

Krpeljima prenosive bolesti – globalna prijetnja zdravlju

Vladimir Krajinović, Lidija Cvetko Krajinović

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

SAŽETAK Šumovita područja Europe obiluju krpeljima od ranoga proljeća do kasne jeseni. Krpelji žive sišući krv životinja, a tek ponekad ugrizu i čovjeka. Sami po sebi ne uzrokuju bolest, ali ako je krpelj zaražen virusom ili bakterijom, onda se taj uzročnik može prenijeti ugrizom krpelja i uzrokovati bolest u ljudi. Krpelji mogu prenositi mikroorganizme koji uzrokuju krpeljni meningoencefalitis, lajmsku bolest, erlihiozu, anaplazmozu, tularemiju, neke riketsijske bolesti, babeziozu i dr. Sve te bolesti imaju znatan morbiditet i mortalitet, a poseban je problem porast incidencije brojnih krpeljima prenosivih bolesti kao i širenje geografskih područja zastupljenosti. U više europskih zemalja pa tako i u Hrvatskoj, krpeljni meningoencefalitis (KME) jedna je od najznačajnijih infekcija središnjega živčanog sustava. Rizik za zarazu virusom KME-a posebno je visok u ljudi koji posjećuju endemska područja ili žive u njima i borave u prirodi. KME se može lako prevenirati cijepljenjem. Lajmsku bolest uzrokuju borelije, a obilježena je širokim spektrom kliničkih manifestacija koje variraju u težini zbog, dijelom, razlika u obilježju infektivnog uzročnika. Osnovna obilježja lajmske bolesti slična su širom svijeta, ali postoje regionalne varijacije, primarno između SAD-a i Europe i Azije. S obzirom na značenje krpeljima prenosivih bolesti, koje su globalna prijetnja zdravlju, zdravstveni djelatnici moraju biti upoznati s najvažnijim osobinama čestih krpeljima prenosivih bolesti u Hrvatskoj, Europi i na drugim kontinentima, njihovim dijagnosticiranjem i liječenjem.

KLJUČNE RIJEČI encefalitis; erlihioza; lajmska bolest; krpelji; cijepljenje

Krpelji prenose brojne patogene od velikoga medicinskog i veterinarskog značenja. Iako većina krpelja nije zaražena patogenima opasnim za ljude, neki krpelji mogu prenositi patogene koji uzrokuju bolesti znatnoga morbiditeta i mortaliteta. U mnogim europskim zemljama krpeljima prenosive infektivne bolesti postaju sve veći zdravstveni problem. Razlog tomu je porast incidencije brojnih krpeljima prenosivih bolesti, kao i širenje geografskih područja zastupljenosti u posljednjih nekoliko desetljeća. Mnogi čimbenici utječu na to koje se krpeljne vrste nalaze u određenoj zemljopisnoj regiji, gustoću njihove populacije, vjerojatnost da će biti zaražene pojedinim patogenima, kao i rizik za ekspoziciju ljudi inficiranim krpeljima. U ovome preglednom radu fokus je na bolestima koje prenosi *Ixodes ricinus*, glavni vektor krpeljima prenosivih bolesti u Europi i Hrvatskoj.

KRPELJI: ZASJEDA IZ ZELENILA

Krpelji su člankonošci koje svrstavamo u razred paučnjaka (*Arachnida*), podrazred *Acaria*, red *Parasitiformes*, podred *Ixodida*. Dvije su glavne porodice krpelja koje primarno razlikuje čvrstoća dorzalne strane njihova tijela, *Ixodidae* ili čvrsti krpelji i *Argasidae* ili meki krpelji. Nekoliko je vrsta čvrstih krpelja, koje trenutno u

Europi bude veliku zabrinutost, kao što su *Dermacentor reticulatus*, *Hyalomma marginatum*, *Ixodes persulcatus*, *I. ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ornithodoros* spp. pa se zbog toga prati njihova geografska rasprostranjenost. Daleko najbrojnija i najrasprostranjenija vrsta krpelja na području Europe jest vrsta *I. ricinus* koji je ujedno i vektor većega broja zoonotskih uzročnika poput virusa krpeljnoga meningoencefalitisa, zatim *Borrelia burgdorferi*, *Babesia* spp., *Anaplasma phagocytophilum*, *Coxiella burnetti*, *Francisella tularensis*, *Bartonella* spp., *Rickettsia* spp., *Borrelia miyamotoi*.²

Krpelji su mali ektoparaziti veličine 0,5–15 mm. Životni ciklus krpelja sastoji od četiriju razvojnih stadija: jajašca, ličinke, nimfe i odrasle jединke. Njihov razvoj odvija se na trima različitim domaćinima i može trajati između 2–6 godina ovisno o klimatskim uvjetima u kojima živi i dostupnosti domaćina. Životni vijek u trajanju od tri godine uzima se kao generalni prosjek, a otprilike je jedna godina potrebna za svaku razvojnu fazu.³ Krpelji se prilikom nametničkoga razdoblja koje karakterizira svaki aktivni stadij, hrane krvlju domaćina. Da bi mogli rasti, razvijati se te prijeći u sljedeći razvojni stadij, potreban im je jedan krvni obrok.^{4,5}

Imaju široki raspon domaćina, poglavito iz skupine sisavaca, no mogu se naći i na pticama, rijetko i na

pojedinih vrstama gmazova i vodozemaca. U šumskim područjima larve se dominantno hrane na glodavcima, nimfama su domaćini najčešće šumske ptice i sitni mišoliki glodavci, dok za odrasle jedinke veći sisavci (jeleni, lisice, itd.).⁶ Nakon hranjenja u trajanju od otprilike nekoliko dana, krpelj se odvoji od domaćina i započne tranziciju u novi stadij, osim u slučaju stadija odrasle ženke prilikom čega se počnu proizvoditi jajašca.^{3,4} Čovjek je samo slučajni domaćin krpeljima i „slijepa“ je „ulica“ u njihovu životnome ciklusu.

Glavni čimbenici koji utječu na razvoj, preživljavanje i aktivnost *I. ricinus* jesu temperatura, relativna vlažnost zraka te fotoperiodični čimbenici. Područje Europe uglavnom karakterizira bimodalni obrazac aktivnosti *I. Ricinus*, s dva sezonska maksimuma. Prvi, viši, pojavljuje se u kasno proljeće ili rano ljeto tj. tijekom travnja, svibnja i lipnja dok drugi, nešto niži, u jesen, tijekom rujna i listopada.⁷ Krpelji zahtijevaju relativno vlažne mikroklimatske uvjete, više od 80%. Također, mogu biti aktivni tek povrh određene ambijentalne temperature, stoga njihova aktivnost dramatično opada tijekom zimskog razdoblja.³ Svi razvojni stadiji krpelja hiberniraju ispod lišća na mjestima gdje temperatura može biti i niža od 0 °C, ili kratko i znatno niže. Aktivnost krpelja počinje kad se temperatura zemlje podigne na 5–7 °C u ožujku i travnju, a završava kad temperatura padne na slične vrijednosti u listopadu i studenome. Također, hladnija klima u sjevernijim područjima rezultira duljim životnim ciklusom u odnosu na topliju klimu u južnijim područjima Europe, zbog duljega trajanja povoljnih uvjeta.⁵

I. ricinus uglavnom nalazimo u listopadnim šumama u kojima obitavaju mali sisavci, srne i jeleni. Živi na zemlji i niskome raslinju, do 1 m visine. U područjima s dovoljnom količinom oborina, velike populacije, *I. ricinus* mogu se pojaviti i na otvorenim staništima, kao što su livade gdje se hrani stoka.⁸ Žarišta *I. ricinus*, iako niske relativne gustoće, pronađena su u zelenim područjima urbanih dijelova, kao što su parkovi i vrtovi.⁹

KRPELJNI MENINGOENCEFALITIS

U više europskih zemalja pa tako i u Hrvatskoj, krpeljni meningoencefalitis (KME) jedna je od najznačajnijih infekcija središnjega živčanog sustava. U Hrvatskoj je bolest prvi put opisana 1952. godine (dr. Josip Fališevac). Uzročnik te bolesti virus je krpeljnoga meningoencefalitisa, koji se uglavnom prenosi ugrizom krpelja.

Virus KME-a, kao i uzročnici žute groznice, japanskog encefalitisa i *dengue* vrućice, pripada skupini flavivirusa.¹⁰ Većina se flavivirusa naziva i arbovirusima (od engl. *arthropod-borne viruses*) s obzirom na činjenicu da se prenose zaraženim krpeljima ili komarcima. Danas su poznata tri podtipa virusa KME-a: europski, sibirski i dalekoistočni (prema geografskom području na kojemu su rasprostranjeni). Glavni nosioci virusa (vektori) i rezervoar virusa KME-a u prirodi jesu krpelji. Europski soj prenosi krpelj *Ixodes ricinus*, dok sibirski i dalekoistočni prenosi *Ixodes persulcatus*. Bolest se pojavljuje

na području gdje žive krpelji roda *Ixodes* – u zapadnoj i središnjoj Europi, Skandinaviji, u zemljama bivšega Sovjetskog saveza i Aziji.

Virus KME-a prenosi se vertikalno, s odraslog oblika na potomstvo (transovarijski) ili iz jednoga razvojnoga stadija na drugi (transstadijalni prijenos). Ipak, opstanak virusa najviše ovisi o prijenosu između zaraženoga krpelja i životinja (horizontalni prijenos).¹¹ Virus KME-a može se prenijeti na čovjeka svim razvojnim oblicima krpelja (larva, nimfa ili odrasli krpelj). Osim ugrizom krpelja, opisan je alimentarni put prijenosa. Radi se o prijenosu neprokuhanim mlijekom ili sirom, napravljenim od svježega kozjega ili ovčjega mlijeka.¹² Također, opisane su i laboratorijske infekcije aerosolom.¹³ Do sada nije opisan prijenos virusa s čovjeka na čovjeka, tako da bolesnike s KME-om nije potrebno izolirati.

Procjenjuje se da od KME-a globalno godišnje oboli više od 10.000 ljudi. U nas, najviše inficiranih krpelja ima u sjeverozapadnoj Hrvatskoj (okolica Koprivnice, Zagreba, Varaždina, Bjelovara, Našica), uglavnom sjeverno od rijeke Save, mada se posljednjih godina uočavaju i slučajevi južnije od rijeke Save. Bolest se najčešće pojavljuje u odraslih između 20. i 50. godine, češće u muškaraca, što se objašnjava njihovom češćom izloženosti krpeljima (lov, profesija, npr., šumari). Virusu su također izloženi i djeca i odrasli izletnici te ljudi koji idu u šumu iz drugih razloga (npr. branje gljiva, kampiranje).

Nakon ugriza inficiranoga krpelja, virus se replicira u stanicama kože na mjestu ugriza, dolazi do regionalnih limfnih čvorova preko limfnih kapilara. Nakon nekoliko dana iz limfnoga čvora virus prelazi u krv i tada nastaje primarna viremija. Virus zatim napada tkiva retikuloendotelna sustava (timus, jetra, slezena) gdje se događa masivna replikacija virusa. Nakon toga stadija virus ponovno odlazi u krv (sekundarna viremija) i samo je tada moguća zahvaćenost središnjega živčanog sustava.¹⁴ Virus se može širiti i retrogradno živcima. Taj je put osobito važan za laboratorijske infekcije koje se prošire aerosolom. Preboljena infekcija virusom KME-a ostavlja trajnu imunost i do sada nije opisana reinfekcija u čovjeka.

Klinička slika. Inkubacija bolesti je između 2 i 28 dana, najčešće 7–14 dana. U najvećega broja ljudi infekcija je asimptomatska. Tri četvrtine bolesnika mogu se prisjetiti ugriza krpelja prije pojave simptoma.¹⁵ U dvije trećine bolesnika bolest ima bifazičan tijek.

Prva faza bolesti najčešće traje dva do četiri dana (rijetko jedan dan ili osam dana) i odgovara fazi primarne viremije. Karakterizirana je isključivo općim simptomima (sličnim onima kod gripe) – vrućica, opća slabost, glavobolja, bolovi u leđima i udovima, mučnina, gubitak teka, kataralni simptomi dišnog sustava. Vrućica je, u prvoj fazi, najčešće oko 38 °C, rijetko 40 °C. Nakon prve, simptomatske faze, slijedi asimptomatsko razdoblje koje traje oko tjedan dana. Druga faza bolesti pojavljuje se samo u jedne trećine bolesnika, a počinje dva do četiri tjedna nakon infekcije. Za tu je fazu karakteristična zahvaćenost središnjega živčanog sustava

(meningitis, encefalitis, meningoencefalitis ili meningoencefaloradikulitis). Glavni simptom meningitisa jesu jaka glavobolja, mučnina i povraćanje, zakočenost šije i visoka vrućica. Encefalitis je karakteriziran poremećajem svijesti od somnolencije do sopora, rijetko kome. Drugi su simptomi hiperkinezija udova, tremor jezika i ruku, konvulzije, vrtoglavica i poremećaji govora. Virus često zahvaća i kranijalne živce (III., VII., IX., X. i XI.) pa se vide poremećaji bulbomotorike i gutanja te pareza ličnoga živca. Meningoencefalomijelitis je karakteriziran mlohavom kljenuti udova. Budući da virus ima osobitu sklonost zahvaćanju stanica prednjih rogova cervikalnoga dijela kralježnične moždine, pareza obično zahvaća ruke i rameni obruč. Može se razviti monopareza, parapareza i tetrapareza, kao i pareza mišića za disanje. Iako teške manifestacije bolesti obično prođu za 1–3 tjedna, nakon KME-a mogu zaostati dugotrajni, uglavnom kognitivni poremećaji.¹⁴

Dijagnoza. Dijagnoza KME-a ne može se postaviti samo na osnovi kliničke slike, jer je ona uglavnom nespecifična, tako da konačna dijagnoza mora biti potvrđena u laboratoriju.

U prvoj fazi bolesti u krvnoj se slici vidi leukopenija. S početkom druge faze, često se vidi povišen broj leukocita (do 20.000/mm³), što nije uobičajeno za druge oblike meningoencefalitisa. U prvoj fazi bolesti često se može vidjeti i trombocitopenija.¹⁶ Vrijednosti C-reaktivnoga proteina povišene su u oko 80% bolesnika, a sedimentacija je redovito ubrzana. U cerebrospinalnome likvoru uvijek se vidi pleocitoza, najčešće limfocitna, ali povremeno i predominantno neutrofilna. Broj stanica ne prelazi 5000/mm³. Najčešće se vidi nekoliko stotina stanica uz blagu proteinorahiju.

Većina bolesnika dolazi potražiti medicinsku pomoć tek pri pojavi neuroloških simptoma u drugoj fazi bolesti, kad se ujedno razvijaju i specifična protutijela u serumu i likvoru. Metoda izbora za postavljanje dijagnoze KME-a jest upravo dokazivanje tih specifičnih IgM-protutijela i IgG-protutijela u serumu ili likvoru s pomoću ELISA-testa (od engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*).¹⁷ Unutar rane viremijske faze (dva do pet dana), tijekom koje specifična protutijela još nisu detektabilna, moguće je izravno detektirati sam virus s pomoću RT-PCR-a (od engl. *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). To može biti bitno za ranu diferencijalnu dijagnozu u bolesnika s vrućicom koja je uslijedila nakon ugriza krpelja, a posebno za one koji žive ili dolaze iz područja endemskih, za više krpeljima prenosivih bolesti.¹⁸

Liječenje i prognoza. Budući da ne postoji specifični antivirusni lijek za tu bolest, liječenje KME-a isključivo je simptomatsko. Bolesnike s encefalitisom najčešće je potrebno hospitalizirati na odjel intenzivne skrbi, gdje je povremeno potrebna primjena mehaničke ventilacije zbog hiperkapnijske respiratorne insuficijencije.¹⁴ Osobito je važna fizioterapija paraliziranih udova, da bi se spriječila atrofija mišića.

Bolesnika je obično potrebno hospitalizirati oko dva-tri tjedna, iako u najtežim kliničkim oblicima bora-

vak u bolnici može trajati nekoliko godina. U bolesnika starijih od 60 godina češće se vidi teža klinička slika. Smrtnost bolesnika je oko 1% (najčešće u odraslih), a nešto je viša (3%) u bolesnika s meningoencefalitisom, meningoencefalomijelitisom i disfunkcijom autonomnoga živčanoga sustava. Kod dalekoistočnoga oblika KME-a opisana je smrtnost do 20%, a neurološke posljedice u čak 60% preživjelih bolesnika.

Prevenција. U sprječavanju KME-a potrebno je provoditi opće mjere, međutim, najučinkovitija mjera prevencije jest cijepljenje inaktiviranim cjepivom.

Opće mjere. Tijekom boravka u prirodi gdje može biti zaraženih krpelja, preporučuje se nositi zatvorene cipele, duge rukave i hlače, kako bi se pokrila što veća površina tijela. Odjeća bi trebala biti svjetlija kako bi se lakše uočili krpelji. Svakako bi trebalo primijeniti i repelente protiv krpelja. Vrlo je važno nakon dolaska iz prirode istuširati se i dobro pregledati kožu, osobito toplije i vlažnije dijelove kože – prepone i aksile, gdje krpelji rado sišu krv. Ako se krpelj uoči na koži, potrebno ga je što prije izvući pincetom, bez rotacije. Ako djelić zaostane u koži i njega je potrebno što prije izvaditi.

Specijalne mjere. Najučinkovitija profilaktična mjera protiv KME-a jest cijepljenje. Cijepljenje se osobito preporučuje skupinama visokoga rizika za infekciju virusom KME-a (oni koji često borave u prirodi). U Hrvatskoj su u primjeni dva cjepiva protiv KME-a (FSME-IMMUN i Encepur) koja sadržavaju inaktivirani virus. Cjepiva su vrlo učinkovita (gotovo 100%) u smanjivanju incidencije bolesti. Shema cijepljenja prikazana je u tablici 1. Nuspojave cijepljenja su najčešće blage i prolazne.¹⁹

LAJMSKA BOLEST

Lajmska je bolest prvi put opisana 1977. godine u gradu Lyme u Connecticutu (SAD) kao „*Lyme arthritis*“ u djece za koju se smatralo da boluju od juvenilnoga reumatoidnog artritisa.²⁰ Uskoro su primijećene multisustavne manifestacije te bolesti. To je bolest koju prenose krpelji, a uzrokuju je spirohete borelije: *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii* i *Borrelia garinii*, koje se pojavljuju u Europi, u Americi; bolest uzrokuje samo prva, a posljednje dvije borelije u Aziji.

TABLICA 1. Shema cijepljenja za cjepiva protiv krpeljnoga meningoencefalitisa

	FSME – IMMUN	Encepur
Osnovna shema	0,1–3 mj., 6–15 mj.	0,1–3 mj., 9–12 mj.
Booster	nakon 3 god. nakon 5 god.	nakon 3 god. nakon 5 god.
Ubrzana shema	0., 14. dan 6–15 mj.	0., 7., 21. dan 12–18 mj.
Djeca	FSME-IMMUN 0,25 mL Junior 1–15 god	Encepur K (POLYGELIN) Encepur children

Klinička slika. Bolest ima široki spektar kliničkih manifestacija koje se općenito mogu vidjeti u tri faze: rana lokalizirana, rana diseminirana i kasna faza bolesti. Međutim, moguća su i preklapanja pojedinih faza bolesti ili čak pojava kasne faze bolesti bez simptoma i znakova prethodnih faza.²¹

Rana lokalizirana bolest. Obilježena je karakterističnom kožnom promjenom – *erythema migrans* (EM) (slika 1) koja se pojavljuje obično unutar mjesec dana nakon ugriza krpelja (najčešće 7–14 dana nakon ugriza). EM se pojavljuje u oko 80% bolesnika, dok se samo 25% bolesnika prisjeća ugriza krpelja.^{22,23} Kožna promjena najčešće se nalazi u aksili, preponi, pregibu lakta ili oko pojasa. Obično nije bolna, ali može svrbjeti i biti topla na dodir. Postupno se širi, danima ili tjednima i može biti promjera do 20 cm. Tijekom prvih dana može biti jednoliko crvena, a zatim nestaje crvenilo oko središnje zone.^{23,24} Višestruke kožne promjene znak su spirohete, a ne posljedica više ugriza krpelja. Zahvaljujući pravodobnomu antimikrobnomu liječenju danas su višestruke kožne promjene mnogo rjeđe. Prvih dana ili tjedana nakon infekcije, bolesnici s ranom, lokaliziranom ili diseminiranom lajmskom bolešću često mogu imati nespecifične znakove i simptome slične virusnoj bolesti: umor, glavobolju, gubitak teka, bolove u zglobovima te regionalnu limfadenopatiju. Vrućica može biti prisutna u oko 20% bolesnika. Laboratorijski su nalazi u toj fazi bolesti nespecifični. Sedimentacija eritrocita može biti blago ubrzana, broj leukocita je uglavnom normalan, rijetko se nalaze anemija ili trombocitopenija.

Rana diseminirana bolest. Obilježena je brojnim EM-lezijama (koje nastaju obično više dana ili tjedana nakon infekcije) i/ili neurološkim i/ili kardijalnim manifestacijama (koje nastaju tjednima ili mjesecima nakon infekcije). Neki od tih bolesnika nemaju podatak o ranoj lokaliziranoj lajmskoj bolesti. Neurološke manifestacije rane diseminirane bolesti mogu biti^{25,26}:

- limfocitni meningitis
- unilateralne ili bilateralne paralize moždanih živaca (osobito ličnoga živca)
- radikulopatija (Bannwarthov sindrom)
- periferna neuropatija
- multipleksna mononeuropatija
- cerebelarna ataksija (rijetko)
- encefalomijelitis (rijetko).

Najčešći trijas neuroloških manifestacija jesu meningitis, pareze moždanih živaca (najčešće *n. facialis*) i motorička ili osjetna radikulopatija (Bannwarthov sindrom). Sve te manifestacije mogu se pojaviti pojedinačno.²⁷ Pareze kranijalnih živaca često mogu biti bilateralne.

Kasna lajmska bolest. Obilježena je intermitentnim ili trajnim artritismom koji zahvaća jedan zglob ili nekoliko velikih zglobova, najčešće koljeno i/ili rijetko, neurološkim simptomima kao diskretna encefalopatija ili polineuropatija.

Kasna lajmska bolest može se razviti nekoliko godina nakon primoinfekcije, a artritis može biti prva



SLIKA 1. *Erythema migrans* na desnoj nadlaktici

manifestacija bolesti, dakle bez manifestacija rane lokalizirane i rane diseminirane bolesti. U Europi, bolesnici u sklopu kasne lajmske bolesti mogu imati kronične kožne promjene (*acrodermatitis chronica atrophicans*), što se ne viđa u SAD-u. Uzrokuje ju *B. afzelii* i tipično je lokalizirana na ekstenzornim površinama ruku i stopala. Najčešći je u žena >40 godina, ali se može pojaviti i u mladih ljudi. Ipak, zahvaljujući ranom antimikrobnom liječenju ranih oblika bolesti, kasne se manifestacije rijetko viđaju. I u pogledu neuroloških manifestacija kasne bolesti postoje razlike između SAD-a i Europe. U SAD-u se opisuje blagi neurološki sindrom – *Lyme encefalopatija*. Obilježena je primarno blagim kognitivnim poremećajima²⁸, dok u Europi, *B. garinii* može rijetko uzrokovati kronični encefalomijelitis karakteriziran spastičnom paraparezom, kranijalnom neuropatijom ili kognitivnim poremećajima s intratekalnom produkcijom protutijela na spirohete.²⁹ U oba se područja može pojaviti kronična aksonalna polineuropatija koja se manifestira primarno radikularnim bolovima ili distalnim parestezijama.

POST-LYME SINDROM I KRONIČNA LAJMSKA BOLEST

Nekoliko različitih sindroma opisano je nakon provedenog antimikrobnog liječenja lajmske bolesti. Pojam *sindrom post-lajmske* bolesti često se rabi za opis nespecifičnih simptoma kao što su umor, glavobolja i artralgijske, koji mogu perzistirati mjesecima nakon liječenja lajmske bolesti. U većine bolesnika, ti se simptomi se ublažuju postupno nakon 6 mjeseci do jedne godine. Smatra se da se ti simptomi pojavljuju u oko 10% bolesnika i nije jasan uzrok.³⁰ Važno je istaknuti da je današnji stav Američkoga društva za infektivne bolesti i Američke akademije za neurološku praksu onaj iz 2006. i 2007., prema kojemu današnji dostupni dokazi ne podržavaju hipotezu da je perzistentna infekcija koju uzrokuje *B. burgdorferi*, uzrok kroničnih subjektivnih simptoma koji se mogu pojaviti nakon provođenja preporučena liječenja antibioticima.

Pojam *kronična lajmska bolest* rabe neki liječnici i neke skupine bolesnika. U tipičnoj uporabi, opisani

sindrom post-lajmske bolesti, kao i bolesti i skupine simptoma za koje nema dovoljno znanstvenih dokaza, podrazumijeva se da su povezani s infekcijom *B. burgdorferi*.³⁰ Mnogi bolesnici imaju druge dijagnoze poput fibromialgije ili malignoma.^{31,32}

Dijagnoza. Dijagnoza rane lajmske bolesti postavlja se samo na temelju prisutnosti karakterističnog *erythema migrans* (EM) u bolesnika koji živi u endemskom području ili je putovao u takvo područje. Bolesnik će u toj fazi najvjerojatnije imati negativna IgM-protutijela, s obzirom na to da se protutijela pojavljuju kasnije. U toj fazi nije potrebno provoditi nikakve laboratorijske nalaze, već samo provesti antimikrobno liječenje.

Za razliku od negativna serološkoga nalaza za vrijeme EM-a, u fazi rane diseminirane bolesti, serološko testiranje je obično pozitivno, kao i u kasnoj fazi lajmske bolesti. Serološko testiranje **treba** napraviti u bolesnika koji ispunjava sve sljedeće kriterije: putovanje ili prebivalište u endemskom području, čimbenik rizika za ekspoziciju i simptomi rane diseminirane bolesti (npr. meningitis, radikulopatija, artritis, karditis ...). Serološko testiranje **ne treba** provoditi u bolesnika s EM-om (već samo provesti liječenje), u probiru asimptomatskih bolesnika koji žive u endemskim područjima, kao ni u bolesnika sa samo nespecifičnim simptomima (umor, mialgije, artralgie), jer će broj lažno pozitivnih rezultata biti mnogo veći nego stvarno pozitivnih.^{33,34}

Kad je serološko testiranje indicirano, potrebno je napraviti dva testa. Prvi je test imunofluorescencije (IFA) ili enzimski imunoesej test (EIA), nakon čega slijedi *Western blot*, iako taj drugi nije lako izvoditi i interpretirati. Rutinsko kontrolno serološko testiranje za praćenje bolesnika koji je izliječen ili koji se sporo oporavlja, nije potrebno provoditi. U nekih bolesnika imunosni se odgovor ne razvija, jer se radi o slabim ili sporim reaktorima.

Za dijagnozu neuroborelioze nužno je da postoji anamneza o ekspoziciji krpelju, da postoje kliničke neurološke manifestacije lajmske bolesti i da laboratorijska dijagnostika (pozitivna serologija s pozitivnim protutijelima ili bez njih u likvoru) podupire dijagnozu. U bolesnika s neuroboreliozom protutijela se mogu stvarati samo intratekalno. Odsutnost detektabilnih protutijela u serumu obično je dokaz protiv neuroborelioze. U likvoru su prisutni mononuklearna pleocitoza, blago povišeni proteini i normalna koncentracija glukoze (rijetko snižena).³⁵ Analiza likvora od slabog je značenja ako je bolest ograničena na periferni živčani sustav. **Sve serološke nalaze uvijek je važno interpretirati u okviru kliničke slike.**

Testiranje sinovijalne tekućine PCR-om na spirohetu *Borrelia burgdorferi* dodatno potvrđuje infekciju u seropozitivnih bolesnika. Ipak, pozitivan PCR sam po sebi može biti lažno pozitivan nalaz, s obzirom na to da DNA mrtvih spiroheta može perzistirati dugo nakon što je provedeno liječenje. Primjena ostalih testova, osim navedenih, ne preporučuje se.

Liječenje. Liječenje lajmske bolesti ovisi o kliničkim manifestacijama i detaljno je prikazano u tablici 2.²⁵

Važno je istaknuti da se produljeno liječenje antibioticima za „kroničnu“ lajmsku bolest ne preporučuje, jer nema kvalitetnih dokaza o koristi, a moguće su brojne nuspojave antibiotika.

HUMANA ERLIHIOZA I ANAPLAZMOZA

Objekte, krpeljima prenosive bolesti, iako uzrokovane različitim uzročnicima imaju slične kliničke i laboratorijske manifestacije. Humanu monocitnu erlihiozu (HME) uzrokuje *Ehrlichia chaffeensis*, dok je *Anaplasma phagocytophilum* identificiran kao uzročnik humane granulocitne anaplazmoze (HGA).^{36,37} *A. phagocytophilum* je unutarstanična gram-negativna bakterija koja ima tropizam za granulocite. Rjeđe, erlihiozu uzrokuje *Ehrlichia ewingii*, otkrivena 1999., a 2011. otkrivena je i treća vrsta *Ehrlichia* u četiri bolesnika iz Wisconsina i Minnesote (SAD) s vrućicom, glavoboljom, općom slabošću i limfopenijom. Većina oboljelih pojavljuje se u razdoblju aktivnosti krpelja – u proljeće i ljeto. Najvažnije epidemiološke značajke prikazane su u tablici 3.

A. phagocytophilum (uzročnik HGA-e) može prenositi *I. scapularis*, krpelj koji je vektor i za lajmsku bolest i babeziozu.³⁸ U Europi ga prenose krpelji *Ixodes ricinus* koji su vektori i za virus KME-a te za uzročnike *Borrelia*, *Babesia* i neke vrste *Rickettsia* spp.

Klinička slika. Većina bolesnika u Europi ima blagu kliničku sliku i spontano ozdravi i bez specifične terapije. Kliničke manifestacije u većine bolesnika obično započinju oko 1–2 tjedna (7–30 dana) nakon ugriza krpelja, kao bolest slična gripi s povišenom temperaturom, glavoboljom, malaksalošću i bolovima u mišićima. Mučnina, povraćanje, proljev, kašalj, artralgie i smušenost prisutni su u manje od polovine bolesnika.³⁹ Rijetko se može pojaviti makulozni, makulopapulozni ili petehijalni osip. Laboratorijski nalazi koji upućuju na moguću HGA jesu leukopenija (često sa skretanjem ulijevo, uz limfopeniju u početku bolesti, a kasnije uz pojavu atipičnih limfocita) i trombocitopenija, uz povišene vrijednosti aminotransaminaza, laktat-dehidrogenaze, kreatin-kinaze i C-reaktivnog proteina. Neurološki su simptomi iznimno rijetki. U HME-u se mogu vidjeti poremećaj svijesti, kočenje šije i klonus. Likvorski nalaz u HGA-u s neurološkim simptomima je normalan, dok se u infekcijama koje uzrokuje *E. chaffeensis* u likvoru može naći limfocitna pleocitoza i povišena koncentracija proteina. U bolesnika u SAD-u gdje se opisuju teški oblici bolesti, u 10–15% slučajeva opisuju se i: akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), gastrointestinalna krvarenja, akutna renalna insuficijencija, meningoencefalitis te smrtni ishod.

Dijagnoza. Dijagnoza HGA-e temelji se na kliničkoj procjeni i mora se potvrditi serološki, dokazom serokonverzije ili četverostruka porasta titra protutijela IgG-a ili određivanjem DNA PCR-om. Protutijela su često negativna u početnoj fazi akutne bolesti i obvezno treba testirati parne serume u razmaku od 2–4 tjedna. U ranoj fazi bolesti, kad je serologija još uvijek negativna,

TABLICA 2. Liječenje lajmske bolesti*			
	Lijek	Doziranje i trajanje liječenja (odrasli)	Doziranje i trajanje liječenja (djeca)
Erythema migrans (rani lokalizirani stadij)◊			
	doksiciklin ^{Δ+}	2×100 mg/dan po. 10 do 21 dan	≥8 godina: 2 mg/kg po. 2 ×/dan (maksimalna pojedinačna doza 100 mg) 10 do 21 dan
	ili amoksicilin	3–500 mg po. 14 do 21 dan	50 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze PO (najviša pojedinačna doza 500 mg) 14 do 21 dan
	ili cefuroksim-aksetil	2–500 mg po. 14 do 21 dan	30 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze (maksimalna pojedinačna doza 500 mg) 14 do 21 dan
Neurološka bolest			
Izolirana paraliza ličnog živca (rana diseminirana bolest)	doksiciklin ^{ΔS}	2×100 mg po. 14 do 28 dana	≥ 8 godina: 2×2 mg/kg po. (maksimalna pojedinačna doza 100 mg) 14 do 28 dana
Teži oblik bolesti [¥] (npr. meningitis, radikulopatija, encefalitis) (rana ili kasna diseminirana bolest)	ceftriakson ^{‡†}	1×2 g iv. 28 dana (raspon 10 do 28 dana)	50–75 mg/kg iv. jednom na dan (maksimalno 2 g po dozi) 28 dana (raspon 10 do 28 dana)
Karditis**			
Blagi (atrioventrikularni blok 1. stupnja s PR-intervalom <300 mili sekunda)	doksiciklin	2×100 mg/dan po. 21 dan (raspon 10 do 21 dana)	≥ 8 godina: 2×2 mg/kg po. (maksimalna pojedinačna doza 100 mg) 21 dan (raspon 14 do 21 dan)
	ili amoksicilin	3×500 mg po. 21 dan (raspon 14 do 21 dana)	50 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze PO (maksimalna pojedinačna doza 500 mg) 21 dan (raspon 14 do 21 dan)
	ili cefuroksim-aksetil	2×500 mg po. 21 dan (raspon 14 do 21 dana)	30 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze (maksimalna pojedinačna doza 500 mg) 21 dan (raspone 14 do 21 dan)
Teški oblik bolesti (simptomatski karditis, drugi ili treći stupanj atrioventrikularnog bloka, prvi stupanj AV-bloka s PR-intervalom >/= 300 milisekundi)††	ceftriakson ^{‡***}	1×2 g/dan iv. 21 do 28 dana	50–75 mg/kg jednom dnevno IV (maksimalna pojedinačna doza 2 g) 21 do 28 dana
Artritis[¥]			
Artritis bez neurološke bolesti	doksiciklin	2×100 mg po. 28 dana	≥8 godina: 2×2 mg/kg po. (maksimalna pojedinačna doza 100 mg) 28 dana
	ili amoksicilin◊◊	3×500 mg po. 28 dana	50 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze (maksimalna pojedinačna doza 500 mg) 28 dana
Artritis s neurološkom bolesti	ceftriakson [‡]	1×2 g/dan iv. 28 dana	50–75 mg/kg jednom na dan iv. (maksimalna pojedinačna doza 2 g) 28 dana
Rekurentni artritis (unatoč prethodnoj adekvatnoj oralnoj terapiji)	ceftriakson [‡]	1×2 g/dan iv. 14 do 28 dana	50–75 mg/kg jednom na dan iv. (maksimalna pojedinačna doza 2 g) 14 do 28 dana
	ili doksiciklin ^Δ	2×100 mg po. 28 dana	≥ 8 godina: 2×2 mg/kg po. (maksimalna pojedinačna doza 100 mg) 28 dana
	ili amoksicilin◊◊	3×500 mg po. 28 dana	3×50 mg/kg/dan po. (maksimalna pojedinačna doza 500 mg) 28 dana
Acrodermatitis chronica atrophicans			
	doksiciklin ^Δ	2×100 mg po. 21 dan	≥8 godina: 2×2 mg/kg PO (maksimalna pojedinačna doza 100 mg) 21 dan
	ili amoksicilin	3×500 mg po. 21 dan	3×50 mg/kg/dan po. (maksimalna pojedinačna doza 500 mg) 21 dan
	ili cefuroksim-aksetil	2×500 mg po. 21 dan	2×30 mg/kg/dan po. (maksimalna pojedinačna doza 500 mg) 21 dan

po.: peroralno; iv.: intravenski

* Bez obzira na način kliničke prezentacije lajmske bolesti, potpuni odgovor na liječenje može biti vidljiv tek nakon završenoga liječenja. Relapsi su viđeni nakon svih vrsta antibiotika, a bolesnike s relapsom treba ponovno liječiti.

◇ Alternativna terapija za bolesnike koji ne smiju primati antibiotike prvoga reda jesu azitromicin 1×500 mg 7–10 dana (djeca 10 mg/kg na dan) ili klaritromicin 2×500 mg za odrasle 14–21 dan (djeca 7,5 mg/kg dva puta na dan 14–21 dana) ili eritromicin 4×500 mg za odrasle 14–21 dan (djeca: 12,5 mg/kg četiri puta na dan 14–21 dan).

Δ Ne primjenjivati u djece mlađe od 8 godina, u trudnica i dojilja.

† Doksiciklin je također učinkovit protiv bakterija *Anaplasma phagocytophilum* i *Bartonella henselae*, ali ne i protiv bakterije *Babesia microti*.

§ Amoksisilin ili cefuroksim su alternativa u bolesnika s kontraindikacijom za doksiciklin.

¥ U kasnoj fazi bolesti, odgovor na liječenje može biti odgođen nekoliko tjedana ili mjeseci.

‡ Ili cefotaksim 3×2 g iv. 14–28 dana za odrasle i 150–200 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze (maksimalno 6 grama na dan) za djecu ili penicilin G 18 do 24 milijuna i.j. na dan podijeljeno u 6 doza za odrasle i 200.000 do 400.000 i.j./kg na dan podijeljeno u 6 doza (maksimalno 18 – 24 milijuna i.j./dan) za djecu.

† U odraslih bolesnika (osim trudnica) koji su alergični na β–laktamske antibiotike, doksiciklin 200 do 400 mg na dan *per os* ili intravenski podijeljeno u dvije doze. U djece ≥8 godina, doksiciklin 4 do 8 mg/kg na dan podijeljeno u dvije doze do maksimalne dnevne doze od 200 do 400 mg.

** Parenteralno liječenje preporučuje se u početku za hospitalizirane bolesnike. Potrebno ga je nastaviti do povlačenja AV–bloka visokoga stupnja i do skraćenja PR–intervala na manje od 300 milisekunda. Zatim se može prijeći na peroralnu terapiju do završetka ukupnoga liječenja od 21 do 28 dana.

†† Može biti potreban privremeni elektrostimulator.

◇◇ Cefuroksim se može primjenjivati kao alternativa u bolesnika s kontraindikacijama za doksiciklin i amoksisilin, iako nije ispitan u kliničkim istraživanjima za tu indikaciju.

Preuzeto iz: Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006 Nov 1;43(9):1089–134.

značajniji je nalaz DNA iz uzorka krvi s antikoagulansom, ali dostupnost PCR-a je ograničena. Podatci iz Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ potvrđuju prisutnost infekcije koju uzrokuje *A. phagocytophilum* u Hrvatskoj premda većina akutnih infekcija ostaje nedokazana, a prođu uglavnom kao samoizlječive bolesti.³⁹

Liječenje. Lijek izbora je doksiciklin 100 mg dva puta na dan 10 dana ili dok bolesnik ne bude 3–5 dana afebrilan.^{25,40} Takvo će liječenje biti dovoljno i za eventualnu koinfekciju koju uzrokuje *B. burgdorferi*. Učinak terapije najčešće se vidi nakon 48 sati. Alternativa doksiciklinu, u bolesnika s preosjetljivošću na tetracikline jest rifampicin (10 mg/kg dva puta na dan, maksimalno 300 mg po dozi) tijekom 7–10 dana, premda su klinička iskustva skromna.⁴¹

Humana erlihioza može biti teška bolest sa znatnim morbiditetom (češća mehanička ventilacija i produljena hospitalizacija), osobito ako se kasni s primjenom antibiotika.⁴²

TULAREMIJA

Tularemija je zoonoza koju uzrokuje aerobna gram-negativna bakterija *Francisella tularensis*. Bolest je endemska u brojnim državama SAD-a, Kanadi, Meksiku, većini europskih zemalja, zemljama bivšega Sovjetskog Saveza, Tunisu, Izraelu, Kini i Japanu. Ljudi mogu akvirirati infekciju na više načina, a bolest se manifestira različitim kliničkim sindromima. Najrizičnija zanimanja za obolijevanje jesu djelatnici laboratorija, farmeri, veterinari, lovci, izletnici i osobe koje rade s mesom.

Čovjek se zarazi nakon kontakta sa zaraženom životinjom (zec, kunić, vjeverica, voluharica, štakor, hrčak) ili nakon uboda insekta. Od svih načina, izloženost krpeljima tijekom ljetnih mjeseci najčešće je pre-

TABLICA 3. Epidemiologija erlihioza

Obilježje	HME	HGA
Uzročnik	<i>E. chaffeensis</i>	<i>A. phagocytophilum</i>
Postotak izloženosti krpeljima	80–90	45–85
Postotak s ugrizom krpelja	68	67
Vektori	<i>Amblyomma americanum</i>	<i>Ixodes scapularis</i> <i>Ixodes pacificus</i>
Mogući rezervoar	jelen	miš
Medijan dobi u godinama	44	67

poznani put zaraze u SAD-u, osobito u djece.⁴³ Drugi su vektori komarci, muhe, buhe i uši. U krpeljima se *F. tularensis* može prenijeti iz jednoga razvojnog stadija na drugi.

Nakon inkubacije od 3 do 5 dana (raspon 1 do 21 dan) bolest obično počinje naglo s vrućicom, zimicama, slabošću i gubitkom teka. Bolesnici mogu imati glavobolju, klonulost, bolove u trbuhu, prsima i mišićima te povraćanje i proljev. Specijalni simptomi i znakovi pojavljuju se ovisno o putu ulaska uzročnika, a manifestiraju se kao:⁴⁴

- ulceroglandularna tularemija – najčešći oblik; prisutne su vrućica i eritematozna papuloulcerativna lezija s regionalnom limfadenopatijom
- glandularna tularemija – regionalna limfadenopatija jednoga čvora ili više čvorova, bez kožne lezije
- okuloglandularna tularemija – unilateralni konjunktivitis s regionalnom limfadenopatijom

- faringealna (orofaringealna) tularemija – vrućica, jaka grlobolja, oteklina vrata; orofaringealni put infekcije kontaminiranom hranom ili vodom
- tifoidna tularemija – oblik s manifestacijama sličnim sepsi, dehidracija, često zahvaćena pluća
- pneumonična tularemija – inhalacija mikroorganizma u pluća; respiratorni simptomi; peribronhalni infiltrati, lobarna konsolidacija, pleuralni izljev i hilarna limfadenopatija; ARDS.

Dijagnoza se najčešće postavlja serološki (parni serum) ELISA-testom ili aglutinacijom, brzim imunokromatografskim testom ili PCR-om iz limfnoga čvora.

Lijek izbora za liječenje težih oblika tularemije jest aminoglikozid (streptomycin ili gentamicin), dok se za blage do srednjeteške oblike za odrasle preporučuje ci-profloksacin, a za djecu doksiciklin.

KRPELJIMA PRENOSIVE RIKECIOZE

Rikecioze su skupina bolesti uzrokovanih obligatnim unutarstaničnim bakterijama roda *Rickettsia*. Osim epidemijskoga pjegavca, sve su rikecioze zoonoze koje se na ljude prenose zaraženim člankonošcima (krpelji, uši, buhe, grinje).⁴⁵ Od za ljude patogenih rikicija, na području Hrvatske dokazana je prisutnost *R. prowazekii*, *R. typhi*, *R. conorii*, *R. akari*, *R. slovaca*.⁴⁶ U skupinu krpeljima prenosivih pjegavih groznica pripada *R. conorii*, uzročnik mediteranske pjegave groznice koja se manifestira vrućicom, glavoboljom, makulopapuloznim osipom i eskarom (*tache noire*). Valja izdvojiti i pojavnost krastozne lezije i cervikalne i/ili okcipitalne limfadenopatije na mjestu ugriza krpelja koji je zarazila *R. slovaca* – TIBOLA (od engl. *tick-borne lymphadenopathy*). Vrućica i osip su rijetkost, ali se može pojaviti alopecija. Dijagnoza se može potvrditi PCR-om kožne lezije i parnom serologijom. Lijek izbora za rikecioze jest doksiciklin.

BABEZIOZA

Babezioza je infektivna bolest uzrokovana protozooom iz roda *Babesia*. Primarno se prenosi krpeljima, rijetko transfuzijom, transplantacijom organa ili kongenitalno.⁴⁷ Infekcije mogu biti asimptomatske, ali i teške, ponekad fatalne. Težina infekcije ovisi o vrsti uzročnika i imunom statusu bolesnika. U SAD-u glavni je uzročnik babezioze *Babesia microti*, dok su gotovo svi slučajevi u Europi uzrokovani protozooom *Babesia divergens*, ali infekcije su, još uvijek, rijetke i sporadične.

Simptomi nastaju nakon inkubacije od 1–4 tjedna od ugriza krpelja. U imunokompetentne osobe infekcija koju uzrokuje *B. microti* manifestira se kao blaga do srednje teška klinička slika s parazitemijom manjom od 4%. Vrućica nastaje postupno s umorom i slabošću, zimicama, znojenjem, glavoboljom i bolovima u mišićima. U laboratorijskim se nalazima vidi niski hemoglobin i hematokrit, povišena laktat-dehidrogenaza, niski haptoglobin, retikulocitoza, trombocitopenija, porast jetrenih enzima i povišen kreatinin. U imunokompromitiranih osoba može nastati teški oblik s parazitemijom većom od 4% i istim simptomima kao u blažem obliku, samo u izraženijem obliku.⁴⁸ Komplikacije su ARDS, DIK, kongestivno zatajivanje srca i bubrega, i koma. Teški se oblici pojavljuju obično u starijih od 50 godina, premturusa, splenektomiranih, bolesnika s HIV-om i malignom bolešću, na imunosupresivima. *B. divergens* koja je predominantna u Europi uzrokuje teški oblik bolesti u aspleničnih bolesnika.

Na tu bolest potrebno je pomisliti u slučaju tipične kliničke slike (slične malariji), jasnih epidemioloških podataka i navedenih laboratorijskih nalaza. Uzročnik se može identificirati iz razmaza periferne krvi, a PCR-om se iz istog uzorka može detektirati DNA babezije (osobito kod manje parazitemije). Serološka dijagnostika je moguća, ali je retrospektivna i od slabe važnosti u akutnoj bolesti.

Liječenje se provodi kombinacijom azitromicina i atovakona (za infekcije koje uzrokuje *B. microti*), za blaže oblike peroralno, a za teže oblike intravenski.⁴⁹ Liječenje teških oblika infekcije koju uzrokuje *B. divergens* treba provesti kombinacijom klindamicina i kinina. Liječenje traje 7–10 dana. U težim slučajevima potrebne su i transfuzije krvi.

ZAKLJUČAK

Krpeljima prenosive bolesti nisu rijetke, brojne su i važan su uzrok morbiditeta i mortaliteta. Osim što se posljednjih desetljeća u Europi bilježi porast incidencije, kao i sve veća geografska proširenost dviju najčešćih krpeljima prenosivih bolesti, lajmske borelioze i krpeljnoga meningoencefalitisa, akumuliraju se i podatci o emergenciji i/ili otkriću drugih krpeljima prenosivih humanih patogena. To nameće potrebu za novim istraživanjima u epidemiologiji, prevenciji i liječenju bolesti te uvođenju novih dijagnostičkih sredstava u rutinu. Važno je na vrijeme prepoznati da novi problemi javnoga zdravstva dolaze iz našega neposrednog okoliša, a manje iz egzotičnih krajeva Afrike i Azije.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Vladimir Krajnović, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti, Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju
Mirogojska 8, 10000 Zagreb
E-mail: vkrajnovic@bfm.hr
Telefon: +385 1 2826 253

Tics-borne diseases – global health threat

Vladimir Krajinović, Lidija Cvetko Krajinović

Ustanova

SUMMARY Ticks are abundant in woodlands all across Europe from early spring through late autumn. They survive by sucking blood from animals and occasionally bite humans. Ticks themselves do not cause disease but if a tick is infected with a virus or bacterium, pathogens can be transmitted through the tick's bite and cause disease in humans. Ticks can transmit microorganisms that cause tick-borne encephalitis, Lyme disease, ehrlichiosis, anaplasmosis, tularemia, some rickettsia disease, babesiosis etc. All these diseases are related to significant morbidity and mortality, but the increase in incidence and the widening of geographical distribution represents an issue. In several European countries, as well as in Croatia, tick-borne encephalitis (TBE) is one of the most important human infections of the central nervous system. The risk of infection is especially high for all people living in or visiting endemic areas and pursuing outdoor activities in nature. TBE can easily be prevented by vaccination. Given the importance of transmitted diseases, which represent a global threat to health, health professionals must be familiar with the most frequent ticks-transmitted diseases of Croatia, Europe and other continents, their diagnosis and treatment.

KEY WORDS encephalitis; ehrlichiosis; Lyme disease; ticks; vaccination

LITERATURA

- <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>.
- Sprong H, Azagi T, Hoornstra D, et al. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):145.
- Gray JS. The development and seasonal activity of the tick Ixodes ricinus: a vector of lyme borreliosis. *Rev. Med. Vet. Entomol*. 1991;79:323-33.
- Randolph SE. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors. *Parasitology*. 2004;129 Suppl: S37-65.
- Gray JS, Kahl O, Janetzki C, et al. Studies on the ecology of Lyme disease in a deer forest in County Galway, Ireland. *J Med Entomol*. 1992 Nov;29(6): 915-20.
- Jaenson TG, Tälleklint L, Lundqvist L, et al. Geographical distribution, host associations, and vector roles of ticks (Acari: Ixodidae, Argasidae) in Sweden. *J Med Entomol*. 1994 Mar;31(2):240-56.
- Knap N, Avšič-Županc T. Factors affecting the ecology of tick-borne encephalitis in Slovenia. *Epidemiol Infect*. 2015;143(10):2059-67.
- van Duijvendijk G, Sprong H, Takken W. Multitrophic interactions driving the transmission cycle of Borrelia afzelii between Ixodes ricinus and rodents: a review. *Parasit Vectors*. 2015 Dec;8:643.
- Hansford KM, Fonville M, Gillingham EL, et al. Ticks and Borrelia in urban and peri-urban green space habitats in a city in southern England. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2017;8(3):353-61.
- International Committee on Taxonomy of Viruses, International Union of Microbiological Societies. Virology Division. Virus taxonomy: Classification and nomenclature of viruses: Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Academic Press. 2000.
- Nuttall PA, Labuda M. Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface. *Adv Virus Res*. 2003;60:233-72.
- Labuda M, Elecková E, Licková M, Sabó A. Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia. *Int J Med Microbiol*. 2002 Jun;291 Suppl 33:43-7.
- Bodemann HH, Pausch J, Schmitz H, Hoppe-Seyler G. Tick-borne encephalitis (ESME) as laboratory infection. *Med Welt*. 1977 Nov;28(44):1779-81.
- Krajinović V, Cvetko Krajinović L. Krpeljni meningoencefalitis. *Medix*. 2010;89/90:216-20.
- Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol*. 1997 Apr;244(4):230-8.
- Lotric-Furlan S, Strle F. Thrombocytopenia – a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. *Infection*. 1995 Aug;23(4):203-6.
- Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003 Apr 1;21 Suppl 1:S36-40.
- Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, et al. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol*. 2005 Aug;33(4):331-5.
- Loew-Baselli A, Konior R, Pavlova BG, et al.; FSME-IMMUN study group. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine*. 2006 Jun 12;24(24):5256-63.
- Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum*. 1977 Jan-Feb;20(1):7-17.
- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 1989 Aug;321(9):886-96.
- Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med*. 2003 Jun;348(24):2472-4.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med*. 1996;100(5):502-8.
- Hengge UR, Tannappel A, Tyring SK, et al. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis*. 2003 Aug;3(8):489-500.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1;43(9):1089-134.
- Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(2):261-74.
- Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug;63(3):346-53.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1990;323(21):1438-44.
- Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol*. 1998 May;245(5):262-72.
- Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al.; Ad Hoc International Lyme Disease Group. A critical appraisal of „chronic Lyme disease“. *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1422-30.
- Nelson C, Elmendorf S, Mead P. Neoplasms misdiagnosed as „chronic Lyme disease“. *JAMA Intern Med*. 2015 Jan;175(1):132-3.
- Lightfoot RW Jr, Luft BJ, Rahn DW, et al. Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Sep 15;119(6):503-9.
- Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1997 Dec;127(12):1109-23.
- Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 15;127(12):1106-8.
- Lakos A. CSF findings in Lyme meningitis. *J Infect*. 1992 Sep;25(2):155-61.
- Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al. Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med*. 1987;316(14):853-6.
- Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol*. 1994 Mar;32(3):589-95.
- Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh TC, et al. Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med*. 1997;337(1):27-30.
- Đaković Rode O. Humana granulocitna anaplazmoza u Republici Hrvatskoj i nove spoznaje o anaplazmama i erlichijama. *Infektološki Glas*. 2015;35(1):5-15.
- Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis*. 2001 Mar 15;32(6):897-928.
- Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):554-60.
- Hamburg BJ, Storch GA, Micek ST, Kollef MH. The importance of early treatment with doxycycline in human ehrlichiosis. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Mar;87(2):53-60.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia – Missouri, 2000–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Jul 17;58(27):744-8.
- Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Jul;64(4):251-69.
- Dobler G, Wölfel R. Typhus and other rickettsioses: emerging infections in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 May;106(20):348-54.
- Punda-Polić V, Luksić B, Capkun V. Epidemiological features of Mediterranean spotted fever, murine typhus, and Q fever in Split-Dalmatia County (Croatia), 1982–2002. *Epidemiol Infect*. 2008 Jul;136(7):972-9.
- Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA*. 2016 Apr;315(16):1767-77.
- Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause PJ. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun;29(2):357-70.
- Kletsova EA, Spitzer ED, Fries BC, Marcos LA. Babesiosis in Long Island: review of 62 cases focusing on treatment with azithromycin and atovaquone. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Apr 11;16(1):26.