were cases of other specified and unspecified meningitis. This means that, as in the previous year (82.8% in 2022 vs. 87.2% in 2021), the majority of all cases were reported in two groups (Table 1). For comparison: in 2018, a total of 1533 cases of meningitis and/or encephalitis of viral etiology were registered (incidence rate 4 per 100 000), in 2019 – 1318 cases of meningitis and/or encephalitis of viral etiology (incidence 3.4 per 100,000).

**Tick-borne encephalitis (TBE).** A total of 446 cases of tick-borne encephalitis, a significant increase of 112.4% in the number of cases, compared to 2021 (Table VII). For comparison: in 2019, a total of 265 cases of tick-borne encephalitis were reported; (incidence of 0.69 per 100,000), and in 2018 – 197 cases (incidence of 0.51 per 100,000). There was a significant increase in incidence in 2022 compared to earlier years (before the COVID-19 pandemic), but interpretation of this increase requires further observation. In 2022, the incidence in Podlaskie voivodeship deviated significantly from the average incidence for Poland as a whole (as high as 11.52 per 100 000 vs. 1.18 per 100 000). In two voivodeships no case of tick-borne encephalitis was reported (i.e., the Kujawsko-Pomorskie and Lubuskie voivodeships), and in 8 the incidence did not exceed 1 case per 100,000 persons: (Łódzkie, Mazowieckie, Podkarpackie, Pomorskie, Śląskie, Świętokrzyskie, Wielkopolskie, Zachodniopomorskie). Apart from Podlaskie voivodeship, the highest number of cases was reported in Dolnośląskie and Warmińsko-Mazurskie voivodeships (incidence of 2.28 per 100 000 and 4.89 per 100 000 respectively). In the case of the quarterly distribution of cases, a change can be

ność wyniosła odpowiednio: 0,54 i 0,53 na 100 tys. Najwyższą zapadalność zanotowano w województwie zachodniopomorskim: 0,91 na 100 tys., a najniższą w województwie podlaskim: 0,26 na 100 tys. (Tab. VI). Zapadalność na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu wywołane przez *S. pneumoniae* była wyższa na obszarach wiejskich niż w miastach (0,57 na 100 tys. na obszarach wiejskich oraz 0,54 na 100 tys. na terenach miejskich) (Tab. III). Zarówno w przypadku obszarów miejskich jak i na wsi obserwujemy wzrost zapadalności w porównaniu do 2021 r. 32,1% wszystkich zakażeń pneumokokowych odnotowano w grupie wiekowej 45-64 lata, a 28,9% – w grupie wiekowej 65+ lat. Dla porównania, w 2021 r. w grupie wiekowej 45-64 lat, również obserwowało najwięcej zakażeń (co stanowiło wówczas 45,5%). W grupie wieku 0-4 lata, odnotowano spadek liczby zachorowań o 7,1% względem roku 2021 (14 zachorowań w roku 2021 vs. 13 w roku 2022) (Tab. IV), i spadek liczby zachorowań o 27,8% względem roku 2019 (18 zachorowań w roku 2019 vs. 13 w roku 2022).

Wysoki odsetek zaszczepionych dzieci przeciw *S. pneumoniae* wpływa korzystnie na ograniczenie ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* w tej grupie wiekowej. W 2022 r. przeciw *S. pneumoniae* cyklem podstawowym zaszczepiono 165 528 osób, z czego największą liczbę zaszczepionych odnotowano, jak w roku poprzednim, w województwie mazowieckim (26 422). Dzieci z rocznika 2022 z woj. mazowieckiego stanowiły 15,9% wszystkich zaszczepionych w 2022 r. (5). Warto podkreślić, iż w 2022 r. odsetek dzieci z rocznika 2021 zaszczepionych cyklem podstawowym przeciw pneumokokom wynosił 90,5%-97,7% na poziomie województw, pomimo odnotowanego 18,4% wzrostu liczby osób niezaszczepionych z powodu uchylenia się od obowiązku szczepień obowiązkowych w grupie wieku 0-19 lat (z 61 368 w 2021 roku do 72 736 osób w 2022 roku).

## ZAPALENIE OON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I ZAPALENIE MÓZGU O ETIOLOGII WIRUSOWEJ

W 2022 r. zarejestrowano 900 przypadków wirusowych zapaleń opon i/lub mózgu (zapadalność 2,37 na 100 tys.), co stanowi wzrost o 99,1% w stosunku do 2021 roku (453 zachorowania, zapadalność 1,19/100tys.). Blisko połowa zachorowań (49,5%) na wirusowe zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu została zaraportowana jako kleszczowe zapalenie mózgu (446 przypadków; zapadalność 1,18 na 100 tys.). Natomiast 33,2% były to przypadki innych określonych i nieokreślonych zapaleń opon mózgowych. Oznacza to, że podobnie jak w poprzednim roku (82,8% w 2022 vs. 87,2% w 2021), większość

seen in the last quarter. The number of cases in the last quarter was higher than in the third quarter, while usually falling to values similar to those in the second quarter (Table VII). The Podlaskie voivodeship alone reported almost one in three cases of TBE in Poland in 2022 (29.6% of all reported cases), and together with the Dolnośląskie and Warmińsko-Mazurskie voivodeships are responsible for reporting almost two-thirds of cases nationwide (59.4% of all TBE cases in 2022). 44.6% of all cases were reported in the area of north-eastern Poland.

The risk of contracting tick-borne encephalitis is most often associated with bites from infected ticks; ‘milky’ infections are relatively rare. This means the greatest risk for people spending time in forests or wooded areas. Therefore, forest workers, hunters and allotment gardeners are among the most vulnerable groups (4).

Despite a more than doubling of the number of cases in 2022, there was also an increase in the number of vaccinations against the TBE. An increase in vaccination was recorded in almost every voivodeship. The only exception is the Świętokrzyskie voivodeship (decrease in the number of vaccinated overall by 15.48% compared to 2021) due to a huge decrease in the group above 19 years of age (5).

A total of 83,020 people were vaccinated against the TBE in 2022. Comparing to 2021, there was an

wszystkich zachorowań zostało zaraportowane w dwóch grupach (Tab. I). Dla porównania: w 2018 r. zarejestrowano ogółem 1533 przypadki zapaleń opon i/lub mózgu o etiologii wirusowej (zapadalność 4 na 100 tys.), w 2019 r. – 1318 przypadków zapaleń opon i/lub mózgu o etiologii wirusowej (zapadalność 3,4 na 100 tys.).

**Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM).** Ogółem zgłoszono w 2022 r. 446 zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu, co oznacza znaczny wzrost liczby przypadków, w porównaniu do roku 2021, o 112,4% (Tab. VII). Dla porównania: w 2019 r. zgłoszono ogółem 265 zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu; (zapadalność wyniosła 0,69 na 100 tys.), a w 2018 r. – 197 zachorowań (zapadalność 0,51 na 100 tys.). W 2022 r. odnotowano istotny wzrost zapadalności w stosunku do wcześniejszych lat (przed pandemią COVID-19), jednak interpretacja tego wzrostu wymaga dalszych obserwacji. W 2022 r. w województwie podlaskim zapadalność odbiegała znacznie od średniej zapadalności dla ogółu Polski (aż 11,52 na 100 tys. vs. 1,18 na 100 tys.). W dwóch województwach nie odnotowano żadnego przypadku kleszczowego zapalenia mózgu (tj., województwo kujawsko-pomorskie oraz lubuskie), a w 8 zapadalność nie przekroczyła 1 przypadku na 100 tys. Osób (łódzkie, mazowieckie, podkarpackie, pomorskie, śląskie, świętokrzyskie, wielkopolskie, zachodniopomorskie).

Table VII. Tick-borne encephalitis. Number of cases and incidence per 100 000 population by voivodeships in 2022

Tabela VII. Kleszczowe zapalenie mózgu. Liczba zachorowań oraz zapadalność na 100 tys. mieszkańców wg województw w 2022 roku

Voivodeship		Number of incident cases in quarters				Number of cases - total	Incidence per 100 000
		I	II	III	IV		
Poland (Polska)	2021 r.	8	27	128	47	210	0.55
	2022 r.	14	65	182	185	446	1.18
Dolnośląskie		1	8	33	24	66	2.28
Kujawsko-Pomorskie		0	0	0	0	0	0
Lubelskie		2	2	15	10	29	1.43
Lubuskie		0	0	0	0	0	0
Łódzkie		0	2	9	10	21	0.88
Małopolskie		0	8	9	26	43	1.25
Mazowieckie		2	6	13	28	49	0.89
Opolskie		0	1	5	4	10	1.06
Podkarpackie		2	1	3	1	7	0.34
Podlaskie		2	25	50	55	132	11.52
Pomorskie		0	1	1	1	3	0.13
Śląskie		1	0	3	0	4	0.09
Świętokrzyskie		0	2	4	3	9	0.76
Warmińsko-Mazurskie		3	9	37	18	67	4.89
Wielkopolskie		1	0	0	0	1	0.03
Zachodniopomorskie		0	0	0	5	5	0.30

increase of 22.94% in the number vaccinated. The highest number of vaccinations was performed in the Mazowieckie voivodeship (26 341 persons), while the lowest number was performed in the Świętokrzyskie voivodeship (934 persons). The increase in vaccinations against TBE in 2022 can be interpreted as a return to the number of vaccinations before the pandemic (for comparison, 87 917 people were vaccinated in 2019). The decrease recorded in 2021 may have been due to a change in priorities due to the SARS-CoV-2 epidemic (5).

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

An overall upward trend in the number of registered cases of bacterial and viral meningitis and/or encephalitis was observed in 2022 compared to 2021. This was an increase of approximately 79.4%. Still, the observed number of cases of meningitis and/or encephalitis in 2022, both bacterial and viral, remains below the levels observed in the pre-pandemic COVID-19 period. A total of 2249 cases of meningitis and/or encephalitis were registered in 2019. In 2022, a 22.3% lower number of cases was recorded.

After the lifting of COVID-19 restrictions, the incidence of invasive pneumococcal disease was higher (0.55 per 100,000) compared to the same period in 2021 and 2020 (0.32 per 100,000 and 0.20 per 100,000) and in pre-pandemic 2019 (0.47 per 100,000). Due to the widespread colonisation of *S. pneumoniae*, it is speculated that the significant decreases in invasive pneumococcal disease during the pandemic may be related to the reduced frequency of viral upper respiratory tract infections. These infections are an important risk factor for the development of invasive pneumococcal disease. A reduction in droplet- and airborne co-infections may therefore influence the observed changes in the incidence of pneumococcal meningitis and/or encephalitis (9,10). In order to protect the population, it is necessary to maintain a high vaccination rate among children, as the majority of cases of disease were in adults. In the 0-4 age group, a trend towards a reduction in the number of cases was observed, especially compared to 2018. A decrease in the number of cases in the 0-4 age group was observed from 24 in 2018 (incidence in this age group totaled 1.26 per 100,000) to 13 in 2022 (incidence 0.72 per 100,000) for invasive disease caused by *S. pneumoniae* in this age category.

Similarly, there was an increase, relative to 2021, in the number of cases caused by *H. influenzae* and *N. meningitidis* and tick-borne encephalitis virus (TBE). In the case of meningitis and/or encephalitis of viral etiology, we observed an increase of 99.1% with respect to 2021. Vaccination against *N. meningitidis* remains

Poza województwem podlaskim, najwięcej przypadków zanotowano w województwie dolnośląskim oraz warmińsko-mazurskim (zapadalność odpowiednio 2,28 na 100 tys. oraz 4,89 na 100 tys.). W przypadku kwartalnego rozkładu zachorowań można zauważać zmianę w ostatnim kwartale. Liczba przypadków w ostatnim kwartale była większa niż w trzecim kwartale, podczas gdy zazwyczaj spada do wartości podobnych jak w drugim kwartale (Tab. VII). Samo województwo podlaskie w 2022 roku zgłosiło prawie co 3 przypadek KZM w Polsce (29,6% ogółu zgłoszonych przypadków), a wraz z województwem dolnośląskim i warmińsko-mazurskim odpowiadają za zgłoszenie blisko 2/3 przypadków w skali Polski (59,4% wszystkich przypadków KZM w 2022 roku). 44,6% wszystkich przypadków wykazano na obszarze północno-wschodniej Polski.

Rzyko zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu najczęściej związane jest z pokuciem przez zakażone kleszcze, zakażenia „mleczne” występują stosunkowo rzadko. Oznacza to, największe ryzyko dla osób spędzających czas w lesie lub w zalesionych okolicach. Także dlatego to pracownicy leśni, myśliwi oraz działkowcy należą do grup najbardziej narażonych (4).

Pomimo ponad dwukrotnego wzrostu liczby zachorowań w 2022r., odnotowano także wzrost liczby szczepień przeciwko KZM. Wzrost szczepień odnotowano prawie w każdym województwie. Wyjątkiem jest tylko województwo świętokrzyskie (spadek liczby zaszczepionych ogółem o 15,48% w stosunku do 2021r.) z uwagi na ogromny spadek w grupie powyżej 19 r.z. (5).

Szczepieniu przeciw KZM w 2022 roku, poddało się łącznie 83 020 osób. Porównując do roku 2021 r. nastąpił wzrost liczby zaszczepionych o 22,94%. Najwięcej szczepień wykonano w województwie mazowieckim (26 341 osób), natomiast najmniej w świętokrzyskim (934 osób). Wzrost szczepień przeciwko KZM w 2022 r. można interpretować jako powrót do liczby szczepień sprzed pandemii (dla porównania, w 2019 – 87917 osób poddało się szczepieniu). Spadek zanotowany w 2021 roku mógł być spowodowany zmianą priorytetów z uwagi na epidemię SARS-CoV-2 (5).

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W 2022 r. obserwowano ogólną tendencję wzrostową liczby rejestrowanych przypadków zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu o podłożu bakte ryjnym i wirusowym w porównaniu do 2021 roku. Był to wzrost o ok. 79,4%. Nadal jednak obserwowana liczba zachorowań na zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu w 2022 roku, zarówno zacho-

in the recommended vaccinations. It is possible that the introduction of mandatory vaccination against *N. meningitidis*, as proposed by experts, could reduce the number of cases in the long term (11). In the case of TBE, there has been an increase in the number of cases with an increase in the number of people vaccinated, which may indicate an increase in public awareness of the disease and the possibility of prevention through vaccination. However, there is still too little vaccinated against TBE.

The increase in invasive bacterial infections may be a result of the increased circulation of respiratory pathogens and the increased susceptibility of the population, due to the relaxation of COVID-19 prevention measures. In addition, co-infection with respiratory viruses may have exacerbated this effect.

**Impact of the COVID-19 pandemic.** The measures put in place to limit the spread of the SARS-CoV-2 virus have reduced the transmission of other droplet- and airborne pathogens. Periodic restrictions due to the SARS-CoV-2 pandemic, maintaining social distance and wearing masks contributed to a decrease in meningitis and/or encephalitis cases between 2020 and 2021. However, as a result of the lifting of restrictions, increased human contact, the availability of medical facilities, as well as an increase in various activities, there was an increase in pathogen transmission in 2022.

## REFERENCES

1. Mount RH, Boyle DS. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. Am Fam Physician 2017;96(5):314-322.
2. Brueggemann BA, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ et al. Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. Lancet Digit Health 2021;3(6):360-370. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00077-7).
3. Król ME, Borawski B, Nowicka-Ciełuszecka A, Tarasiuk J, Zajkowska J. Outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Podlaskie voivodeship, Poland. Przegl Epidemiol 2019;73(2):239-248.
4. Stefanoff P, Rosińska M, Samuels S, White DJ, Morse DL, Randolph SE. A National Case-Control Study Identifies Human Socio-Economic Status and Activities as Risk Factors for Tick-Borne Encephalitis in Poland PloS One 2012;7(9):e45511
5. Czarkowski MP, et al. Vaccinations in Poland in 2022. NIPH NIH – NRI, GIS. Warsaw 2023

rować o podłożu bakteryjnym, jak i wirusowym pozostało poniżej poziomów obserwowanych w okresie przed pandemią COVID-19. W 2019 roku zarejestrowano w Polsce ogółem 2249 zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu. W 2022 roku odnotowano liczbę przypadków niższą o 22,3%.

Po zniesieniu ograniczeń związanych z COVID-19 zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową była wyższa (0,55 na 100 tys.) w porównaniu do tego samego okresu w 2021 r. i 2020 r. (0,32 na 100 tys. i 0,20 na 100 tys.) oraz w przedpandemicznym 2019 r. (0,47 na 100 tys.). Ze względu na powszechną kolonizację *S. pneumoniae*, przypuszcza się, że znaczące spadki liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej podczas pandemii mogą być związane ze zmniejszoną częstością infekcji wirusowych górnych dróg oddechowych. Infekcje te stanowią ważny czynnik ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej. Zmniejszenie liczby koinfekcji przenoszonych drogą kropelkową i powietrzną może zatem wpływać na zaobserwowane zmiany w częstości występowania pneumokokowego zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu (9,10). W celu ochrony populacji, konieczne jest utrzymanie wysokiego poziomu szczepień wśród dzieci, ponieważ większość przypadków zachorowań dotyczyła dorosłych. W grupie wieku 0-4 lat obserwowano trend w kierunku zmniejszenia liczby przypadków, zwłaszcza w porównaniu do roku 2018. Obserwowano spadek liczby zachorowań w grupie wiekowej 0-4 lat z 24 w 2018 roku (zapadalność w tej grupie wieku wyniosła ogółem 1,26 na 100 tys.) do 13 w 2022 roku (zapadalność 0,72 na 100 tys.) na inwazyjną chorobę wywołaną przez *S. pneumoniae* w tej kategorii wiekowej.

Podobnie, zanotowano wzrost względem 2021 r. liczby zachorowań wywołanych przez *H. influenzae* i *N. meningitidis* oraz wirusem kleszczowym zapalenia mózgu (KZM). W przypadku zapaleń opon mózgowych i/lub mózgu o etiologii wirusowej obserwujemy wzrost ich liczby o 99,1% w stosunku do 2021 r. Szczepienia przeciwko *N. meningitidis* nadal pozostają w grupie szczepień zalecanych. Możliwe, iż proponowane przez ekspertów wprowadzenie obowiązku szczepień przeciwko *N. meningitidis*, mogłyby w dłuższej perspektywie czasu zredukować liczbę zachorowań (11). W przypadku KZM obserwowano wzrost liczby zachorowań przy jednoczesnym wzroście liczby osób zaszczepionych, co wskazywać może na wzrost świadomości społeczeństwa w zakresie choroby oraz możliwości zapobiegania jej poprzez szczepienia. Jednakże nadal szczepienia przeciwko KZM prowadzone są zbyt rzadko. Wzrost inwazyjnych zakażeń bakteryjnych może być wynikiem zwiększonego krążenia patogenów układu oddechowego oraz zwiększonej podatności populacji, w związku z łagodzeniem środ-

6. Fouad R, Khairy M, Fathalah W, Gad T, El-Kholi B, Yosry A. Role of Clinical Presentations and Routine CSF Analysis in the Rapid Diagnosis of Acute Bacterial Meningitis in Cases of Negative Gram Stained Smears. *Journal Trop Med.* 2014;2014:213762. <http://doi:10.1155/2014/213762>.
  7. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. *J Neurol Sci.* 2019;15;398:176-183. <http://doi:10.1016/j.jns.2019.01.050>.
  8. Czarkowski MP, et al. Infectious diseases and poisonings in Poland in 2022. NIPH NIH – NRI, GIS. Warsaw 2023
  9. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, Bautista A, Bennett D, Broughton K, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health.* 2023 Sep;5(9):e582-e593. [http://doi:10.1016/S2589-7500\(23\)00108-5](http://doi:10.1016/S2589-7500(23)00108-5).
  10. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Aufrignon A, Gembara P, Danis K, et al. Association of Nonpharmaceutical Interventions During the COVID-19 Pandemic With Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections Among Children in France. *JAMA Netw Open.* 2022 Jun 1;5(6):e2218959. <http://doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18959>.
  11. Bloom DE, Bonanni P, Martinón-Torres F, Richmond PC, Safadi MAP, Salisbury DM, et al. Meningococcal Disease in the Post-COVID-19 Era: A Time to Prepare. *Infect Dis Ther.* 2023 Dec;12(12):2649-2663. <http://doi:10.1007/s40121-023-00888-w>
- ków zapobiegających zakażeniu COVID-19. Dodatkowo koinfekcja wirusami układu oddechowego mogła nasilić ten efekt.
- Wpływ pandemii COVID-19.** Wprowadzone środki ograniczające rozprzestrzenianie się wirusa SARS-CoV-2 ograniczyły przenoszenie innych patogenów przenoszonych drogą kropelkową i powietrzną. Okresowe restrykcje z powodu pandemii SARS-CoV-2, zachowywanie dystansu społecznego i noszenie maseczek przyczyniły się do spadku zachorowań na zapalenia opon i /lub mózgu w latach 2020-2021. Jednakże wskutek zniesienia obostrzeń, zwiększenia kontaktów międzyludzkich, dostępności placówek medycznych, jak również zwiększenia różnych form aktywności nastąpił wzrost transmisji patogenów w 2022 roku.
- 

**Received:** 17.06.2024

**Accepted for publication:** 15.07.2024

Otrzymano: 17.06.2024 r.

Zaakceptowano do publikacji: 15.07.2024 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Iwona Paradowska-Stankiewicz, MD, PhD

Department of Epidemiology of Infectious Diseases and Surveillance

National Institute of Public Health NIH – National Research Institute

24 Chocimska Street, 00-791 Warsaw

email: istankiewicz@pzh.gov.pl

Karolina Zakrzewska, Małgorzata Stępień

## HEPATITIS C IN POLAND IN 2022\*

### WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C (WZW C) W POLSCE W 2022 ROKU\*

National Institute of Public Health NIH – National Research Institute

Department of Epidemiology of Infectious Diseases and Surveillance

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru

#### ABSTRACT

**BACKGROUND.** The war invasion of Ukraine in February 2022 led to mass migration. By January 3, 2023, nearly a million people sought refuge in Poland. The Polish Act on Assistance to Ukrainian Citizens provided comprehensive support, ensuring legal residence, free medical insurance, social benefits, and access to education and employment. Simultaneously, the global public health crisis persisted, with the fifth wave of the COVID-19 pandemic driven by the Omicron variant. The epidemic state in Poland was lifted on May, 2022.

**OBJECTIVE.** This paper aims to summarize the epidemiological situation of HCV infections in Poland in 2022, a year characterized by dual crises.

**MATERIAL AND METHODS.** Epidemiological surveillance case-based data on HCV for 2022, diagnosis rates from bulletins for the years 2014-2022, and the number of deaths for 2022 from Statistics Poland were compared with previous years' data.

**RESULTS.** In 2022, the rate of new HCV diagnoses rose to 6.68 per 100,000, totaling 2,528 cases (a 46% increase from the previous year). Polish nationals accounted for 87% of cases. Gender distribution was equal. There was an overall increase in HCV diagnoses across all voivodeships, with a return to pre-pandemic trends observed only in Zachodniopomorskie. Diagnoses were predominantly made in primary healthcare (one-third) and during hospitalization (one-fourth). Twenty-six cases of acute hepatitis C (1%, PL definition) were identified. At diagnosis, 5.6% of infected showed signs of liver damage. Hepatitis C was responsible for 86 deaths. Imported infections accounted for 5.7% of cases. 2.7% of HCV infections in 2022 were diagnosed in refugees from Ukraine, mainly in women aged 40 to 59. All persons of Ukrainian nationality accounted for 10.4% of HCV cases detected in 2022.

**CONCLUSIONS.** Expanding the availability and accessibility of testing is essential, particularly addressing the needs of key populations, including non-Polish speakers. The strategy for HCV elimination should encompass comprehensive measures aimed at prevention, diagnosis, and treatment to effectively curb the virus's spread among subgroups and mitigate its long-term health impacts

**Keywords:** *HCV, hepatitis C, epidemiology, Poland, 2022*

#### STRESZCZENIE

**WPROWADZENIE.** Inwazja wojenna na Ukrainę w lutym 2022 spowodowała masową migrację ludności. Do 3 stycznia 2023 prawie milion osób szukało schronienia w Polsce. Ustawa o pomocy obywatelom Ukrainy zapewniła szerokie wsparcie, gwarantując legalny pobyt, bezpłatną opiekę medyczną, świadczenia socjalne oraz dostęp do edukacji i zatrudnienia. Jednocześnie trwał światowy kryzys zdrowotny, z piątą falą pandemii COVID-19 spowodowaną wariantem Omikron. Stan epidemii w Polsce został zniesiony w maju 2022.

**CEL.** Podsumowanie sytuacji epidemiologicznej zakażeń HCV w Polsce w 2022, który był rokiem zaznaczonym dwoma kryzysami.

\* The work was carried out as part of task No. BE-1/2024 / Praca została wykonana w ramach zadania nr BE-1/2024

---

**MATERIAŁ I METODY.** Analizowano jednostkowe dane z nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami HCV z 2022 roku, wskaźniki rozpoznań z biuletynów za lata 2014-2022 oraz liczbę zgonów w 2022 roku według danych z Głównego Urzędu Statystycznego, porównując je z danymi z poprzednich lat.

**WYNIKI.** W 2022 wskaźnik nowych rozpoznań zakażeń HCV wzrósł do 6,68 na 100 000 mieszkańców, łącznie 2 528 przypadków (wzrost o 46% w porównaniu do poprzedniego roku). Osoby pochodzenia polskiego stanowiły 87% wszystkich rozpoznań, przy równomiernym rozkładzie między płciami. Obserwowano ogólny wzrost rozpoznań HCV we wszystkich województwach, przy czym powrót do trendów sprzed pandemii obserwowano jedynie w województwie zachodniopomorskim. Zakażenia HCV najczęściej wykrywano w podstawowej opiece zdrowotnej (jedna trzecia) oraz podczas hospitalizacji (jedna czwarta). Zidentyfikowano 26 przypadków ostrego wzrobu C (1%, wg definicji w polskiej modyfikacji). W chwili diagnozy u 5,6% stwierdzano zaawansowaną chorobę wątroby. Wzrobu C było przyczyną 86 zgonów. Za importowane zakażenia uznano 5,7% wszystkich przypadków. 2,7% zakażeń HCV w 2022 r. rozpoznano u uchodźców z Ukrainy, głównie u kobiet w wieku od 40 do 59 lat. Wszystkie osoby narodowości ukraińskiej stanowiły 10,4% przypadków HCV wykrytych w 2022 r.

**WNIOSKI.** Konieczne jest zwiększenie dostępności i oferty testowania, uwzględniając potrzeby kluczowych populacji, w tym osób nieposługujących się językiem polskim. Strategia eliminacji HCV powinna obejmować szerokie działania skoncentrowane na profilaktyce, diagnostyce i terapii, aby skutecznie powstrzymywać rozprze-strzenianie się wirusa w subpopulacjach i minimalizować jego długoterminowe konsekwencje zdrowotne.

Słowa kluczowe: wzrobu C, HCV, epidemiologia, Polska, rok 2022

---

## INTRODUCTION

In 2022, the epidemiology of infectious diseases in Poland was significantly influenced by two major factors: the ongoing public health crisis related to the COVID-19 pandemic and the increased influx of refugees from Ukraine. The Russian invasion of Ukraine in February 2022 triggered a mass migration of people, making Poland one of the primary host countries for refugees. Since the onset of the conflict, Poland has received millions of refugees from Ukraine. According to the United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR), based on government data, there were 10,751,713 border crossings from Ukraine between February 24, 2022, and April 10, 2023 (1). It is estimated that the number of individuals seeking refuge in Poland reached nearly one million during several months of 2022 (as of January 3, 2023, there were 960,531 foreigners in Poland due to the Ukraine conflict (2), and according to UNHCR, 1,546,354 Ukrainian refugees had registered in Poland under temporary protection or similar programs as of December 26, 2022 (3)). Poland organized extensive support for refugees, including accommodation, food, healthcare, as well as legal and psychological assistance. Numerous reception centers and temporary accommodation facilities were established to meet the basic needs of people arriving from Ukraine. The Act on Assistance to Ukrainian Citizens provided extensive support (4). First, Ukrainians who arrived in Poland after February 24, 2022, were granted legal residence for 18 months. Second, they received the right to free medical care in facilities with contracts with the National Health Fund (NFZ), with the Fund covering the costs from additional budgetary resources. Additionally, the Act

## WSTĘP

Na epidemiologię chorób zakaźnych w Polsce w 2022 r. znaczący wpływ miały dwa istotne czynniki: trwający kryzys bezpieczeństwa zdrowotnego związany z pandemią COVID-19 oraz wzmożony napływ uchodźców z Ukrainy. Rosyjska inwazja na Ukrainę w lutym 2022 r. spowodowała masową migrację ludności. Polska stała się jednym z głównych krajów przyjmujących uchodźców. Od początku konfliktu, w 2022 r. Polska przyjęła miliony uchodźców z Ukrainy (wg Biura Wysokiego Komisarza Narodów Zjednoczonych do spraw Uchodźców (UNHCR) bazującego na danych rządowych, pomiędzy 24 lutego 2022 r. a 10 kwietnia 2023 r. granicę z Ukrainą przekraczano 10 751 713 razy (1)). Szacuje się, że w ciągu kilku miesięcy 2022 r. liczba osób szukających schronienia w Polsce sięgnęła blisko miliona (na dzień 3.01.2023 r. aktywny status cudzoziemca w Polsce w związku z konfliktem na Ukrainie miało 960 531 osób (2), wg UNHCR (korzystających z danych rządowych) łącznie 1 546 354 uchodźców z Ukrainy zarejestrowało się w Polsce w ramach ochrony tymczasowej lub tożsamych programów ochrony (aktualizacja: 26 grudnia 2022 r.) (3)). Polska zorganizowała szeroko zakrojoną pomoc dla uchodźców, obejmującą zakwaterowanie, żywienie, opiekę zdrowotną oraz pomoc prawną i psychologiczną. Powstały liczne centra recepcyjne oraz tymczasowe ośrodki zakwaterowania, które miały za zadanie zapewnić podstawowe potrzeby osób przybywających z Ukrainy. Ustawa o pomocy obywatelom Ukrainy zapewniła szeroki zakres wsparcia (4). Po pierwsze, osoby uchodżące z Ukrainy, które przyjechały do Polski po 24 lutego 2022 r., miały zapewniony legalny pobyt na okres 18 miesięcy.

provided access to various forms of social assistance, including benefits and family allowances. Ukrainian citizens could also take up legal employment without needing additional permits. Important elements also included access to education for children and young people and accommodation. The Act introduced simplified administrative procedures to facilitate refugees' access to available benefits. Support also included legal assistance and integration efforts aimed at easing adaptation to life in Poland.

Given the context of HCV, this is particularly significant due to the asymptomatic nature of chronic HCV infection, which can lead to severe liver damage (cirrhosis, hepatocellular carcinoma) without the possibility of population-wide vaccination (no vaccine available) (5). However, HCV infection can be effectively cured. In Ukraine, the prevalence of HCV is estimated at 3% (6), which exceeds the values identified in Poland (7,8). Organizations such as WHO, ECDC, and EASL emphasize the need to ensure that refugees from Ukraine have access to HCV testing and appropriate treatment (9), which almost always results in complete viral eradication from the body.

Additionally, in 2022, the global public health crisis continued due to the COVID-19 pandemic. Early 2022 was marked by the fifth wave of the pandemic, driven by the Omicron variant. The number of SARS-CoV-2 infections surged sharply, peaking in late January and February (10,11), with recorded values being the highest in Poland since March 2020. Mortality rates – excluding the initial pandemic period in 2020 – significantly exceeded the average rate for EU/EEA countries, especially between late 2021 and early 2022. Rosińska et al. attributed this situation to underreporting of cases in Poland or more severe outcomes among unvaccinated individuals (11). The state of epidemic was lifted in Poland by the Minister of Health's regulation of May 12, 2022 (12). The pandemic had a particular impact on the epidemiology of chronic infectious diseases, which often remain asymptomatic and do not require immediate medical care. During 2020-2021, there were restrictions on healthcare access, including testing, led to a decrease in new HCV diagnoses (13,14) and delays in achieving elimination goals, especially the targets set for 2030 (15).

This article aims to summarize the epidemiological situation of HCV infections in Poland in 2022, a period defined by two major crises. The analysis is based on routine epidemiological surveillance data and comparisons with previous years.

## MATERIALS AND METHODS

**Data sources.** Data from routine epidemiological surveillance of hepatitis C for 2022 (case-based data

Po drugie, uzyskały prawo do bezpłatnej opieki medycznej w placówkach posiadających umowy z NFZ, a Fundusz pokrywał koszty tych usług z dodatkowych środków budżetowych. Dodatkowo, ustanowiona zapewnia dostęp do różnych form pomocy socjalnej, w tym zaśników i świadczeń rodzinnych. Obywatele Ukrainy mogą także podejmować legalną pracę bez potrzeby uzyskiwania dodatkowych zezwoleń. Ważnym elementem jest także dostęp do edukacji dla dzieci i młodzieży, a także zakwaterowanie. Ustawa wprowadza uproszczone procedury administracyjne, co ułatwia uchodźcom z Ukrainy korzystanie z oferowanych świadczeń. Wsparcie obejmuje również pomoc prawną oraz działania integracyjne, mające na celu ułatwienie adaptacji do życia w Polsce.

Biorąc pod uwagę wzw C jest to istotne głównie w związku z bezobjawowym/ skapoobjawowym przebiegiem przewlekłego zakażenia HCV, niosącym poważne konsekwencje w postaci uszkodzenia wątroby (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) przy jednoczesnym braku możliwości uodpornienia populacji (brak szczepionki) (5). Niemniej, zakażenie HCV może być skutecznie leczone. W Ukrainie częstość zakażeń HCV szacuje się na 3% (6), co przewyższa wartości zidentyfikowane w Polsce (7,8). Organizacje takie jak WHO, ECDC i EASL podkreślają potrzebę zapewnienia osobom uchodzącym z Ukrainy dostępu do testów w kierunku zakażenia HCV oraz odpowiedniego leczenia (9) (które obecnie u prawie wszystkich kończy się całkowitą eradykacją wirusa z organizmu).

Dodatkowo, w 2022 r. nie ustępował ogólnostatutowy kryzys bezpieczeństwa zdrowotnego wywołany pandemią COVID-19. Początek 2022 r. był naznaczony piątą falą pandemii, napędzaną przez wariant Omikron. Liczba zakażeń SARS-CoV-2 gwałtownie wzrosła, osiągając szczyt na przełomie stycznia i lutego (10,11) – odnotowywane wartości były najwyższymi w Polsce od marca 2020 r. Współczynnik umieralności – wyłączając początkowy okres pandemii w 2020 r. – znaczaco przewyższał średni współczynnik dla krajów UE/EOG, najbardziej na przełomie 2021 i 2022 r. Rosińska i wsp. upatrywały przyczyny tej sytuacji w niedorejestrowaniu przypadków zachorowań w Polsce lub cięższym przebiegu zachorowań u osób nieszczepionych (11). Stan epidemii został w Polsce odwołany rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 maja 2022 r. (12). Pandemia miała szczególny wpływ na epidemiologię przewlekłych chorób zakaźnych, które nie manifestują się nagłym, objawowym przebiegiem wymagającym opieki medycznej. W latach 2020-2021 wystąpiły ograniczenia w dostępie do ochrony zdrowia, z dostępnością do diagnostyki włącznie, co skutkowało zmniejszeniem liczb nowych rozpoznań HCV (13,14) i opóźnieniami w realizacji celów elimi-

from the EpiBaza system), rates from the “Infectious Diseases and Poisonings in Poland” bulletins per 100,000 population, and aggregated data on deaths due to hepatitis C (from the Demographic Research Department of Statistics Poland) were compared with the previously described epidemiological situation (13,14,16-18).

**Case definition.** Newly diagnosed hepatitis C cases are considered confirmed if they meet the criteria:

1. HCV nucleic acid (HCV RNA) was detected in the blood serum,
2. HCV core antigen (HCV-core) was detected, or
3. specific anti-HCV antibodies were detected, confirmed by another antibody-detection test (e.g., immunoblot) in individuals over 18 months of age, without evidence of eradication of the infection.

The cases were then classified as follows:

1. *acute hepatitis C*
  - according to the EU definition, this involves demonstrating HCV seroconversion – negative HCV test result up to 12 months prior to a positive result, or detecting HCV RNA or core antigen in a sample where no anti-HCV antibodies were found;
  - according to the definition adopted in Poland – due to the small group of people tested regularly, a broader definition of acute hepatitis C was implemented:
    - a) the case meeting the European definition of acute hepatitis C or
    - b) a symptomatic case of hepatitis C diagnosed by a physician, with jaundice or elevated transaminase levels ( $>350$  IU/ml or ALT $>10$  times the normal value) (19) and
2. *hepatitis C of unknown stage* (according to the EU definition, this is a case that does not meet the criteria for either acute or chronic hepatitis C).

Difficulties with data classification (by stage) again resulted in the omission of the chronic hepatitis C category (which requires detection of HCV RNA or core antigen in two samples from the patient at least 12 months apart).

**Probable route of infection.** In 2022, each case of HCV infection was assigned to the most likely route of transmission, considering that some individuals may have been exposed to more than one exposure. The categories of exposures included: 1) nosocomial transmission; 2) blood and blood products transfusion; 3) hemodialysis; 4) transplant of organs and tissues; 5) occupational exposure; 6) heterosexual contact; 7) men having sex with men; 8) sexual transmission (unspecified); 9) household contact of chronic HCV case; 10) mother-to-child transmission; 11) non-occupational exposure (community needle stick injuries, bites, tattoos, piercings); 12) people who inject

nacyjnych, zwłaszcza w osiągnięciu wskaźników za-planowanych na 2030 r. (15).

Artykuł ma na celu podsumowanie sytuacji epidemiologicznej zakażeń HCV w Polsce w 2022 r., okre-sie naznaczonym dwoma kryzysami. Analiza opiera się na danych z rutynowego nadzoru epidemiologicz-nego oraz porównaniu z latami poprzednimi.

## MATERIAŁ I METODY

**Źródła danych.** Dane z rutynowego nadzoru epi-demiologicznego nad wzw C za 2022 r. (baza indy-vidualnych raportów w systemie EpiBaza), wskaźniki z biuletynów „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” na 100 tys. ludności oraz zagregowane dane dotyczące zgonów z powodu wzw C (z Departamentu Badań De-mograficznych Głównego Urzędu Statystycznego) po-równano z sytuacją epidemiologiczną w poprzednich latach (13,14,16-18).

**Definicja przypadku wzw C.** Nowo rozpoznanie wzw C to przypadki potwierdzone, co oznacza:

1. wykrycie kwasu nukleinowego HCV w surowicy krwi (HCV RNA),
2. wykrycie antygenu rdzeniowego HCV (HCV-co-re) lub
3. wykazanie obecności swoistych przeciwciał an-ty-HCV, potwierdzone innym testem wykrywa-jącym obecność przeciwciał (np. immunoblot) u osób powyżej 18 miesięcy życia, bez dowodu zwalczenia zakażenia.

Następnie przypadki klasyfikowano jako:

1. *ostre wzw C*
  - wg definicji UE – wykazanie serokonwersji HCV (negatywny wynik testu w kierunku HCV do 12 miesięcy przed wynikiem dodatnim) albo wykrycie HCV RNA lub antygenu rdzeniowe-go HCV w próbce, w której nie wykryto prze-ciwciał anty-HCV);
  - wg definicji przyjętej w Polsce – ze względu na małą grupę osób testowanych regularnie przy-jęto szerszą definicję dla ostrego wzw C:
    - a) przypadek spełnia kryteria europejskiej definicji przypadku ostrego
    - b) objawowy przypadek wzw C rozpoznaný przez lekarza – o zauważalnym początku, w którym wystąpiła żółtaczka lub podwyższona aktywność transaminaz ( $>350$  IU/ml lub ALT $>10^*$ norma) (19)
2. *wzw C nieokreślone co do fazy (BNO)* (wg definicji UE to przypadek, który nie spełnia kryteriów definicji przypadku ostrego lub przewlekłego).

Trudności z klasyfikacją (na przewlekłe lub BNO wzw C) kolejny raz skutkowały pominięciem katego-rii *przewlekłe wzw C* (wg UE wykrycie HCV RNA

drug; 13) other (transmission route is known, but is not mentioned in the list); 14) unknown.

**Imported cases.** These included: a) individuals, regardless of nationality and form of hepatitis, who were exposed to the infection outside the borders of Poland; b) persons of non-Polish origin who were identified with HCV infection within 2 years of arriving in Poland or regardless of the length of stay in Poland, if HCV was diagnosed at an advanced stage of liver disease (cirrhosis or HCC); c) individuals with a HCV infection diagnosed before arriving in Poland. The two-year threshold for individuals of non-Polish nationality was based on long-term empirical data from HCV surveillance in Poland, taking into account identified exposures to HCV infection (no exposures during the stay in Poland). For individuals of non-Polish nationality who had exposures to HCV infection both in Poland and outside the country, the variable “imported case” status was assigned as unknown (UNK).

## RESULTS

**Newly diagnosed hepatitis C.** The diagnose rate of new HCV increased to 6.68 cases per 100,000 population (2,528 diagnoses) in 2022. This represents a 46% increase in cases compared to the previous year, a 62% increase compared to the first year of the COVID-19 pandemic, a 24% decrease compared to 2019, and a 37% decrease compared to the median for the years 2014-2018. Diagnoses primarily involved Polish nationals, although this percentage was lower than in previous years (86.99%; 2,199 cases vs. 97.99% and 1,219 cases in 2021).

**Territorial differentiation.** The regional variation in HCV diagnosis rates remained unchanged, with rates ranging from 2.24 cases per 100,000 population in Świętokrzyskie voivodeship to 15.87 cases per 100,000 residents in Zachodniopomorskie voivodeship (Table I). All voivodeships experienced an increase in the number of HCV diagnoses. In Zachodniopomorskie, the values exceeded the median for 2014-2019 (15.9/100,000 vs. 12.6/100,000). In other voivodeships, except for one (Małopolskie), the increase in the rate did not reach levels comparable to those recorded before 2019. Assuming that expected numbers of diagnoses are comparable to the median for 2014-2019, the greatest shortfall in diagnoses is observed in Kujawsko-Pomorskie and Wielkopolskie voivodeships (10 cases per 100,000 residents). In 2022, the number of powiat where no HCV infections were diagnosed decreased (Figure 1) – 15.53% (59/380). In previous years, the percentage was: a) 23.7% (113/380) in 2021; b) 35.3% (134/380) in 2020; c) 16.8% (64/380) in 2019.

lub antygenu rdzeniowego HCV w dwóch badaniach w odstępie co najmniej 12 miesięcy).

**Prawdopodobna droga zakażenia.** W 2022 r. dla każdego przypadku zakażenia HCV została określona najbardziej prawdopodobna droga transmisji, uwzględniając, że niektóre osoby podawały więcej niż jedno możliwe narażenie na infekcję. Kategorie narażeń obejmowały: 1) pobyt w placówce ochrony zdrowia; 2) transfuze krwi lub produktów krewiopochodnych; 3) hemodializy; 4) przeszczepienie narządów i tkanek; 5) narażenie zawodowe; 6) kontakty heteroseksualne; 7) mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami; 8) transmisja seksualna nieokreślona; 9) kontakt domowy z zakażonym HCV; 10) transmisja z matki na dziecko; 11) narażenie pozazawodowe (zranienia igłą, ugryzienia, tatuaże, piercing); 12) przyjmowanie substancji psychoaktywnych drogą iniekcji; 13) inna droga (znana, ale nie wymieniona powyżej); 14) nieznana.

**Przypadki importowane.** Obejmowały: a) osoby, niezależnie od narodowości i postaci wzw, u których narażenie wystąpiło poza granicami Polski; b) osoby pochodzenia innego niż polskie, u których w ciągu 2 lat od przyjazdu do Polski zidentyfikowano zakażenie HCV lub niezależnie od długości pobytu w Polsce, jeśli HCV rozpoznano w stadium zaawansowanej choroby wątroby (marskość lub HCC), c) osoby z zakażeniem HCV rozpoznanym przed przyjazdem do Polski. Próg dwóch lat dla osób innej narodowości przyjęto na podstawie wieloletnich danych empirycznych z nadzoru nad wzrostem C w Polsce, biorąc pod uwagę zidentyfikowane narażenia na zakażenie HCV (brak narażeń w okresie pobytu w Polsce). W przypadku osób innej narodowości niż polska oraz stwierdzenia narażeń na zakażenie HCV zarówno w Polsce jak i poza granicami, status dla zmiennej „przypadek importowany” określano jako nieznany (UNK).

## WYNIKI

**Nowo rozpoznane wzrost C.** Wskaźnik nowych rozpoznań zakażeń HCV wzrósł do 6,68 przypadków na 100 000 ludności (2 528 rozpoznań), w 2022 r. wykryto o 46% więcej przypadków wzrost C niż w roku poprzednim i o 62% więcej niż w pierwszym roku pandemii COVID-19 oraz o 24% mniej niż w 2019 r. i o 37% mniej niż wyniosła mediana za lata 2014-2018. Rozpoznania dotyczyły głównie osób narodowości polskiej, choć odsetek ten był niższy niż w poprzedzających latach (86,99%; 2 199 przypadków vs. 97,99% i 1 219 przypadków w 2021 r.).

**Zróżnicowanie terytorialne.** Niezmienne pozostało zróżnicowanie wartości współczynnika rozpoznań wzrost C pomiędzy regionami: od 2,24 przypadków na 100 tys. ludności w woj. świętokrzyskim do

Table I. Hepatitis C in Poland in 2014-2022. Number of cases and diagnosis rate per 100,000 population by voivodeships  
Tabela I. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w latach 2014-2022. Liczba przypadków oraz wskaźnik rozpoznania na 100 000 ludności w podziale na województwa

Voivodeship	Median 2014-2018		2019		2020		2021		2022	
	n	rate	n	rate	n	rate	n	rate	n	rate
1.Dolnośląskie	363	12.65	378	13.03	73	2.52	103	3.57	191	6.60
2.Kujawsko-pomorskie	385	19.24	275	13.26	105	5.07	152	7.40	179	8.90
3.Lubelskie	175	8.28	175	8.29	41	1.95	72	3.45	135	6.65
4.Lubuskie	162	15.63	114	11.25	47	4.65	3	3.69	96	9.77
5.Łódzkie	368	13.90	233	9.47	72	2.94	72	2.97	156	6.54
6.Małopolskie	173	5.43	89	2.61	17	0.50	65	1.91	168	4.90
7.Mazowieckie	485	8.43	500	9.24	101	1.86	68	1.25	191	3.47
8.Opolskie	72	8.05	82	8.33	24	2.45	23	2.36	56	5.92
9.Podkarpackie	87	4.49	73	3.43	22	1.03	39	1.84	61	2.93
10.Podlaskie	113	9.72	116	9.84	22	1.87	40	3.42	77	6.72
11.Pomorskie	197	9.14	158	6.76	37	1.58	85	3.62	175	7.42
12.Śląskie	581	12.04	359	7.94	81	1.80	123	2.75	316	7.25
13.Świętokrzyskie	101	8.62	81	6.55	14	1.14	9	0.74	29	2.24
14.Warmińsko-mazurskie	149	10.72	127	8.91	28	1.97	32	2.27	76	5.55
15.Wielkopolskie	408	11.82	403	11.53	223	6.37	278	7.96	361	10.33
16.Zachodniopomorskie	215	12.61	180	10.60	48	2.83	46	2.73	261	15.87
POLAND	4010	10.77	3343	8.71	955	2.49	1244	3.26	2528	6.68

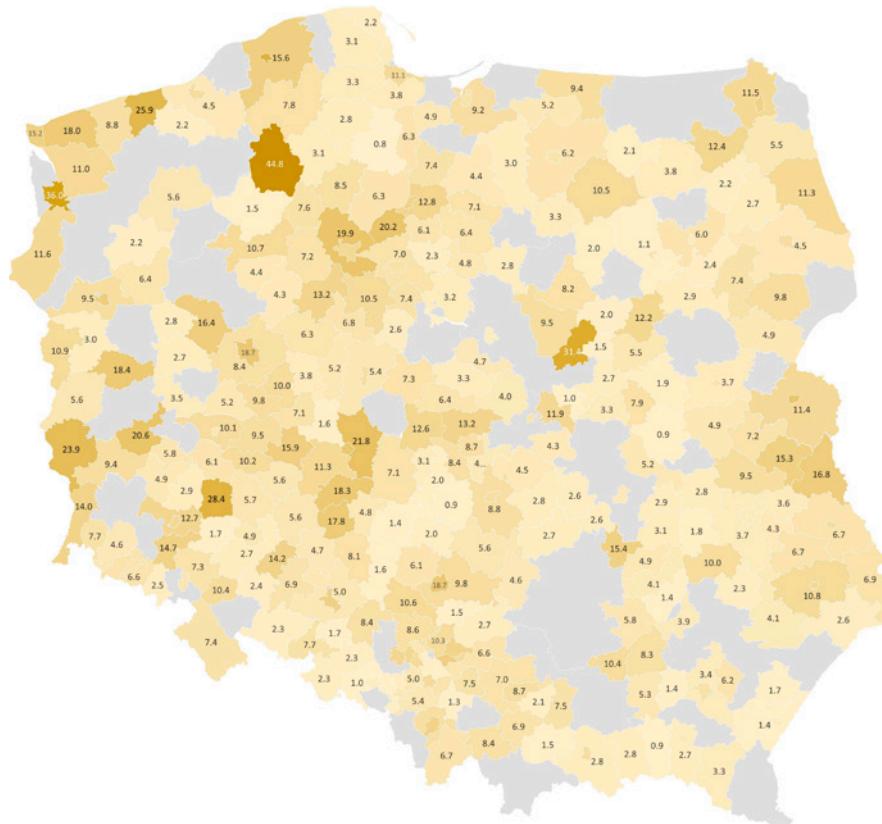


Fig. 1. Hepatitis C in Poland in 2022. Diagnosis rate per 100,000 population by powiat (district)

Ryc. 1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2022 r. Wskaźnik rozpoznania na 100 000 mieszkańców wg powiatów

15,87 przypadków na 100 tys. mieszkańców w woj. zachodniopomorskim (Tab. I). We wszystkich województwach nastąpił wzrost liczby rozpoznań zakażeń HCV. W woj. zachodniopomorskim wartości przekroczyły medianę z lat 2014-2019 (15,9/100 000 vs. 12,6/100 000). W pozostałych województwach, poza jednym (małopolskim) wzrost wskaźnika nie spowodował jednak osiągnięcia wartości zbliżonej do notowanych przed 2019 r. Zakładając, że oczekiwane są liczby rozpoznań porównywalne do mediany 2014-2019, najwięcej rozpoznań brakuje w województwach: kujawsko-pomorskim i wielkopolskim (10 osób na każde 100 tys. mieszkańców). W 2022 r. zmniejszyła się liczba powiatów, u mieszkańców których nie rozpoznano zakażeń HCV (Ryc. 1) – 15,53% (59/380). W latach poprzednich odsetek ten wyniósł: a) 23,7%

**Demographic differentiation.** In 2022, HCV diagnoses were distributed equally between men and women, with a slight predominance of men (50.8% vs. 49.2%). Diagnosis rates according to categories considering age group, sex characteristics, and place of residence indicate that the highest number of HCV infections were identified among men in urban areas, particularly between the ages of 30 and 54 and 60 and 64. A similar trend (with lower values) was observed among residents of rural areas. For women, the highest rates were also noted in urban areas within the age group of 50-64 years, with another peak among 30-year-olds. Women residing in rural areas showed a similar trend but with lower rates. The variation in diagnosis rates by category is illustrated in Figure 2 and detailed in Table II.

**Acute hepatitis C.** Among HCV infections diagnosed in 2022, 9 cases met the EU criteria for acute hepatitis C (0.36%; 9/2528). Additionally, 17 cases were acute symptomatic hepatitis C (0.67%). A total of 26 cases of acute hepatitis C were identified in routine surveillance (1.03%) according to the definition used in Poland.

**Hospitalization.** Hospitalizations comprised a smaller proportion of newly diagnosed infections than usual, at 15.0% (380 cases) – similar to 2021 (14.3%) but lower than in 2020 (24.8%) and 2019 (24.2%). The percentage of hospitalizations varied by region, ranging from 4% to 62%: Pomorskie 4.0% (7/175), Śląskie 7.9% (25/316), Podkarpackie 8.2% (5/61), Mazowieckie 8.4% (16/191), Małopolskie 8.9% (15/168), Lubuskie 10.4% (10/96), Zachodniopomorskie 10.7% (28/261), Wielkopolskie 10.8% (39/361), Lubelskie 13.3% (18/135), Opolskie 17.9% (10/56),

(113/380) w 2021 r.; b) 35,3% (134/380) w 2020 r.; c) 16,8% (64/380) w 2019 r.

**Zróżnicowanie demograficzne.** W 2022 r. rozpoznania zakażeń HCV dotyczyły w równym stopniu mężczyzn i kobiet, z minimalną przewagą mężczyzn (50.8% vs. 49.2%). Współczynniki rozpoznań wg kategorii uwzględniającej jednocześnie trzy zmienne: grupę wieku, płeć i środowisko zamieszkania, wskazują, iż najwięcej przypadków zakażenia HCV rozpoznaño wśród mężczyzn w miastach, szczególnie między 30 a 54 r.ż. oraz 60 a 64 r.ż. Podobny trend (z mniejszymi wartościami) wystąpił wśród mieszkańców terenów wiejskich. U kobiet najwyższe wskaźniki odnotowano również w miastach w grupie wieku 50-64 lat. Kolejny pik dotyczy kobiet 30-letnich. Współczynniki rozpoznań mieszkańców obszarów wiejskich cechują się podobnym trendem, jednakże z mniejszymi wartościami. Zróżnicowanie współczynników rozpoznań wg kategorii zestawiono na rycinie 2 oraz w tabeli II.

**Ostre wzrosty C.** Wśród zakażeń HCV rozpoznanych w 2022 r. 9 spełniało kryteria def. UE dla ostrego wzrostu C (0,36%; 9/2528). 17 przypadków to ostre objawowe wzrosty C (0,67%). Łącznie 26 przypadków ostrego wzrostu C zidentyfikowano w rutynowym nadzorze (1,03%) wg definicji stosowanej w Polsce.

**Hospitalizacja.** Hospitalizacje obejmowały mniejszy odsetek nowo rozpoznanych zakażeń niż zazwyczaj, wynoszący 15,0% (380 przypadków) – podobnie do 2021 r.: 14,3%, ale mniej niż w 2020 r.: 24,8% czy 2019 r.: 24,2%. Odsetek hospitalizacji wykazywał zróżnicowanie w zależności od województwa i wynosił od 4% do 62%: pomorskie 4,0% (7/175), śląskie 7,9% (25/316), podkarpackie 8,2% (5/61), mazowieckie 8,4% (16/191), małopolskie 8,9% (15/168), lubuskie 10,4% (10/96), zachodniopomorskie 10,7% (28/261), wielkopolskie 10,8% (39/361), lubelskie 13,3% (18/135), opolskie 17,9% (10/56), łódzkie 25,0% (39/156), warmińsko-mazurskie 25,0% (19/76), dolnośląskie 25,7% (49/191), podlaskie 31,2% (24/77), kujawsko-pomorskie 32,4% (58/179), świętokrzyskie 62,1% (18/29).

#### Późne następstwa zakażenia HCV.

U 5,58% osób (141/2528) przy rozpoznaniu HCV zidentyfikowano późne następstwa HCV: marskość wątroby (4,91%, 124/2528), niewydolność wątroby (0,32%, 8/2528), raka wątrobowo-komórkowego (0,36%, 9/2528). 20 osób (14,2%, 20/141) jednocześnie problemowo używały alkoholu.

**Zgony z powodu wzrostu C.** Ostre wzrosty C było przyczyną śmierci 4 osób, przewlekłe – 82 osób (wg danych De-

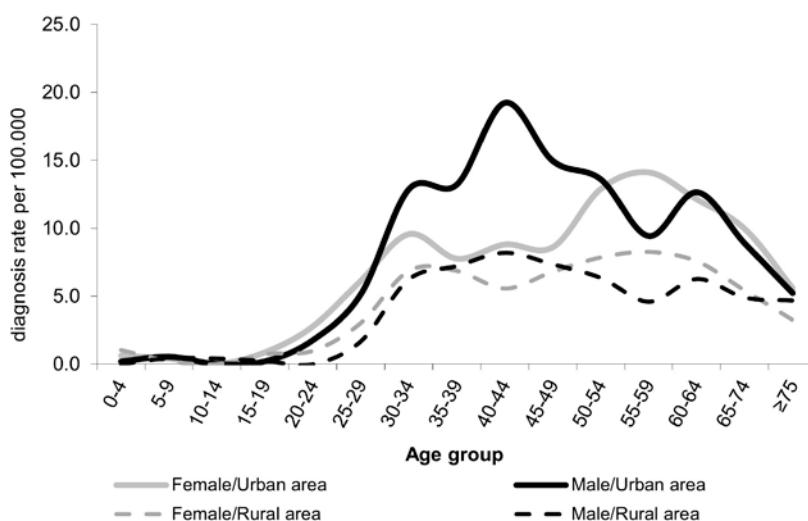


Fig.2. Hepatitis C in Poland in 2022. Diagnosis rate per 100,000 population by age group, sex characteristics and location (urban/rural)

Ryc. 2. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2022 r. Wskaźnik rozpoznań na 100 000 ludności wg. grupy wieku, płci i miejsca zamieszkania (miasto/wieś)

Table II. Hepatitis C in Poland in 2022. Number of cases, diagnosis rate per 100,000 population and percentage by age, gender and location (urban/rural)

Tabela II. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2022 r. Liczba przypadków, wskaźnik rozpoznań na 100 000 ludności oraz odsetki według wieku, płci i środowiska zamieszkania (miasto/wieś)

Age group	Gender						Residence						Total		
	Male			Female			Urban area			Rural area					
	n	rate	%	n	rate	%	n	rate	%	n	rate	%	n	rate	%
0-4	1	0.11	0.0%	7	0.80	0.6%	4	0.39	0.2%	4	0.50	0.6%	8	0.44	0.3%
5-9	5	0.50	0.4%	3	0.31	0.2%	5	0.46	0.3%	3	0.34	0.4%	8	0.41	0.3%
10-14	2	0.19	0.2%	0	0.00	0.0%	0	0.00	0.0%	2	0.21	0.3%	2	0.10	0.1%
15-19	2	0.22	0.2%	7	0.80	0.6%	5	0.52	0.3%	4	0.48	0.6%	9	0.50	0.4%
20-24	9	0.95	0.7%	18	1.98	1.4%	23	2.27	1.2%	4	0.47	0.6%	27	1.45	1.1%
25-29	42	3.71	3.3%	54	4.93	4.3%	75	5.66	4.0%	21	2.33	3.1%	96	4.31	3.8%
30-34	140	10.23	10.9%	113	8.52	9.1%	184	11.22	9.9%	69	6.54	10.3%	253	9.39	10.0%
35-39	173	10.86	13.5%	115	7.41	9.2%	202	10.50	10.9%	86	7.04	12.8%	288	9.15	11.4%
40-44	232	14.82	18.1%	116	7.55	9.3%	264	14.00	14.2%	84	6.91	12.5%	348	11.22	13.8%
45-49	167	11.78	13.0%	111	7.89	8.9%	197	11.73	10.6%	81	7.07	12.1%	278	9.84	11.0%
50-54	121	10.44	9.4%	127	10.81	10.2%	178	13.23	9.6%	70	7.08	10.4%	248	10.63	9.8%
55-59	79	7.28	6.2%	134	11.75	10.8%	153	11.90	8.2%	60	6.38	8.9%	213	9.57	8.4%
60-64	117	9.96	9.1%	138	10.43	11.1%	187	12.35	10.1%	68	6.91	10.1%	255	10.21	10.1%
65-74	146	7.40	11.4%	216	8.48	17.3%	281	9.51	15.1%	81	5.17	12.1%	362	8.01	14.3%
≥75	47	5.04	3.7%	86	4.77	6.9%	98	5.45	5.3%	35	3.74	5.2%	133	4.86	5.3%
Total	1283	7.02	100%	1245	6.37	100%	1856	8.23	100%	672	4.40	100%	2528	6.68	100%

Łódzkie 25.0% (39/156), Warmińsko-Mazurskie 25.0% (19/76), Dolnośląskie 25.7% (49/191), Podlaskie 31.2% (24/77), Kujawsko-Pomorskie 32.4% (58/179), Świętokrzyskie 62.1% (18/29).

**Health implications of HCV infection.** In 5.58% of cases (141/2528), liver-related late sequelae were identified at the time of HCV diagnosis, including liver cirrhosis (4.91%, 124/2528), liver failure (0.32%, 8/2528), and hepatocellular carcinoma (0.36%, 9/2528). Among these individuals, 20 (14.2%, 20/141) had problematic alcohol use at the same time.

**Deaths due to hepatitis C.** Acute hepatitis C was the cause of death for 4 individuals, while chronic hepatitis C was responsible for 82 deaths (according to data from the Demographic Research Department of Statistics Poland, totaling 86 deaths). Figure 3 shows the number of deaths due

partamentu Badań Demograficznych GUS, łącznie 86 zgonów). Na rycinie 3 uwzględniono liczbę zgonów z powodu wzw C wg kodu ICD-10 przyczyny zgonu

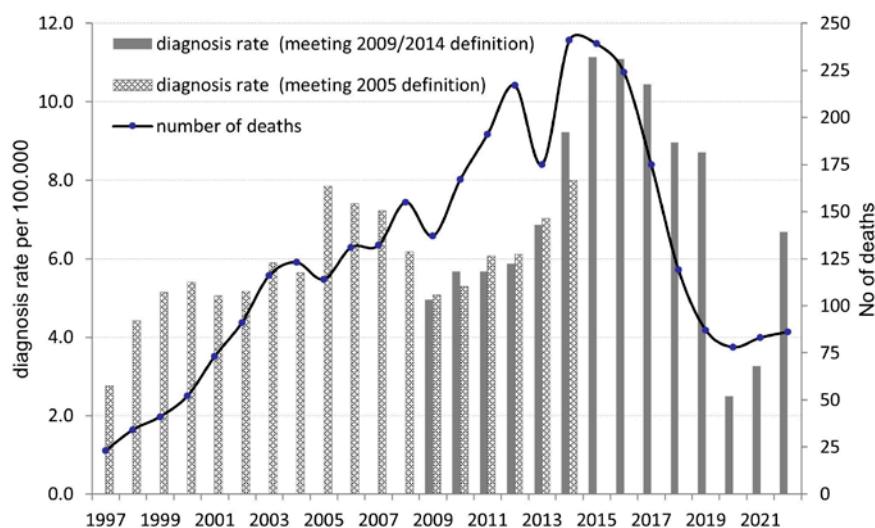


Fig. 3. Hepatitis C in Poland in 1997-2022. Diagnosis rate per 100,000 population and number of deaths  
Ryc. 3. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w latach 1997-2022. Wskaźnik rozpoznań na 100 000 ludności oraz liczba zgonów

to hepatitis C coded as ICD-10 causes of death B17.1 and B18.2 over the years 1997-2022. However, most deaths initially attributed to HCV infection occur due to late complications of the infection, such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma, although only some cases of cirrhosis or hepatocellular carcinoma are due to HCV. In 2022, there were: 1) 2,015 deaths due to hepatocellular carcinoma (C22) (compared to 2,095 in 2021), and 2) 2,076 deaths due to liver fibrosis and cirrhosis (K74) (compared to 1,990 deaths in 2021).

**Probable route of infection.** Similar to the levels reported in 2020-2021, the epidemiological interviews identified potential exposures that could have led to HCV infection in 84.3% of cases (2130/2528). Table III summarizes the identified exposures, including acute forms of the infection. Two-thirds of HCV diagnoses in 2022 were likely nosocomial infections (including iatrogenic exposures, blood transfusions and blood products, organ transplants, and hemodialysis, totaling

B17.1 i B18.2 na przestrzeni lat 1997-2022. Natomiast większość zgonów, do których wyjściowo przyczyniło się zakażenie HCV ma miejsce z powodu późnych następstw zakażenia takich jak marskość, czy rak wątrobowokomórkowy, choć oczywiście tylko część przypadków marskości czy raka wątrobowokomórkowego to przypadki na tle zakażenia HCV. W 2022 r. z powodu: 1) raka wątrobowokomórkowego (C22) odnotowano 2 015 zgonów (w 2021 r. 2 095), 2) zwłóknięcia i marskości wątroby (K74) zmarło 2 076 osób (w 2021 r. 1 990 zgonów).

**Prawdopodobna droga zakażenia.** Narażenia, które mogły być przyczyną zakażenia HCV zidentyfikowano w podobnym odsetku wywiadów epidemiologicznych jak w latach 2020-21 – w 84,3% (2130/2528). Tabela III podsumowuje zidentyfikowane narażenie, uwzględniając postać ostrą zakażenia. Dwie trzecie rozpoznań HCV w 2022 r. to najprawdopodobniej zakażenia, do których doszło w związku z udzieleniem

Table III. Hepatitis C in Poland in 2022. Number of cases and percentage by transmission routes overall and among the acute cases

Tabela III. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2022 r. Liczba przypadków oraz odsetki według drogi transmisji ogółem i wśród zachorowań ostrych

Transmission	Most probable route of transmission		Overview of transmission routes		Acute Stage			
	n	%	n	%	n	%	n	%
people who inject drug	81	3.2%	81	3.2%	-	-	-	-
blood and blood-borne products	305	12.1%	323	12.8%	-	-	-	-
hemodialysis	26	1.0%	27	1.1%	-	-	-	-
nosocomial transmission (includes hospital, nursing home, psychiatric institutions, dental)	1333	52.7%	1896	75.0%	7	77.8%	17	68.0%
transplant organs and tissues	9	0.4%	11	0.4%	-	-	-	-
sexual transmission (unspecified)	12	0.5%	29	1.1%	-	-	-	-
heterosexual contact	14	0.6%	14	0.6%	1	11.1%	2	8.0%
men who have sex with men	10	0.4%	10	0.4%	1	11.1%	1	4.0%
any occupational exposure (includes needle stick injuries among healthcare workers)	75	3.0%	90	3.6%	-	-	1	4.0%
household contact of chronic case	30	1.2%	82	3.2%	-	-	1	4.0%
mother-to-child transmission	15	0.6%	15	0.6%	-	-	-	-
non-occupational exposure (community needle stick injuries, bites, tattoos, piercings)	153	6.1%	242	9.6%	-	-	1	4.0%
other (transmission route is known, but is not mentioned in the list)	67	2.7%	629	24.9%	-	-	-	-
unknown	398	15.7%	398	15.7%	-	-	2	8.0%
<b>TOTAL</b>	<b>2528</b>	<b>100%</b>	<b>-</b>	<b>**</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

\*\* Percentages do not total 100 due to possible multiple exposures per case

66.2%, 1673/2528), with this being the primary cause among acute cases of hepatitis C. Additionally, no outbreaks were identified within the surveillance framework, and the cases were classified as sporadic.

**Imported cases.** In 2022, 5.66% (143/2528) of HCV infections were identified as being contracted outside Poland (compared to 2.73% (34/1244) in 2021). According to the epidemiological interviews, the vast majority of these infections were most likely acquired in Ukraine (90.21%, 129/143). The remaining infections were imported from countries in Europe, Asia, Africa, and North America. Only 4 imported HCV infections involved Polish citizens (2.8%, 4/143). Among the remaining imported cases, apart from those involving Ukrainian citizens, the infections predominantly affected migrants from Belarus. All persons of Ukrainian nationality accounted for 10.4% (263/2528) of HCV cases diagnosed in 2022, of which approximately half were considered imported cases (128/2528). In the remaining, there was no data to determine the import status.

**Refugees from Ukraine.** Among all registered HCV infections in 2022, 2.69% of cases (68/2528) were identified among individuals who migrated to Poland due to the war in Ukraine. The majority of these cases were women (77.94%, 53/68) aged between 40 and 59 years. Of these, 82.4% (56/68) were classified as imported cases, while the remaining 17.6% (12/68) had an unknown import status due to insufficient data on exposures. No acute infections were identified among the imported cases. The circumstances under which HCV infections were diagnosed among refugees were quite similar to those for Polish nationals, with diagnoses occurring in primary care (22.1%, 15/68), during hospitalization (16.2%, 18/68), through self-initiated testing (8.8%, 6/68), and in infectious disease units (8.8%, 6/68).

#### Circumstances of diagnosis of HCV infections.

For 78.4% of cases (1981/2528), the circumstances of testing were known. Figure 4 shows the variation in the place of diagnosis depending on the age group. Summarizing all HCV infections diagnosed in 2022, one-third were diagnosed by a general practitioner in primary care (34.5%; 683/1981), one-quarter during hospitalization (26.3%; 521/1981), and one-tenth during testing initiated by the infected individual (9.6%; 191/1981). Additionally, 6.9% (137/1981) were diagnosed in infectious disease clinics, 4.5% (89/1981) as part of perinatal care, 3.8% (75/1981) during the process of blood donor qualification, and 3.7% (74/1981) in a clinic of another specialty. Diagnoses in penitentiary facilities accounted for 2.4% (48/1981), during testing related to contact with an individual infected with HCV or HBV for 0.8% (15/1981), in the emergency department for 0.7% (13/1981), in centers

świadczeń zdrowotnych (łącznie narażenia jatrogenne, przetoczenia krwi i produktów krwiopochodnych, transplantacje i hemodializy to 66,2%; 1673/2528), była to również prawdopodobna droga większości ostrych postaci wzw C. Jednocześnie w ramach nadzoru nie zidentyfikowano ognisk, a wszystkie przypadki uznano za sporadyczne.

**Przypadki importowane.** W 2022 r. zidentyfikowano 5,66% (143/2528) zakażeń HCV, do których doszło poza granicami Polski (w 2021 r. było to 2,73%; 34/1244). Jak wynikało z wywiadu epidemiologicznego zdecydowaną większość powiązano z nabyciem ich najprawdopodobniej w Ukrainie (90,21%, 129/143), pozostałe zakażenia zostały zawlecone z krajów Europy, Azji, Afryki oraz Ameryki Północnej. Tylko 4 importowane zakażenia HCV dotyczyły obywateli Polski (2,8%, 4/143), wśród pozostałych przypadków importowanych, poza zakażeniami obywateli Ukrainy, dominowały zakażenia wykryte u migrantów z Białorusi. Wszystkie osoby narodowości ukraińskiej stanowiły 10,4% (263/2528) przypadków HCV wykrytych w 2022 r., z czego ok. połowę uznano za przypadki importowane (128/2528), a w pozostałych brak było danych dla określenia statusu importu.

**Uchodźczynie i uchodźcy z Ukrainy.** Spośród wszystkich zarejestrowanych zakażeń HCV w 2022 r. 2,69% przypadków (68/2528) zidentyfikowano wśród osób, które migrowały do Polski w konsekwencji działań wojennych w Ukrainie. Głównie były to kobiety 77,94% (53/68) między 40 a 59 rż. Zakażenia HCV wśród uchodźców w 82,4% (56/68) zostały sklasyfikowane jako przypadki importowane, w pozostałych 17,6% status importu określono jako nieznany, głównie ze względu na brak danych o narażeniach. Wśród przypadków uznanych za importowane nie było zakażeń ostrych. Okoliczności rozpoznania zakażeń HCV były podobne jak dla osób narodowości polskiej (POZ – 22,1% (15/68), podczas hospitalizacji – 16,2% (18/68), z własnej inicjatywy – 8,8% (6/68) oraz w oddziale/poradni dedykowanej chorobom zakaźnym – 8,8% (6/68)).

**Okoliczności rozpoznania zakażeń HCV.** Dla 78,4% przypadków (1981/2528) znane były okoliczności testowania. Na Ryc. 4 widoczne jest zróżnicowanie miejsca rozpoznania w zależności od grupy wieku. Podsumowując wszystkie zakażenia HCV rozpoznanie w 2022 r.: 1) co trzecie rozpoznano u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) (34,5%; 683/1981), 2) co czwarte – podczas hospitalizacji (26,3%; 521/1981), 3) co dziesiąte – podczas badania z własnej inicjatywy osoby zakażonej (9,6%; 191/1981), 4) w poradni/oddziale chorób zakaźnych – 6,9% (137/1981), 5) w ramach opieki okołoporodowej – 4,5% (89/1981), 6) w ramach kwalifikacji na dawcę krwi – 3,8% (75/1981), 7) w poradni o innej specjalności – 3,7%

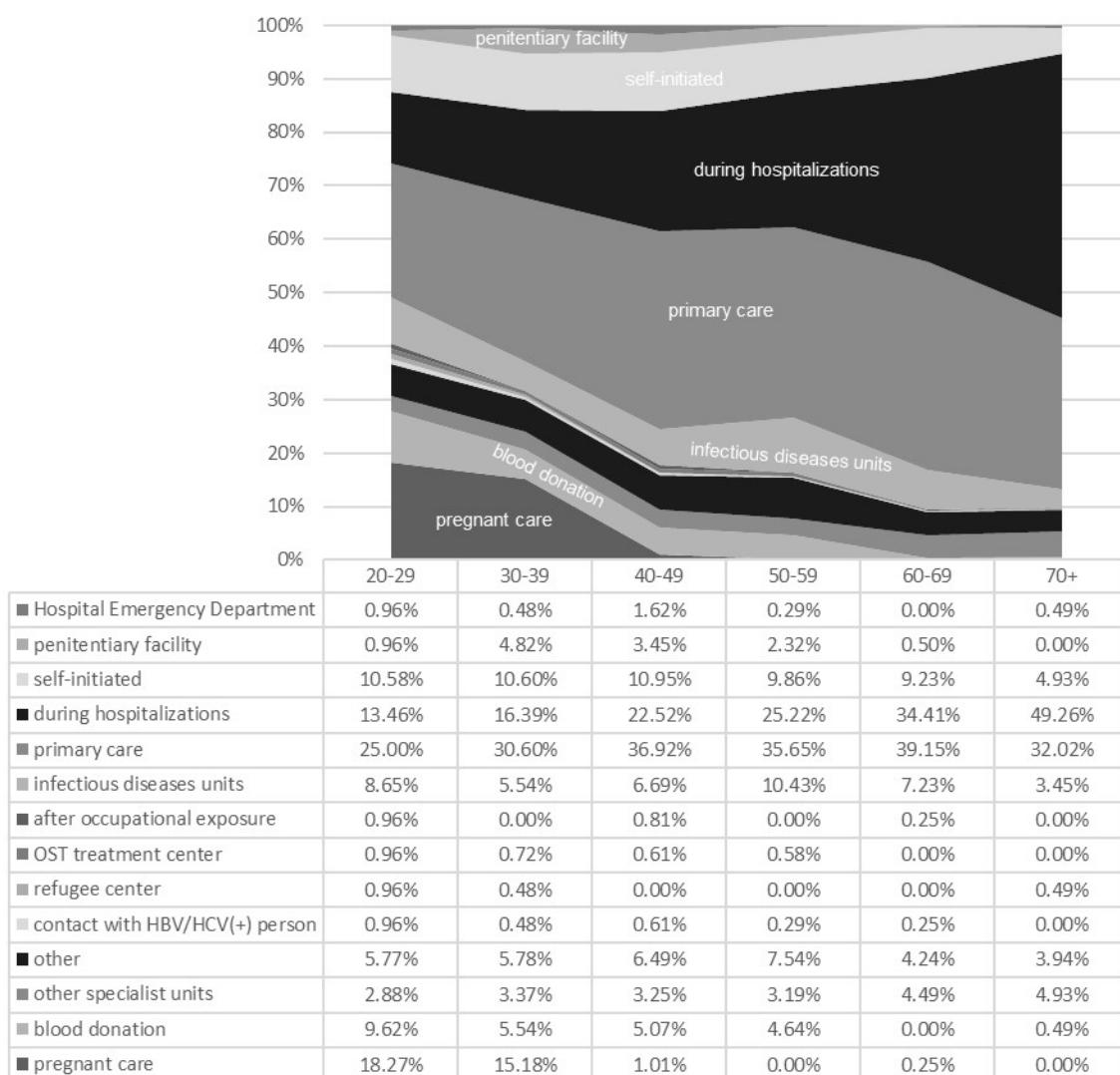


Fig. 4. The circumstances of HCV diagnosis in 2022 by age group

Ryc. 4. Okoliczności rozpoznania zakażenia HCV w 2022 r. wg grup wieku

for opioid substitution treatment (OST) for 0.5% (9/1981), following occupational exposure for 0.3% (6/1981), and in refugee centers for 0.2% (4/1981).

## DISCUSSION

The year 2022 was an extremely challenging period for Poland due to the COVID-19 pandemic and the armed conflict in Ukraine, which led to a significant influx of refugees. This situation necessitated the rapid adaptation of the healthcare system and intensive efforts to ensure the health security of both the residents of Poland and the incoming individuals.

In 2022, 28 EU/EEA countries reported 23,249 HCV cases (including Hungary, which only reports acute hepatitis C, the number was 23,273), with diagnosis rate of 6.2 per 100,000 inhabitants (20). The rate in Poland was at a similar level (6.7 per 100,000 inhabitants). However, the increase in HCV infections compared to the COVID-19 pandemic years is still far

(74/1981), 8) w zakładzie penitencjarnym – 2,4% (48/1981), 9) podczas badania w związku z kontaktem z osobą zakażoną HCV lub HBV – 0,8% (15/1981), 10) na szpitalnym oddziale ratunkowym – 0,7% (13/1981), 11) w ośrodku leczenia problemowego używania substancji czy podczas terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi – 0,5% (9/1981), 12) po ekspozycji zawodowej – 0,3% (6/1981), 13) w ośrodku dla uchodźców – 0,2% (4/1981).

## DYSKUSJA

Rok 2022 był dla Polski niezwykle wymagającym okresem, z uwagi na pandemię COVID-19 oraz konflikt zbrojny w Ukrainie, co spowodowało znaczący napływ uchodźców. Sytuacja ta wymusiła szybką adaptację systemu opieki zdrowotnej oraz intensywne działania mające na celu zapewnienie bezpieczeństwa zdrowotnego zarówno dla mieszkańców Polski, jak i osób przybyłych.

from pre-March 2020 levels, which themselves did not ensure a satisfactory reduction in the number of undiagnosed chronic HCV infections in the population (21). Identifying cases of HCV infection (which is often asymptomatic) depends on access to secondary prevention, including regular, accessible, and convenient testing. It is recommended to conduct tests even twice a year, especially in situations of ongoing exposure to infection (22). Data analysis in this study indicates that monitoring the epidemiological situation of HCV infections should be approached very locally. Even at the European level, significant differences in diagnosis rates are evident, ranging from 0.1 per 100,000 population in Italy to 63.7 in Luxembourg (20). In Poland, an increase in HCV diagnoses compared to 2020-2021 was noted in all voivodeships, with a return to pre-pandemic trends only occurring in the Zachodniopomorskie, which recorded the highest rate in the years 2008-2022 in 2022 (14,23). The rates in individual powiat of Poland range from 0.8 to 44.8 diagnoses per 100,000 inhabitants (with 59 powiat reporting no diagnoses in 2022).

HCV infections were mainly diagnosed in primary care (one in three cases) and during hospitalizations (one in four cases). This pattern has not changed over the years (14,24,25). The role of primary care in diagnosing HCV has remained unchanged, despite the inclusion of anti-HCV antibody testing in the guaranteed services of primary care (26). However, the expanded services were introduced as part of the coordination of patient care in primary care under the allocated budget (27), within the framework of diagnostic tests and specialist consultations, rather than preventive health care tailored to the age and gender of the patient, as well as identified health problems of the patient and the population under care (28). Therefore, these tests do not function as screening in primary care.

Shifting HCV testing to the scope of preventive health care or expanding the offer to include detection of HCV RNA from finger-stick (29) would enable early detection of infections. This is crucial for effective treatment, thereby preventing the consequences associated with chronic HCV infection and stopping the transmission of the virus in the population (potentially achieving WHO's elimination goals more effectively). Including HCV tests among the screening tests in primary care would increase the availability of tests within the population, especially for individuals who regularly participate in preventive measures in primary care. This would allow for a holistic approach to patient health, which is particularly important for infectious diseases that remain asymptomatic for a long time. Early detection and treatment of HCV can lead to reduced costs of treating later stages associated

W 2022 r. w 28 krajach UE/EOG zaraportowano 23 249 rozpoznań wzw C (uwzględniając Węgry, zgłoszące jedynie ostre zachorowania liczba ta wynosiła 23 273), co przekłada się na wskaźnik rozpoznań wynoszący 6,2/100 000 mieszkańców (20). Współczynnik w Polsce był na podobnym poziomie (6,7/100 000 mieszkańców Polski). Jednakże wzrost liczby przypadków zakażeń HCV w porównaniu do lat pandemii COVID-19, daleki jest od poziomów sprzed marca 2020 r. a i tamten poziom nie zapewniał w Polsce satysfakcjonującej redukcji liczby niezdiagnozowanych przewlekłych zakażeń HCV w populacji (21). Identyfikacja osób zakażonych HCV (w większości bez specyficznych objawów) uzależniona jest od dostępu do profilaktyki wtórnej, obejmującej regularne, dostępne i komfortowe testowanie. Zaleca się przeprowadzanie testów nawet dwa razy w roku, szczególnie w sytuacjach stałego narażenia na zakażenie (22). Analiza danych w niniejszej pracy wskazuje, iż do monitorowania sytuacji epidemiologicznej zakażeń HCV, należy podchodzić bardzo lokalnie. Już na poziomie europejskim widoczne są znaczne różnice w wskaźnikach rozpoznań, wynoszące od 0,1 na 100 000 ludności we Włoszech do 63,7 w Luksemburgu (20). W Polsce wzrost liczby rozpoznań zakażeń HCV w odniesieniu do lat 2020-2021 odnotowano we wszystkich województwach, przy czym powrót do wartości przedpandemicznych wystąpił jedynie w województwie zachodniopomorskim, które odnotowało w 2022 r. najwyższy wskaźnik na przestrzeni lat 2008-2022 (14,23). Wskaźniki w poszczególnych powiatach Polski wahają się od 0,8 do 44,8 rozpoznań na 100 000 mieszkańców (w 59 powiatach nie odnotowano ani jednego rozpoznania w 2022 r.).

Rozpoznania zakażeń HCV dokonywano głównie w przychodniach POZ (jeden na trzy przypadki) oraz podczas hospitalizacji (jeden na cztery przypadki). Ten wzorzec nie zmienił się przez lata (14,24,25). Rola POZ w rozpoznawaniu HCV pozostała niezmieniona, mimo włączenia badania w kierunku przeciwciał anti-HCV do świadczeń gwarantowanych w POZ (26). Jednakże poszerzenie koszyka nastąpiło w ramach koordynacji opieki nad pacjentem POZ w części dot. budżetu powierzonego (27), w ramach badań diagnostycznych i konsultacji specjalistycznych, a nie profilaktycznej opieki zdrowotnej dostosowanej do wieku i płci świadczeniobiorcy oraz zidentyfikowanych problemów zdrowotnych świadczeniobiorcy i populacji objętej opieką (28). Badania te nie pełnią więc funkcji screeningu w POZ.

Przesunięcie badania w kierunku HCV do zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej czy poszerzenie oferty o szybkie testy w kierunku identyfikacji HCV RNA wirusa (29), umożliwiły wczesne wykrywanie zakażeń. Jest to kluczowe dla skutecznego leczenia,

with liver complications, which is beneficial both for the healthcare system and for infected persons.

Diagnoses mainly concerned Polish nationals, but the proportion of individuals of other nationalities increased by 11% compared to 2021. The adaptation of the healthcare system for Ukrainian refugees due to war resulted in a relatively small number of diagnoses. It is necessary to examine the availability and testing options for non-Polish-speaking individuals. In 2022, twice as many imported cases were identified compared to the previous year. However, infection still likely occurs in Poland (approximately 94% of cases). Identified exposures continue to indicate HCV infections resulting from contact with healthcare services. Unfortunately, the pandemic trend of decreased quality of data collected in epidemiological surveillance persists – visible, among others in the information regarding the probable route of infection. In 2022, missing information accounted for 16% of cases, whereas before the pandemic (2016-2019), the data gap ranged from 8.1% to 9.6% (5,18,24,30). Also concerning are the data showing an increase in the role of vertical transmission: 0.6% in 2022 (15/2528) vs. 0.2% in 2018-2019 (respectively: 8/3442 and 8/3343), 0.3% in 2017 (14/4010), 0.5% in 2020 (5/955) (18,24,25,30). However, this route of transmission still did not exceed 1% of all cases. HCV infections acquired vertically in 87% were not imported cases, nor were they associated with migration of people from Ukraine (13/15 cases involved Polish nationals). There was also an evident increase in infections due to occupational exposure (3.0% in 2022 vs. 1.7% in 2021).

Three alarming trends have remained consistent: 1) the persistence of a high proportion of individuals being diagnosed with HCV infection very late, when the consequences are already evident in the form of advanced liver damage (liver cirrhosis and HCC – approximately 5% annually), 2) the continued high number of deaths due to hepatitis C (80-90 annually since 2019), and 3) the steady high number of deaths due to hepatocellular carcinoma (around 2,000 annually since 2017) (14, 24, 25, 30).

In summary, over the years – despite numerous discussions highlighting HCV at the center of attention and screening programs conducted by the public and private sectors – the circumstances of HCV diagnosis, the number of deaths due to hepatitis C, and the proportion of individuals diagnosed at an advanced stage of the disease in Poland have not changed. Additionally, information regarding the most likely route of infection indicates that there are numerous populations that the current testing offer in Poland does not reach (populations known from prevalence studies to have higher exposures and infections). On the other hand, data on diagnoses among women

a tym samym zapobiegania następstwom przewlekłego zakażenia HCV oraz zatrzymania transmisji wirusa w populacji (możliwe byłoby skuteczniejsze osiąganie celów eliminacyjnych wyznaczonych przez WHO). Umieszczenie testów w kierunku HCV wśród badań przesiewowych w POZ zwiększyłoby dostępność testów w populacji, szczególnie dla osób, które regularnie korzystają z działań profilaktycznych w POZ. Pozwoliłoby to na holistyczne podejście do zdrowia pacjentów, co jest szczególnie ważne w przypadku chorób zakaźnych przebiegających bezobjawowo przez długi czas. Wczesne wykrywanie i leczenie HCV może prowadzić do zmniejszenia kosztów leczenia późniejszych stadiów związanych z następstwami długotrwałego przewlekłego wzw C, co jest korzystne zarówno dla systemu opieki zdrowotnej, jak i dla osób zakażonych.

W 2022 r. rozpoznania dotyczyły głównie osób narodowości polskiej, jednak odsetek osób innej narodowości wzrósł o 11% w porównaniu do 2021 r. Adaptacja systemu opieki zdrowotnej dla uchodźców z Ukrainy w związku z wojną przyniosła stosunkowo niewielką liczbę rozpoznań. Należałyby przyjrzeć się dostępności i ofercie testowania dla osób niepolskojęzycznych. W 2022 r. zidentyfikowano dwa razy więcej przypadków importowanych niż w roku poprzednim, jednakże do większości zakażeń wciąż najprawdopodobniej dochodzi w Polsce (około 94% przypadków). Zidentyfikowane narażenia nadal wskazują na zakażenie HCV będące konsekwencją kontaktu z ochroną zdrowia. Niestety, utrzymał się pandemiczny trend obniżenia jakości danych zbieranych w nadzorze epidemiologicznym, co ujawnia się m.in. w informacjach dotyczących prawdopodobnej drogi zakażenia. W 2022 r. brak informacji dotyczył 16% przypadków, podczas gdy przed pandemią (lata 2016-2019) brak danych wynosił od 8,1% do 9,6% (5,18,24,30). Zwiększył się również udział transmisji wertykalnej: w 2022 r. – 0,6% (15/2528) vs. w latach 2018-2019 – 0,2% (odpowiednio: 8/3442 oraz 8/3343), w 2017 r. – 0,3% (14/4010), w 2020 r. – 0,5% (5/955) (18,24,25,30), jednak ta droga transmisji wciąż nie przekraczała 1% wszystkich przypadków. Zakażenia HCV nabyte na drodze wertykalnej w 87% nie były przypadkami importowanymi, nie były również powiązane z migracją osób z Ukrainy (13/15 to zakażenia wśród osób narodowości polskiej). Zauważalnie więcej zidentyfikowano zakażeń na skutek ekspozycji zawodowej (3,0% w 2022 r. vs. 1,7% w 2021 r.).

Alarmujące są obserwowane trendy, które utrzymują się na stałym poziomie: 1) utrzymywanie się odsetka osób, które uzyskują rozpoznanie zakażenia HCV w późnym stadium choroby, gdy następstwa zakażenia ujawniają się w postaci zaawansowanych zmian (marskość wątroby, HCC – około 5% rocznie),

of childbearing age seem to confirm that access to screening programs, such as testing pregnant women, leads to numerous diagnoses, even in subpopulations with low HCV prevalence.

Despite recommendations from international organizations (9,22), which emphasize non-discriminatory testing for refugees, implementing these guidelines faces challenges. The low number of HCV infection diagnoses in 2022 in this key population confirms the existence of obstacles to the implementation of recommendations in Poland. Integrating screening tests into standard primary care procedures seems crucial for providing refugees with appropriate healthcare and supporting their integration into the new country. In light of this, there is an urgent need to implement systemic solutions and a coordinated policy for the elimination of HCV infections among Poland's residents in the long term.

## CONCLUSIONS

It is essential to increase the accessibility and range of testing services to address the needs of key populations, including non-Polish speakers. The HCV elimination policy should encompass broad actions focused on prevention, diagnosis, and treatment to effectively control the spread of the virus within subpopulations and minimize its long-term health consequences.

## REFERENCES

1. UNHCR. Situation Ukraine Refugee Situation. Border crossings from Ukraine (since 24 February 2022). Last updated 10 Apr 2023. 2022 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://web.archive.org/web/20221231021606/https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine/location/10781>
2. [Detailed statistics regarding individuals registered in the register of Ukrainian citizens and their family members who have been granted foreigner status under the special act. as of January 3, 2023]. 2024. Available from: [https://dane.gov.pl/pl/dataset/2715\\_zarejestrowane-wnioski-o-nadanie-statusu-ukr](https://dane.gov.pl/pl/dataset/2715_zarejestrowane-wnioski-o-nadanie-statusu-ukr)
3. UNHCR Refugees from Ukraine registered for Temporary Protection or similar national protection schemes. Last updated 26 Dec 2022. [cited 2024 Jul 3]. Available from: [https://web.archive.org/web/20221003163914if\\_/https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNmRmNmViOGItMDQ2Ny00MTNhLWJkZmEtMzE3MmRjZjUxNzcxIiwidCI6ImU1YzM3OTgxLTY2NjQtNDEzNC04YTBjLTY1NDNkMmFmODBiZSIsImMiOjh9](https://web.archive.org/web/20221003163914if_/https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNmRmNmViOGItMDQ2Ny00MTNhLWJkZmEtMzE3MmRjZjUxNzcxIiwidCI6ImU1YzM3OTgxLTY2NjQtNDEzNC04YTBjLTY1NDNkMmFmODBiZSIsImMiOjh9)

2) utrzymywanie się stałej liczby zgonów z powodu wzw C (80-90 rocznie od 2019 r.) oraz 3) utrzymywanie się stałej liczby zgonów z powodu raka wątrobowokomórkowego (około 2 000 rocznie od 2017 r.) (14,24,25,30).

Podsumowując, na przestrzeni lat pomimo licznych dyskusji stawiających HCV w centrum zainteresowania czy prowadzenia akcji badań przesiewowych organizowanych przez instytucje publiczne i prywatne, w Polsce nie ulegają zmianie okoliczności rozpoznania zakażeń HCV, liczba zgonów z powodu wzw C czy odsetek osób, u których rozpoznanie stawiane jest na etapie zaawansowanej choroby. Dodatkowo, informacja dotycząca prawdopodobnej drogi zakażenia wskazuje, że istnieją populacje, do których obecna oferta testowania w Polsce nie dociera (a o których z badań rozpowszechnienia wiemy, że narażenia i zakażenia są częstsze). Natomiast dane dotyczące rozpoznania wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym, wydają się potwierdzać, że dostępność do programów screeningowych, w tym przypadku badania ciążarnych, sprzyja licznym rozpoznaniom, nawet w populacji o niskim rozpowszechnieniu zakażeń HCV.

Mimo zaleceń organizacji międzynarodowych, które wskazują na kwestie dotyczące testowania w sposób niedyskryminujący osób uchodzących, wdrożenie tych wytycznych napotyka trudności (9,22). Niewielka liczba rozpoznania zakażeń HCV w 2022 r. w tej populacji kluczowej potwierdza istnienie przeszkód w realizacji rekomendacji w Polsce. Włączenie badań screeningowych do standardowych procedur POZ wydaje się kluczowe dla zapewnienia uchodźczynom i uchodźcom odpowiedniej opieki zdrowotnej oraz wspierania ich integracji w nowym kraju. Zważywszy na powyższe, palącą staje się potrzeba wdrożenia systemowych rozwiązań oraz skoordynowanej strategii eliminacji zakażeń HCV wśród mieszkańców Polski w długiej perspektywie czasowej.

## WNIOSKI

Konieczne jest zwiększenie dostępności i oferty testowania, uwzględniających potrzeby kluczowych populacji, w tym osób nieposługujących się językiem polskim. Strategia eliminacji HCV powinna obejmować szerokie działania ukierunkowane na profilaktykę, diagnostykę i terapię, aby skutecznie przeciwdziałać rozprzestrzenianiu się wirusa w subpopulacjach oraz minimalizować długoterminowe konsekwencje zdrowotne zakażeń.

4. [The Act of March 12, 2022, on Assistance to Citizens of Ukraine in Connection with the Armed Conflict on the Territory of that Country] Ustawa z dnia 12 marca 2022 r. o pomocy obywatelom Ukrainy w związku z konfliktem zbrojnym na terytorium tego państwa (Dz.U. 2022 poz. 583 z późn. zm.).
5. Zakrzewska K, Stępień M, Szmulik K, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2016. *Przegl Epidemiol.* 2018;72(2):157–67.
6. Countries Dashboard – CDA Foundation. [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>
7. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, Godzik P, Zakrzewska K, Madaliński K, et al. Factors associated with hepatitis C prevalence differ by the stage of liver fibrosis: A cross-sectional study in the general population in Poland, 2012-2016. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185055.
8. Thomadakis C, Gountas I, Duffell E, Gountas K, Bluemel B, Seyler T, et al. Prevalence of chronic HCV infection in EU/EEA countries in 2019 using multiparameter evidence synthesis. *Lancet Reg Health - Eur.* 2024 Jan [cited 2024 Jul 30];36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10769889/>
9. Joint statement: Ensuring high-quality viral hepatitis care for refugees from Ukraine. 2022 [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/joint-statement-ensuring-high-quality-viral-hepatitis-care-refugees-ukraine>
10. [COVID-19 in Poland. Number of infections and deaths for Poland: Ministry of Health. Global infection data based on: Johns Hopkins CSSE. Population data: Statistic Poland] COVID-19 w Polsce. Liczba zakażeń i zgonów dla Polski: Ministerstwo Zdrowia Dane o zakażeniach dla Świata na podst.: Johns Hopkins CSSE Dane o populacji: GUS. [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/d332e064cd4a476198a007c256def5bc>
11. Rosinska M, Sadkowska-Todys M, Stępień M. Rozwój pandemii COVID-19 w Polsce. In: Wojtyniak B, Goryński P,(editors) Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania – raport za 2022 rok. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH - Państwowy Instytut Badawczy; 2022. p. 375–92.
12. [Regulation of the Minister of Health of May 12, 2022, on the cancellation of the state of epidemic in the Republic of Poland] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 maja 2022 r. w sprawie odwołania na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii, Dz.U. 2022 poz. 1027.
13. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2020. *Przegl Epidemiol.* 2022;76(2):233–42.
14. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2021. *Przegl Epidemiol.* 2023;77(2):220–32.
15. Sharrock KC, Noori T, Axelsson M, Buti M, Diaz A, Fursa O, et al. Monitoring progress towards elimination of hepatitis B and C in the EU/EEA. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(8):e0000841.
16. EpiBaza. [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://epibaza.pzh.gov.pl/>
17. [Regulation of the Council of Ministers of May 27, 2021, on granting the National Institute of Public Health - National Institute of Hygiene the status of a state research institute] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 27 maja 2021 r. w sprawie nadania Narodowemu Instytutowi Zdrowia Publicznego - Państwowemu Zakładowi Higieny statusu państwowego instytutu badawczego
18. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2019. *Przegl Epidemiol.* 2021;75(3):379–89.
19. Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C outbreaks in Poland in 2003-2013. Medical procedures as a dominant route of HCV transmission. *Przegl Epidemiol.* 2015;69(3):465–72, 585–90.
20. Hepatitis C - Annual Epidemiological Report for 2022. 2024 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-c-annual-epidemiological-report-2022>
21. Hepatitis C in Poland in 2019 / Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2019 roku - Epidemiological Review. [cited 2022 Jul 7]. Available from: <http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/hepatitis-c-in-poland-in-2019-wirusowe-zapalenie-watroby-typu-c-w-polsce-w-2019-roku?lang=pl>
22. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA. ECDC; 2018.
23. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2014-2020; Bulletins of the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute and Chief Sanitary Inspectorate: Warsaw, Poland, 2015-2021. Available from: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#01](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01)
24. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2018. *Przegl Epidemiol.* 2020;74(2):209–22.
25. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2020. *Przegl Epidemiol.* 2022;76(2):233–42.
26. [Regulation of the Minister of Health of June 17, 2022, amending the regulation on guaranteed benefits in primary health care] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń

- gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. [cited 2022 Jul 26]. Available from: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001293>
27. [Act of August 27, 2004, on Health Care Benefits Funded from Public Sources ] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm).
28. [Act of October 27, 2017, on Primary Health Care ] Ustawa z dnia 27 października 2017 r. o podstawowej opiece zdrowotnej (Dz. U. 2017 poz. 2217 z późn. zm.). In.
29. Catlett B, Hajarizadeh B, Cunningham E, Wolfson-Stofko B, Wheeler A, Khandaker-Hussain B, et al. Diagnostic Accuracy of Assays Using Point-of-Care Testing or Dried Blood Spot Samples for the Determination of Hepatitis C Virus RNA: A Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022 Sep 21;226(6):1005–21.
30. Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2017. *Przegl Epidemiol.* 2019;73(2):167–78.

**Received:** 04.07.2024

**Accepted for publication:** 02.08.2024

Otrzymano: 04.07.2024 r.

Zaakceptowano do publikacji: 02.08.2024 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Karolina Zakrzewska

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH

– Państwowy Instytut Badawczy

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

email: kzakrzewska@pzh.gov.pl

Tel.: 22 54 21 388

## INSTRUCTION FOR AUTHORS

### PRINCIPLES FOR PREPARATION OF MANUSCRIPTS SUBMITTED FOR PUBLICATION IN PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY – EPIDEMIOLOGICAL REVIEW

### INSTRUKCJA DLA AUTORÓW

#### ZASADY PRZYGOTOWANIA MANUSKRYPTÓW KIEROWANYCH DO PUBLIKACJI W PRZEGLĄDZIE EPIDEMIOLOGICZNYM – EPIDEMIOLOGICAL REVIEW

---

##### **1. General principles:**

- The manuscript must be submitted via the Editorial System: <https://www.editorialsystem.com/epi/>
- The manuscript entered into the system is subjected to editorial review, after which the Editorial Team decides to accept the work and send it to two independent Reviewers, or to reject it. The Reviewers' comments serve to increase the scientific value of the work. The Author is obliged to respond to all Reviewers' comments or to justify their rejection.
- Amendments made to the article after review should be marked precisely, preferably in a different color or in the “track changes” mode.
- The Editorial Team reserves the right to reject the work at any stage, providing a justification for its decision.
- After receiving the decision to qualify the article for publication, the Authors are obliged to send the “License statement” to the Editorial Office. The document will be generated automatically by the system and requires the signature of the Corresponding Author..
- When preparing the manuscript for publication, the Editorial Team reserves the right to make minor editorial corrections, mainly related to the linguistic correction of the text, i.e. corrections of typos, sentence order or the format of the citation list.

##### **2. Procedure for submitting works:**

- To submit an article to Przegląd Epidemiologiczny – Epidemiological Review, log in/register in the Editorial System (hereinafter referred to as ES). To create an account, go to the ES website and click “Create a new account”, then enter your e-mail address as the login, complete the form and enter the password. After logging in, click “Send new article” and follow the instructions displayed: select the type of article and the language in which

##### **1. Zasady ogólne:**

- Pracę należy złożyć przez Editorial System: <https://www.editorialsystem.com/epipl>
- Wprowadzony do systemu manuskrypt zostaje poddany ocenie redakcyjnej, po przeprowadzeniu której zespół redakcyjny decyduje o przyjęciu pracy i skierowaniu jej do dwóch niezależnych Recenzentów lub też o jej odrzuceniu. Uwagi Recenzentów służą podniesieniu wartości naukowej pracy. Autor jest zobowiązany odpowiedzieć na wszystkie uwagi recenzentów lub też uzasadnić ich odrzucenie.
- Poprawki wniesione do artykułu po recenzji powinny zostać dokładnie oznaczone, najlepiej innym kolorem lub w trybie „śledź zmiany”.
- Zespół redakcyjny zastrzega sobie prawo od odrzucenia pracy na dowolnym etapie, z podaniem uzasadnienia swojej decyzji.
- Podczas przygotowywania manuskryptu do publikacji zespół redakcyjny zastrzega sobie prawo do wprowadzania drobnych poprawek redakcyjnych, dotyczących głównie korekty językowej tekstu, tj.: korekt literówek, szyku zdania bądź formatu wykazu cytowań.

##### **2. Procedura zgłoszania prac:**

- Aby zgłosić pracę do Przeglądu Epidemiologicznego – Epidemiological Review należy zalogować się/zarejestrować się w Editorial System (dalej ES). W celu utworzenia konta należy wejść na stronę Editorial System i kliknąć „Utwórz nowe konto”, a następnie jako login podać swój adres e-mail, wypełnić formularz i wprowadzić hasło. Po zalogowaniu należy kliknąć w „Wyślij nowy artykuł” i postępować zgodnie z wyświetlonymi instrukcjami: wybrać typ artykułu oraz język w jakim przygotowana została jego treść. Określenie typu artykułu będzie miało znaczenie podczas dodawania streszczenia.

- its content was prepared. Specifying the article type will be important when adding an abstract.
- The summary in Polish and English should be identical and not exceed 300 words.
  - In the case of review articles, the structure of the summary is arbitrary. In the case of original articles, the abstract should be divided into sections: INTRODUCTION, PURPOSE, MATERIAL AND METHODS, RESULTS AND CONCLUSIONS.
  - The person submitting the text will be automatically considered the Corresponding Author, which means that all communication with the Editorial Office will be sent to the e-mail address of this person. The Corresponding Author can be changed when adding additional Authors of the article. In the case of Authors who already have an account in the system, simply provide their e-mail address and their data will be filled in automatically. Please include information on additional funding sources in the “Additional information” section.
  - Authors have the option to provide suggested Reviewers. The Editorial Team is under no obligation to use these suggestions.
  - The main text of the manuscript should be prepared in doc, docx, rtf, odt formats. Due to the principle of mutual anonymity of Reviewers and Authors, before adding the text, please make sure that it does not contain any data that could be used to identify the Authors. The Editors also allow adding tables (doc, docx, rtf, odt, xlsx formats) and figures (jpg, gif, tif, png, pdf, xlsx formats) in separate files with a mandatory signature in Polish and English versions.
  - In the last step, the system will assign the article a number that can be used in contacts with the Editorial Office. After sending, the Corresponding Author will receive an automatic e-mail confirming the submission of the manuscript.
- Streszczenie w języku polskim i w języku angielskim powinno być tożsame i nie przekraczać 300 wyrazów.
- W przypadku prac poglądowych struktura streszczenia jest dowolna. W przypadku prac oryginalnych streszczenie należy podzielić na sekcje: WPROWADZENIE, CEL, MATERIAŁ I METODY, WYNIKI I WNIOSKI.
- Osoba składająca tekst zostanie automatycznie uznana za Autora korespondencyjnego, oznacza to, że cała komunikacja z Redakcją będzie przesyłana na adres e-mail tej osoby. Autora korespondencyjnego można zmienić przy dodawaniu kolejnych Autorów pracy. W przypadku Autorów, którzy już posiadają konto w systemie, wystarczy podać ich adres e-mail, a ich dane zostaną uzupełnione automatycznie. W sekcji „Dodatkowe informacje” należy umieścić informacje na temat dodatkowych źródeł finansowania.
- Autorzy mają możliwość podania sugerowanych Recenzentów. Zespół redakcyjny nie ma obowiązku z tych sugestii skorzystać.
- Tekst główny manuskryptu powinien zostać przygotowany w formatach doc, docx, rtf, odt. W związku z zasadą wzajemnej anonimowości Recenzentów i Autorów, prosimy aby przed dodaniem tekstu upewnić się, że nie zawiera on żadnych danych mogących posłużyć do identyfikacji Autorów. Redakcja dopuszcza również dodanie w oddzielnych plikach tabel (formaty doc, docx, rtf, odt, xlsx) oraz rycin (formaty: jpg, gif, tif, png, pdf, xlsx) wraz z obowiązkowym podpisem w wersji polskiej oraz angielskiej.
- W ostatnim kroku system nada artykulemu numer, którym można posługiwać się w kontaktach z Redakcją. Po wysłaniu, Autor korespondencyjny otrzyma automatycznego e-maila potwierdzającego złożenie pracy.

### 3. Editorial guidelines:

- The Editorial Office accepts papers in Polish and English versions. Polish-language Authors are obliged to provide an English-language version after reviews and editorial work. NOTE: The Editorial Office does not offer text translation services, you must prepare the English version yourself.
- The volume of submitted manuscripts, including all tables, figures and references, should not exceed 15 pages.
- Manuscripts sent to the Editorial Office should be written in Times New Roman font, size 12, with line spacing of 1.5.

### 3. Wytyczne edytorskie:

- Redakcja przyjmuje prace w wersji polskiej i angielskiej. Autorzy polskojęzyczni mają obowiązek dostarczenia wersji anglojęzycznej po recenzjach i opracowaniu redakcyjnym. UWAGA: Redakcja nie oferuje usługi tłumaczenia tekstów, wersję angielską należy przygotować we własnym zakresie.
- Objętość przesyłanych manuskryptów wraz ze wszystkimi tabelami, rycinami i piśmiennictwem nie powinna przekraczać 15 stron.
- Prace nadesłane do Redakcji powinny być pisane czcionką Times New Roman, rozmiar 12, z interlinią 1,5.

- **Summary and abstract:** should recapitulate the facts and conclusions contained in the article and should not exceed 300 words.
- **Keywords:** 3 to 5 in both language versions, should refer to the main topic of the article.
- The **introduction** of the article should discuss the justification for taking up the topic or the research undertaken in the original papers. The literature cited in the introduction should be limited only to items directly related to the content of the introduction. The introduction should not include the results or conclusions of the research conducted.
- **Material and methods** – for commonly known methods, references should be provided, including statistical methods in the article. For methods already published but generally unknown, provide a short description with references, and for new or significantly modified methods, provide their full description. Epidemiological studies should provide information about the study plan (protocol) covering the study population (age, gender and other important characteristics, e.g. living environment, vaccination history), randomization method or allocation to specific groups. If a form developed by another institution, e.g. WHO, was used for the study, the Author is obliged to obtain the consent of the above-mentioned institution to use the form, if required.
- **Results** should be presented in a logical sequence in the text, with possible reference to tables and figures. Data from tables and figures should not be repeated in the text, where only the most important information should be included.
- The **discussion** should highlight new or important aspects of the results and discuss their implications and limitations. The results of your own research should be assessed against the background of the literature used by the Authors. The detailed data presented in the previous parts of the article should not be repeated here.
- **Conclusions** can be specified in bullet points or presented briefly in descriptive form. Conclusions should be logically connected with the goals set in the article. You should avoid statements and conclusions that do not result from your own observation. Authors should avoid making statements about costs or benefits unless their paper includes economic data and analysis. If a hypothesis is proposed, it must be clearly stated that it is a hypothesis. Results should also not be included in applications.
- **References** – should be limited only to items quoted in the text and directly related to the topic of the articles. The number of cited items should not
- **Streszczenie i abstrakt:** powinno rekapitulować fakty i wnioski zawarte w pracy i nie przekraczać 300 wyrazów.
- **Słowa kluczowe:** w ilości od 3 do 5 w obu wersjach językowych, powinny odnosić się do głównego tematu artykułu.
- We **wstępie** pracy należy omówić uzasadnienie podjęcia tematu lub podjętych badań w pracach oryginalnych. Cytowane we wstępie piśmiennictwo należy ograniczyć tylko do pozycji mających bezpośredni związek z treścią wstępu. We wstępie nie należy podawać wyników ani wniosków z przeprowadzonych badań.
- **Materiał i metody** – dla powszechnie znanych metod należy podać pozycje piśmiennictwa, łącznie z metodami statystycznymi w pracy. Dla metod już opublikowanych, ale powszechnie nieznanych, podać krótki opis z pozycjami piśmiennictwa, natomiast dla nowych lub istotnie zmodyfikowanych – podać ich pełny opis. W pracach epidemiologicznych należy podać informację o planie (protokole) badania obejmującym badaną populację (wiek, płeć i inne ważne cechy np. środowisko zamieszkania, historię szczepień ochronnych), metody randomizacji czy przydziału do poszczególnych grup. W przypadku, gdy do badania został użyty formularz opracowany przez inną instytucję, np. WHO, autor ma obowiązek uzyskać zgodę wyżej wymienionej instytucji na wykorzystanie formularza, jeśli taki jest wymóg.
- **Wyniki** należy podać w logicznej sekwencji w tekście, z ewentualnym odniesieniem do tabel i rycin. Danych z tabel i rycin nie należy powtarzać w tekście, gdzie powinny zostać zawarte tylko najważniejsze informacje.
- W **dyskusji** należy podkreślić nowe lub ważne aspekty wyników i omówić ich implikacje oraz podać ich ograniczenia. Wyniki badań własnych powinny być ocenione na tle piśmiennictwa wykorzystywanego przez autorów. Nie należy tutaj powtarzać szczegółowych danych przedstawionych w poprzednich częściach artykułu.
- **Wnioski** można sprecyzować w punktach lub przedstawić krótko w formie opisowej. Wnioski powinny łączyć się logicznie z celami postawionymi w pracy. Należy wystrzegać się stwierdzeń i wniosków niewynikających z własnej obserwacji. Autorzy powinni wystrzegać się stwierdzeń na temat kosztów lub korzyści, jeśli ich praca nie zawiera danych ekonomicznych i ich analizy. Jeśli proponuje się hipotezę, należy jasno podać, że jest to hipoteza. We wnioskach nie należy również zamieszczać wyników.

exceed 30, however, the Editorial Office reserves the right to agree to increase this number in the case of review papers. Items in the reference list should be arranged in accordance with the order they appear in the text. When citing publication in the text, only the ordinal number of the relevant publication in the reference list should be provided in round brackets. The position should also be given in tables or figure legends. Articles accepted for publication, but not yet published, should be marked as “in press”, and the Authors should obtain written consent to cite such article, as well as confirmation that the cited article has been accepted for publication. The current citation style in our journal is the Vancouver style, a description of which with examples can be found at: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

#### **4. Review process:**

- Przegląd Epidemiologiczny - Epidemiological Review uses the “double blind review” principle in the review procedure. This means full anonymity of the review, the Authors and Reviewers do not know each other’s identities. Therefore, we ask the Authors to pay special attention to ensuring that the manuscript is prepared in such a way as not to reveal the identity of the Authors. The Authors’ names and affiliations should be placed only in specially designated places in the ES and should not be repeated in the content of the article.
- All submitted articles undergo a preliminary assessment by the Editorial Office in terms of compliance with the topics and fields in which the journal specializes.
- Articles that meet the substantive and editorial criteria are then sent to two independent Reviewers who assess the scientific value of the paper.
- Reviews are prepared in an electronic review form available after accepting the invitation to review directly from the link in the e-mail or after logging in to your account in the ES.
- The duration of the review process is closely related to the availability of Reviewers and may be longer during holiday or holiday seasons or when the publication concerns a field with a limited number of specialists.
- Reviews (including Reviewer comments directly in the manuscript, if added) are sent to Authors. In the event of the Editorial Office’s decision on the possibility of publishing the work after making corrections or a major revision, the Editorial Office requires the Authors to refer to all comments submitted by the Reviewers and to precisely mark all corrections, changes and additions in the text,

– **Piśmiennictwo** – należy ograniczyć tylko do pozycji cytowanych w tekście i mających bezpośredni związek z tematem pracy. Liczba cytowanych pozycji nie powinna przekraczać 30, jednak Redakcja zastrzega sobie prawo do wyrażenia zgody na zwiększenie tej liczby w przypadku prac przeglądowych. Pozycje w wykazie piśmiennictwa powinny być ułożone zgodnie z ich kolejnością pojawiania się w tekście. Przy cytowaniu prac w tekście należy podać w okrągłych nawiasach tylko liczbę porządkową odnośnej publikacji w wykazie piśmiennictwa. Pozycję należy również podać w tabelach lub legendach rycin. Prace zaakceptowane do druku, ale jeszcze nieopublikowane, powinny być oznaczone jako „w druku”, a autorzy powinni uzyskać pisemną zgodę na zacytowanie takiej pracy, jak też potwierdzenie, że cytowana praca została zaakceptowana do druku. Obowiązującym stylem cytowania w naszym czasopiśmie jest styl Vancouver, którego opis wraz z przykładami można znaleźć na stronie: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

#### **4. Proces recenzowania:**

- W Przeglądzie Epidemiologicznym – Epidemiological Review w procedurze recenzowania stosowana jest zasada „double blind review”. Oznacza to pełną anonimowość recenzji, Autorzy i Recenzenci nie znają swoich tożsamości. W związku tym zwracamy się do Autorów o zwrócenie szczególnej uwagi na to, aby manuskrypt został przygotowany w taki sposób, aby nie zdradzać tożsamości Autorów. Nazwiska i afilacje Autorów należy umieścić tylko w specjalnie wyznaczonych do tego miejscach w Editorial System i nie powiełać ich w treści artykułu.
- Wszystkie nadesłanie prace przechodzą wstępnią ocenę przez Redakcję pod kątem zgodności z tematyką i dziedzinami, w których specjalizuje się czasopismo.
- Artykuły spełniające kryteria merytoryczne i edytorskie są następnie przesyłane do dwóch niezależnych Recenzentów, którzy dokonują oceny wartości naukowej pracy.
- Recenzje sporządzane są w elektronicznym formularzu recenzji dostępnym po zaakceptowaniu zaproszenia do recenzji bezpośrednio z linku w mailu lub po zalogowaniu się do swojego konta w systemie redakcyjnym
- Długość trwania procesu recenzji jest ściśle powiązana z dostępnością recenzentów i może wydłużać się w czasie trwania sezonu urlopowego, świątecznego lub w przypadku, gdy publikacja dotyczy dziedziny o ograniczonej liczbie specjalistów.

- and if it is not possible to introduce a correction, to respond to the comment in a letter to the Reviewers.
  - The revised article undergoes another editorial review, and then the Editorial Office makes the final decision regarding publication of the manuscript.
  - The final publication date depends on the number of manuscripts waiting for publication.
- 
- Recenzje (wraz z komentarzami recenzentów bezpośrednio w manuskrypcie, jeśli zostaną dodane) są przesyłane do autorów. W przypadku decyzji Redakcji o możliwości opublikowania pracy po dokonaniu poprawek lub dużej rewizji Redakcja wymaga, aby Autorzy odnieśli się do wszystkich uwag zgłoszonych przez Recenzentów i dokładnie oznaczyli w tekście wszystkie poprawki, zmiany i uzupełnienia, a w przypadku braku możliwości wprowadzenia poprawki, ustosunkowali się do uwagi w piśmie do recenzentów.
  - Poprawiony artykuł przechodzi ponowną ocenę redakcyjną, a następnie Redakcja podejmuje ostateczną decyzję dotyczącą publikacji manuskryptu.
  - Ostateczny termin publikacji jest uzależniony do liczby manuskryptów oczekujących na publikację.