

INFEKCIJE KOJE SE PRENOSE UBODOM KRPELJA

TICK-BORNE INFECTIONS

Uroš Karić^{1,2}

Anita Petković Karić²

Boris Jegorović^{1,2}

Miloš Šabanović²

Stefan Petković²

Nataša Katanić^{2,3}

Jasmina Poluga^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Ass. dr sci. Uroš Karić

Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije, Bulevar oslobođenja 16, Beograd, Srbija

uroskaric@gmail.com

Sažetak

Krpelji su zglavkari iz klase *Arachnida* srodni paucima i grinjama. Mogu se naći u najrazličitijim kopnenim ekosistemima i obilgatni su hematofagni ektoparaziti svih kičmenjaka izuzev riba. Ne mogu se razmnožavati na velikim nadmorskim visinama i geografskim širinama, a tokom zime su neaktivni. Često žive u simbiozi sa bakterijama kao što *Francisella spp.* i *Coxiella spp.* Krpelji prolaze kroz četiri faze razvoja, a nimfe i odrasle jedinke su najznačajnije u kontekstu vektora za humane patogene. U Srbiji je do sada detektovano nekoliko vrsta krpelja i to: *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis concinna*, *Hyalomma marginatum*, a najveći medicinski značaj ima obični krpelj (*I. ricinus*) i može preneti lajmsku bolest, anaplazmozu, povratnu groznicu, babeziozu, krpeljski encefalitis i orbivirusu. Najčešća vektorska bolest na severnoj hemisferi je lajmska bolest koja pogađa više stotina hiljada osoba godišnje. Druge značajne bolesti za koje su vektori krpelji su tularemija, TIBOLA (*Tick-borne Lymphadenopathy*), mediteranski pegavac i mediteranskom pegavcu slične bolesti,

Kongo-krimsko groznica i *Neoehrlichia mikurensis* infekcija. U najvećem riziku od komplikacija su hipoili asplenični, ali i imunosuprimirani pacijenti. Važno je održavati visok stepen sumnje na „krpeljske“ bolesti kod svih pacijenata koji se prezentuju ospom, hepatosplenomegalijom, neurološkim ispadima, glavoboljom i/ili sniženim brojem ćelija periferne krvi.

Ključne reči: krpelji, infekcije koje prenose krpelji, arbovirusne infekcije, lajmska bolest, babezioza

Uvod

Biologija krpelja

Krpelji su zglavkari srodni paucima i grinjama (svi pripadaju klasi *Arachnida*)¹. Ove životinje iz reda *Ixodida* su evolutivno veoma uspešne i naseljavaju sve kontinente². Mogu se naći u najrazličitijim kopnenim ekosistemima i predstavljaju obilgatno hematofagne ektoparazite³. Parazitiraju na praktično svim kičmenjacima sa izuzetkom riba⁴. Njihova jaja se ne razvijaju na ekstremno niskim temperaturama, te retko žive na velikim nadmorskim visinama i geografskim širinama, a tokom zime su neaktivni⁵.

Životni ciklus krpelja prolazi kroz 4 faze: jaje, larva, nimfa i odrasla jedinka. Larve i nimfe se moraju hraniti na domaćinu kako bi mogle nastaviti razvoj ka sledećem stadijumu. U slučaju odrasle jedinke, „krvni obrok“ omogućava energiju za polaganje jaja, a samo parenje se odigrava na organizmu na kome krpelji različitog pola simultano parazitiraju. Larve su najmanjeg promera i retko parazitiraju na čoveku mada je i to moguće⁶. Takođe, kako nisu mogle doći u kontakt sa domaćinom tokom prethodnih faza razvoja, a najveći broj bolesti koje krpelji prenose nije transmisibilan transovarijalno, larve nisu od velikog značaja za humanu medicinu⁷. Međutim, ovo stanovište je tema reevaluacije poslednjih godina⁸. Nimfe su manje od odraslih jedinki, te se često ne primećuju na koži. Kako mogu biti zaražene brojnim patogenima, čest su vektor za bolesti koje mogu ugroziti ljude. Suprotno uvreženom mišljenju, najveći broj krpelja koji su od značaja za humanu medicinu aktivno ne „lovi“ domaćina, a svakako ne „skače“ na njega. Krpelji se zakače zadnjim nogama za vegetaciju i čekaju da dovoljno blizu prođe kičmenjak (egleški termin za ovo ponašanje je „questing“), pa se prednjim nogama zakače za njega.

Krpelji su prilagođeni hranjenju krvlju, a materije koje su deficitarne u krvi nadoknađuju kompleksnim i specifičnim metaboličkim procesima³. Međutim, kako to nije dovoljno da se snabdeju svim potrebnim materijama, često imaju endosimbiotske bakterije kao što *Francisella spp.* i *Coxiella spp.*³. Sam čin hranjenja je olakšan čvrstim vezivanjem za domaćina pomoću specifičnog usnog aparata, kao i ubrizgavanjem koktela od više hiljada proteina koji igra ulogu antikoagulant, antiinflamatorne supstance, analgetika i antihistaminika. Tokom višednevnog hranjenja, telo krpelja može povećati volumen i više stotina puta, što nekada omogućava ubrzana deoba ćelija.

Najstariji fosilni ostaci krpelja datiraju još iz doba krede (od pre oko 105 miliona godina). Ovo samo ilustruje neverovatnu prilagodljivost ovih životinja uzevši u obzir da su prvi hominidi hodali Zemljom pre oko 2 miliona godina. Međutim, laici se često pitaju šta je svrha postojanja krpelja uzevši u obzir da su prenosioci bolesti i paraziti. Ima nekoliko odgovora na ovo pitanje, a prvi je svakako da svrha nije nešto što je od velikog značaja u evolucionoj biologiji. Drugo, krpelji predstavljaju jedan deo biomase, te i izvor hrane za niz organizama - od bakterija do sisara. Treće, iako izvesno nepopularno stanovište, jeste da bolesti koje prenose krpelji pomažu u kontroli populacije životinja na kojima krpelji parazitiraju.

Ekologija krpelja u Srbiji

U Srbiji je do sada detektovano nekoliko vrsta krpelja i to: *I. ricinus*, *I. hexagonus*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*, *R. sanguineus*, *H. punctata*, *H. concinna*, *H. marginatum*. Najveći medicinski značaj, iz razloga koji će postati jasni nakon diskusije u daljem tekstu, ima obični krpelj (*I. ricinus*) koji je najvažniji vektor lajmske bolesti u Evropi. Ovaj krpelj prenosi i anaplazmozu, povratnu groznicu, babeziozu i krpeljski encefalitis (*Tick-Borne Encephalitis*, TBE) i orbivirozu. Medicinski značajni su i *I. hexagonus* (lajmska bolest), *D. reticularis* (TIBOLA, tularemija), *H. marginatum* (Kongo-krimsko groznica), *H. concinna* (infekcija *N. mikurensis*), *R. sanguineus* (mediteranski pegavac).

Lajmska bolest

Uzročnik, vektor, ekologija, epidemiologija i istorijat

Najčešća vektorska bolest na severnoj hemisferi je lajmska bolest. Ovu kompleksnu bolest izaziva spiroheta *Borrelia burgdorferi*, a u Srbiji je prenosi *I. ricinus* i, hipotetički, *I. hexagonus*. Uzročnik i bolest su prvi put dovedeni u vezu zahvaljujući naporima američkog mikrobiologa Vilhelma Burgdorfera. Burgdorfer je bio jedan od naučnika koji su proučavali epidemiju bolesti koja je podsećala na juvenilni artritis, a koja je 1982. godine pogodila decu u gradu Lajm u saveznoj državi Konektikat u SAD. Inače, različite manifestacije lajmske bolesti su opisane u Evropi još krajem XIX i početkom XX veka, ali nisu povezane u jedan patološki entitet

iako je istraživačima bilo jasno da se radi o bolesti koja je u kauzalnom odnosu sa ubodom krpelja⁹.

U Evropi je u dvodecenijskom intervalu prijavljeno nešto više od 360.000 slučajeva lajmske bolesti. Kako bolest nije podložna obaveznom prijavljivanju u svim zemljama Evrope, a i deo inficiranih pacijenata nije prepoznat kao obolelo od lajmske bolesti, pretpostavlja se da je stvarna incidenca bolesti značajno veća. Situacija u Severnoj Americi je još ozbiljnija i neki autori procenjuju da 300.000 građana SAD godišnje oboli od lajmske bolesti.

Studije u SAD su pokazale da je potrebno da se zaraženi krpelj kontinuirano hrani na čoveku najmanje 36 h da bi postojala šansa da se unese inokulum *B. burgdorferi* dovoljan da izazove lajmsku bolest¹⁰. Situacija je slična i u Evropi mada se pretpostavlja da je „prozor“ u kome se patogen može preneti, kraći¹¹. Ergo, najrizičniji su ubodi *I. ricinus* koji je parazitirao na čoveku duže od 36 h ili nepoznato dugo, a imponuje kao da se hranio duže vreme na osnovu volumena tela krpelja. Boravak u području koje je endemsko za lajmsku bolest tokom odgovarajućeg godišnjeg doba, na odgovarajućoj nadmorskoj visini i u odgovarajućem ekosistemu je *conditio sine qua non* za obolevanje od lajmske bolesti.

Klinička slika

Bolest ima brojne manifestacije, ali su one gupisane u tri faze iz didaktičkih, patofizioloških i dijagnostičkih razloga: lokalizovana lajmska bolest, diseminovana lajmska bolest i kasna lajmska bolest¹². Lokalizovana i diseminovana bolest se nekada zajednički nazivaju ranom lajmskom bolešću. Takođe, neretko se viđa preklapanje, tj. koegzistencija patoloških entiteta iz različitih faza bolesti.

Lokalizovana bolest praktično predstavlja kožnu infekciju koja se širi sa mesta uboda krpelja i naziva se *erythema migrans*¹². Najčešće se javlja 3-30 dana nakon uboda zaraženog krpelja i manifestuje se približno kružnom eritematoznom makulom koja se postepeno širi¹². Promena je bezbolna, a nekada može biti pruriginозна i često se javlja rezolucija u centru odakle potiče opis iz anglo-saksonske literature - *target* (prim. aut. *target* se prevodi kao meta) lezija. *Erythema migrans* može imati imponantne dimenzije i nekada ima hemoragičnu komponentu, a najčešće će se spontano povući unutar mesec dana ako se ne primeni adekvatna antibiotska terapija. Nakon primene adekvatne antibiotske terapije, promena se brže povlači¹².

Diseminovana lajmska bolest ima brojne manifestacije koje oslikavaju sistemsku diseminaciju patogena. Neke od najznačajnijih su: diseminovane lezije nalik na *erythema migrans*, limfocitom, urtikarija, konjunktivitis, uveitis, migraatorne artralgije i mialgije, meningitis, encefalitis, bolni radikulitis, kranijalni neuritis, *mononeuritis multiplex*, karditis sa atrioventrikularnim blokom ili bez njega, hepatitis, splenomegalija, limfadenopatija, itd. Diseminovana faza počinje nedeljama do mesecima nakon uboda zaraženog krpelja i ne mora joj prethoditi *erythema migrans*¹². Dva entiteta koja

su od posebnog značaja, a mogu se javiti u ovoj fazi bolesti su lajm karditis i rana neuroboreliozia.

Lajm karditis predstavlja pankarditis u sklopu lajmske bolesti i najčešće se manifestuje varijabilnim stepenima atrioventrikularnog bloka (zahvatanje sprovodnog sistema srca), mada se mogu javiti i simptomatski perikarditis i/ili miokarditis. Lajm karditis je u retkim prilikama vremenski (kauzalnost je upitna) povezan sa smrtnim ishodom, te je u tom kontekstu jedna od najozbiljnijih manifestacija lajmske bolesti.

Neuroboreliozia je naziv za neuropatološke entitete izazvane infekcijom *B. burgdorferi*. U ranoj fazi mogu se javiti meningitis, *mononeuritis multiplex*, kranijalni neuritis i bolni radikulitis, a najčešće se javlja tzv. Banvortov sindrom (trijas kranijalnog neuritisa, bolnog radikulitisa i meningitisa)¹². Relativno često se viđa i bilateralna paraliza VII kranijalnog živca po perifernom tipu¹². Lajmska bolest je relativno česta, a Belova paraliza relativno retka kod dece, te periferna paraliza VII kranijalnog živca kod dece mora u kliničaru pobuditi sumnju na lajmsku bolest.

Kasna lajmska bolest se dijagnostikuje mesecima ili godinama nakon uboda krpelja. Dominiraju kožne, reumatološke i neurološke forme bolesti. Praktično patognomonična kožna manifestacija lajmske bolesti je tzv. *acrodermatitis chronica atrophicans*. Radi se o posledici hronične infekcije kože gde se mogu videti atrofija, modra diskoloracija ekstenzornih površina distalnih ekstremiteta i testasti otoci na nadlancima i dorzumima stopala¹³. Mogu se javiti i promene koje su slične morfei (ponekad prethodi inflamacija bez skleroze) zbog kojih se još uvek vodi diskusija na temu *B. burgdorferi* kao uzročnika nekih formi morfee¹³. Relativno je čest i mono- ili oligoartritis sa afekcijom perifernog skeleta¹². Konačno, infekcije nekim evropskim *B. burgdorferi* (isključujući *B. burgdorferi sensu stricto*) mogu, kod malog broja pacijenata, dovesti do hroničnog progresivnog encefalomijelitisa koji se manifestuje progresivnom paraparezom/paraplegijom i kognitivnom deterioracijom. Povremeno se viđa i hronični aksonski poliradikuloneuritis.

Dijagnoza

Dijagnoza lajmske bolesti se postavlja na različite načine zavisno od faze bolesti. Rana lokalizovana lajmska bolest je klinička dijagnoza. Serologija je nedovoljno senzitivna u ovoj fazi bolesti, te se serološko testiranje ne preporučuje. Sama bakterija se nekada može kultivisati iz uzorka patološki izmenjene kože ili se, pak, DNK *B. burgdorferi* može dokazati u biopsiranom tkivu, ali su obe metode nedovoljno senzitivne, a zametne i relativno skupe¹².

Rana diseminovana lajmska bolest i kasna lajmska bolest se uglavnom dijagnostikuju (u odgovarajućem kliničkom i epidemiološkom kontekstu) sekvencijalnom primenom dva testa različitih karakteristika (*two tier testing*). Prvi test je praktično skrining test koji je koncipiran tako da ima veoma visoku senzitivnost, tj. minimalizuje šansu za lažno

negativan rezultat. U ovom kontekstu se najčešće koristi ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)¹². Prisustvo IgM antitela je relevantno samo unutar prvih mesec dana od uboda krpelja¹⁴. Razlog je intrinzički niska specifičnost ovih antitela koja vodi velikom broju lažno pozitivnih rezultata, te se IgM razmatraju kao dokaz lajmske bolesti samo ako je još uvek rano da bi bila sintetisana IgG antitela, ili je pacijent ranije bio inficiran *B. burgdorferi*, a sada se sumnja na skorašnju reinfekciju^{14, 15}. U svakom drugom kontekstu, titar IgM antitela se ne smatra dijagnostički značajnim. Drugi stepen testiranja je primena tzv. potvrdnog testa što je u Srbiji Western blot test kojim se detektuju antitela na različite antigene *B. burgdorferi*. Test je visoko specifičan i ima za ideju da odbaci sve pacijente sa lažno pozitivnim skrining testom^{12, 14, 15}.

Reverse blotting, tj. primena Western blot testa, pre ili simultano sa ELISA testom nije ispitivana metodologija i ne savetuje se u praksi¹⁶. Testiranje krpelja na *B. burgdorferi* infekciju je nestandardizovana metoda koja nema mesta u procesu donošenja diferencijalno-dijagnostičkih i terapijskih odluka. Još jedan razlog za ovaj stav je činjenica da krpelj može biti nezaražen, ali da je pacijenta istovremeno ubola nimfa koja je zaražena, a koju pacijent nije primetio, te samim tim ista nije ni poslata na analizu. S druge strane, prisustvo *B. burgdorferi* u krpelju nije garancija da je pacijent zaražen (npr. kada je krpelj kratko parazitirao na pacijentu)¹⁷. Imidžing je krajnje nespecifičan za lajmsku bolest, te nije od mnogo koristi osim kao dokaz prisustva miokarditisa.

Terapija

Lajmska bolest se uvek leči antibioticima zbog potencijala da se prezentuje kao oligosimptomatska hronična infekcija, a da ipak proizvede ozbiljna i trajnija oštećenja vitalnih organa. Za lečenje lokalizovane bolesti primenjuju se peroralni doksiciklin, cefuroksim, amoksicilin ili azitromicin. Najviše je ispitivan doksiciklin i sada je jasno da se lek daje u dozi od 2 puta po 100 mg *per os* 10 dana. Ranije su savetovane i kure od po 14 do 21 dan, ali su studije pokazale da je to nepotrebno. Mogu se davati i standardne doze cefuroksima ili amoksicilina 14 dana ili azitromicin 7 dana kao alternativni terapijski izbor¹⁵.

Terapija je uglavnom efikasna, mada postoje neke indicije (iz ogleđa na životinjama) da je *B. burgdorferi* sklona perzistiranju nakon izlaganja efikasnim antibioticima. Ovo bi moglo značiti da postoji rizik od relapsa nakon uspešne terapije, ali tako nešto do sada nikada nije decidno dokazano *in vivo*. U najmanju ruku, nije dokazana nikakva pozitivna korelacija između primena višestrukih kura antibiotika i iščezavanja perzistentnih simptoma kod pacijenata sa dokazanom lajmskom bolešću, a svakako nije dokazna razlika u relevantnim ishodom lečenja poput kvaliteta života i/ili smrtnosti¹⁵. S druge strane, na žalost, jasno su dokumentovani i publikovani prikazi slučajeva kod kojih je neadekvatna primena antibiotika za „hroničnu lajmsku bolest” dovela do

teških neželjenih reakcija među kojima su neke bile smrtonosne^{18, 19}. Konačno, nema nikakve svrhe ponavljati serologiju na *B. Burgdorferi* za potvrdu izlječenja (*test of cure*) jer antitela perzistiraju godinama nakon primene terapije, a bez obzira na modalitet lečenja i realnu uspešnost istog¹⁵.

Neki pacijenti imaju perzistentne simptome nakon terapije i ovaj patološki entitet se naziva *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome* (PTLDS)^{12, 15, 20}. Iako je primamljiva zamisao da je ovo dokaz neuspeha antibiotske terapije, perzistiranje sekvenci nukleinskih kiselina specifičnih za *B. burgdorferi* nikada nije dokazano u ljudskim tkivima nakon terapije. Kao što je gore već komentarisano, retreatman antibioticima, nije konzistentno dovodio do poboljšanja^{12, 15, 20}. Za sada nije razjašnjena patofiziologija ovog sindroma, niti su pronađene efikasne terapijske mere u ovom kontekstu.

Prevenција

Moguće je primeniti jednokratnu postekspozicionu profilaksu u vidu 200 mg peroralnog doksiciklina¹⁵. Međutim, najbolja profilaksa je primena repelenata i nošenje zaštitne odeće kada se boravi u području endemskom za lajmsku bolest^{21, 22}. Za odstranjivanje krpelja nije potrebna nikakva posebna obuka ili veština, te vodeći autoriteti savetuju da krpelja odstrani bilo ko, pa i sam pacijent, a sa idejom da se minimalizuje vreme hranjenja krpelja na pacijentu^{15, 17}. Zaostajanje delova usnog aparata krpelja u tkivu pacijenta nije nikakav rizik za lajmsku bolest¹⁵. Konačno, ne treba aplicirati iritanse (benzin, alkohol, itd) na krpelja kako bi se on lakše uklonio¹⁵. Ovo može biti i kontraproduktivno jer može naneti povredu pacijentu, a može i dovesti do ranije regurgitacije sadržaja digestivnog trakta krpelja, te povećati rizik od zaražavanja.

Ostale bolesti koje izazivaju krpelji

Krpeljski encefalitis (*Tick-borne encephalitis*, TBE) je bolest koju izazva *tick-borne encephalitis virus* iz grupe *Flaviviridae*²³. Najčešće se prenosi ubodom *I. ricinus* mada se može dobiti i konzumiranjem kontaminiranog mleka²³. Bolest je neretko bifaznog toka kada se incijalno prezentuje kao nespecifična febrilnost, da bi nakon tranzitornog poboljšanja došlo do pojave encefalitisa²³. Ređe se javljaju meningitis, mijelitis i poliradikuloneuritis^{23, 24}. Encefalitis se može prezentovati kao rombencefalitis, a neretko se javlja i pareza/plegija kranijalnih živaca, pa ovaj patološki entitet figurira u raznim diferencijalno-dijagnostičkim razmatranjima^{23, 24}. Dijagnoza se najčešće postavlja serološki od druge nedelje bolesti²³. U nekim državama (poput Austrije) dostupna je vakcina. Specifična antimikrobna terapija ne postoji, a smrtnost je 1-2%²³.

Kongo-krimska groznica je hemoragijska groznica izazvana CCHF (*Creaman Congo Haemorrhagic Fever*) virusom iz reda *Bunyavirales*²⁵. Bolest se najčešće dobija ubodom krpelja iz roda *Hyalomma*, ali se može dobiti i kontaktom sa krvlju, sekretima i aerosolima životinja i ljudi zaraženih ovim

virusom²⁵. Najveći broj pacijenata zaraženih CCHFV ima subkliničku bolest. Među simptomatskim pacijentima najveći broj ima nespecifičnu febrilnost koja je često praćena mijalgijama i artralgijama, kao i glavoboljom i povraćanjem. Kod retkih pacijenata razvija se hemoragijska groznica koja počinje eritemom lica i guše, a zatim se javljaju naznake hemoragijskog sindroma (petehije, ehkimoze, konjunktivalne hemoragije, hematemeza, epistaksa, hematurija i/ili hemoptizije). Mortalitet od ove forme bolesti je veliki - oko 30%²⁵. Dijagnoza se najčešće postavlja serološki u drugoj nedelji bolesti, mada se može postaviti i izolacijom virusne RNK iz krvi u ranoj bolesti, a primenom molekularnih tehnika poput PCR²⁵. Kausalna terapija i vakcina protiv ove bolesti ne postoje²⁵.

Bhanja virus (BHAV) je izolovan davne 1974. iz *H. punctatana* na ostrvu Brač. Iste godine je dokazana i humana infekcija tim virusom. Tokom 1970-ih je seroepidemiološkim ispitivanjima utvrđeno da 31,5% stanovnika Brača ima antitela na BHAV. Najčešće se manifestuje kao meningoencefalitis ili spastična parapareza. Dijagnostika nije lako dostupna i uglavnom se bazira na serologiji. Kausalna terapija ne postoji²⁶.

Infekcije evropskim orbivirusima iz Kemerovo grupe su veoma retke bolesti koje prenose *I. ricinus* krpelji²⁷. Do sada nisu detektovane u Srbiji, ali jesu u zemljama Centralne i Zapadne Evrope, te je, kako vektor i rezervoari virusa postoje u Srbiji, veoma moguće da ova bolest postoji i u Srbiji, ali je neprepoznata. Bolest je najčešće po tipu nespecifične febrilnosti, ali se može javiti i neuroinfekcija²⁷. Prognoza je odlična i većina pacijenata nema sekvele²⁷. Dijagnostika je skućena i zahteva slanje uzoraka krvi za serologiju ili uzoraka CST ili krvi na PCR dijagnostiku u visoko specijalizovanu laboratoriju kakva momentalno ne postoji u našoj zemlji²⁷. Terapija i vakcina ne postoje, a srećom nisu ni potrebne pošto su smrtni slučajevi praktično nezabeleženi²⁷.

Mediterranski pegavac je jedna od najopasnijih riketioza i javlja se, kao što se može zaključiti po imenu, u mediteranskom litoralu²⁸. Uzročnik ove bolesti je *R. conori*, a slične infekcije (obično se ne smatraju za mediteranski pegavac *per se*, već se opisuju kao mediteranskom pegavcu slične bolesti) u našoj zemlji bi ga mogle izazvati *R. massiliaei* i *R. monacensis*. Ove infekcije su obično benignijeg toka u odnosu na pravi mediteranski pegavac²⁸. Mediteranski pegavac i njemu slične bolesti se prenose ubodom *R. sanguineus* (*R. monacensis* prenosi *I. ricinus*) i na mestu uboda krpelja se često viđa tipična krućna eshara po kojoj je bolest u kolonijalnoj francuskoj dobila ime „*fièvre boutonneuse*“²⁸. Bolest se manifestuje i petehijalnom ospom, febrilnošću, glavoboljom, mijalgijama, hepatosplenomegalijom i/ili gastrointestinalnom simptomatologijom²⁸. Nekropsije su dokazale da najteže kliničke slike nastaju kao posledica vaskulitisa, te su viđene diseminovane lezije moždanica, mozga, bubrega, gastrointestinalnog trakta, pluća, jetre, srca, slezine, pankreasa i/ili kože što korelira sa infekcijom bilo kog od navedenih organ-skih sistema^{28, 29}. Smrtnost je približno 1-6%. Dijagnostikuje

se primenom molekularne dijagnostike ili serologije. Leči se primenom doksiciklina, a vakcina ne postoji²⁸.

Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) je bolest koja se dobija ubodom krpelja iz roda *Dermacentor*, a uzročnici su *Rickettsia slovaca* i *Rickettsia raoulti*²⁸. Bolest se manifestuje esharom na mestu uboda krpelja i lokoregionalnom limfadenopatijom, a daleko načešće je zahvaćena regija glave (odatlje i alternativni naziv *Scalp Eshar and Neck Lymphadenopathy After Tick*, SENLAT)^{28, 30}. Polovina pacijenata je febrilno, a osip je veoma redak što je načelno atipično za riketioze. Prognoza je odlična čak iako se bolest ne leči antibioticima. Dijagnostikuje se i leči isto kao i mediteranski pegavac. Vakcina ne postoji, a nije ni potrebna iz logičnih razloga²⁸.

Anaplazmoza je bolest koju u našoj zemlji izaziva *Anaplasma phagocytophilum*, a prenose je *I. ricinus* krpelji^{31, 32}. Patogen inficira leukocite, pa se bolest često naziva humana granulocitna anaplazmoza (*Human Granulocytic Anaplasmosis*, HGA)³². Najčešće se manifestuje kao nespecifična febrilnost. Febrilnost mogu pratiti i razne druge nespecifične manifestacije poput glavobolje, malaksalosti, mijalgija, artralgijs, mučnine, povraćanja, proliva i kašlja. Neki pacijenti mogu imati meningizam, pa čak i konfuznost, a 10% ima osip. Često se viđa leukopenija, trombocitopenija i elevacija aktivnosti serumskih transaminaza³². Prema iskustvima nekih autora 7% pacijenata zahteva lečenje u jedinici intenzivne nege. Kod ovih pacijenata (sa potrebom za intenzivističkim lečenjem) se mogu javiti DIK, septični šok, bubrežna slabost, pneumonija i respiratorna insuficijencija^{33, 34}. Bolest se dijagnostikuje direktnom mikroskopijom sveže krvi, molekularnom dijagnostikom na uzorku krvi, kao i serološki³². Leči se doksiciklinom, a vakcina ne postoji³².

Neoehrlichia mikurensis je patogen koji najverovatnije prenose *Haemaphysalis concinna* krpelji. Zabeležen je mali broj slučajeva humane bolesti u Evropi i Kini. Parazitira u endotelnim ćelijama³⁵. Značajan deo pacijenata sa simptomatskom bolešću je imunosuprimiran. Simptomi/znaci koje su zabeležili istraživači su febrilnost, mijalgije i artralgijs. Neki su imali neuroinfekciju, septični šok i gastrointestinalne tegobe, ali je terapija doksiciklinom bila efikasna. Infekcija je najčešće dijagnostikovana PCR tehnikom³².

Borrelia miyamotoi je bakterija koja pripada izazivačima povratne groznice i prenose je krpelji iz roda *Ixodes*. Pacijenti najčešće imaju nespecifičnu kliničku sliku i mogu se uočiti febrilnost, mijalgije, glavobolja, artralgijs i zamor. Povremeno se viđaju promene slične *erythema migrans*, ali nije isključeno da one predstavljaju koinfekciju sa *B. burgdorferi*³⁶. Kod imunokompromitovanih (retko kod imunokompetentnih) može se javiti subakutna neuroinfekcija³⁷. Bolest sporadično ima rekurentan tok, ali nije zabeleženo više od 3 paroksizma febrilnosti. Bolest je najčešće benignijeg toka nego klasična krpeljska povratna groznica (tzv. *febris recurrens*)³⁶. Nekada se dijagnoza može postaviti mikroskopijom, ali se najčešće koristi PCR. Serologija je još uvek nepouzdana - često

je lažno pozitivna kod infekcija drugim borelijama. Leči se identično kao lajmska bolest. Vakcina nije dostupna³⁶.

Tularemija (zečja groznica) je ozbiljna infekcija izazvana Gram-negativnom bakterijom koja se zove *Francisella tularensis*. Dobija se kontaktom sa glodarima ili posredno, kontaktom sa površinama kontaminiranim izlučevinama zaraženih glodara³⁷. Međutim, manji broj pacijenata se zarazi ubodom *D. reticularis* krpelja, a vektori mogu biti i neki komarci (naročito u Skandinaviji) i muve koje ujedaju^{38, 39}. Sama bolest ima više formi i to: ulceroglandularna, okuloglandularna, faringealna, pneumonična i tifoidna forma. Najčešća je ulceroglandularna forma koja se manifestuje ulceracijom na mestu inokulacije, regionalnim bolnim limfadenitisom i simptomima sistemske infekcije. Faringealna i okuloglandularna forma su slične ulceroglandularnoj, samo su primarne promene na konjunktivi i u ždredu³⁸. Pneumonična forma najčešće nastaje aerosolizacijom leševa zaraženih životinja ili živih zaraženih krpelja pri košenju trave. Najčešće se prezentuje kao bakterijska pneumonija, neretko sa izlivom i hilarnom limfadenopatijom³⁸. Tifoidna forma može nastati daljom evolucijom bilo koje od prethodno navedenih formi bolesti i praktično predstavlja sistemsku infekciju sa najrazličitijim simptomima³⁸. Polovinu svih formi tularemije prati ospa, a i druge kožne manifestacije se viđaju relativno često^{38, 40}. Smrtnost u antibiotskoj eri je oko 4%. Dijagnoza se postavlja serološki ili ređe, PCR tehnikom ili bakterijskom kulturom. Zavisno od težine bolesti, primenjuju se antibiotski režimi koji sadrže aminoglikozide, hloramfenikol, tetracikline ili ciprofloksacin³⁸.

Babezioza je parazitoza koju u Srbiji hipotetički mogu izazvati *Babesia venatorum* i *Babesia divergens*⁴¹. U nekim zemljama Centralne Evrope zabeleženi su i prvi slučajevi autohtone *Babesia microti* infekcije (inače, samo je u Severnoj Americi endemska). Ove protozoe u Evropi prenose krpelji *I. ricinus*, a inkubacija može biti duga i do 6 meseci. Preduslov za simptomatsku bolest izazvanu prvim dvema opisanim protozoama je hipo- ili asplenizam (ovo ne važi za *B. microti*)⁴¹. Subkliničke infekcije su značajno češće nego kliničke manifestne i prepoznate infekcije. Simptomi su mahom inicijalno nespecifični - visoka febrilnost, drhtavica, glavobolja, mijalgije, bol u lumbalnoj kičmi i bol u trbuhu. Kako su *Babesia spp.* intraeritrocitni paraziti, osnovni patološki proces je liza eritrocita, te se u daljem toku bolesti viđaju anemija, ikterus i taman urin. Kod neležene bolesti se zatim javljaju i šok, plućni edem, kao i bubrežna slabost⁴¹. Dijagnostikuje se direktnom mikroskopijom uzroka krvi bojenog po Gimzi, kao i serološki ili primenom molekularne dijagnostike⁴¹. Terapija je veoma kompleksna i nekada podrazumeva transfuzije eritrocita, kao i redukciju imunosupresije kada je to moguće, a antimikrobna terapija je praktično obavezna (prevazilazi okvire ovog teksta, te neće biti dalje komentarisana). Vakcina ne postoji⁴¹.

Zaključak

Važno je održavati visok stepen sumnje na „krpelske“ bolesti kod svih pacijenata koji se prezentuju kožnom patologijom (posebno ako se vide pojedinačne lezije i eshare na mestu uboda), hepatosplenomegalijom, neurološkim ispadima, glavoboljom i sniženim brojem krvnih elemenata. U relativno većem riziku su pacijenti koji su hipo- ili asplenični, ali i imunosuprimirani pacijenti. Kako je lajmska bolest najčešća vektorska bolest na severnoj hemisferi, veoma je detaljno ispitana, te nema opravdanja lečiti je naučno neutemeljenim metodologijama.

Abstract

Ticks are arthropods from the class Arachnida, related to spiders and mites. They can be found in a wide range of terrestrial ecosystems and are obligate hematophagous ectoparasites of all vertebrates except fish. They cannot reproduce at high altitudes and latitudes, and they are inactive during the winter. Ticks often live in symbiosis with bacteria such as *Francisella* spp. and *Coxiella* spp. They go through four developmental stages, with nymphs and adults being the most significant in the context of vectors for human pathogens. In Serbia, several species of ticks have been detected, including *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis concinna*, and *Hyalomma marginatum*. The most medically significant species is the common tick (*I. ricinus*), which can transmit Lyme disease, anaplasmosis, relapsing fever, babesiosis, tick-borne encephalitis, and orbivirus infections. Lyme disease, the most common vector-borne illness in the Northern Hemisphere, affects hundreds of thousands of people annually. Other significant diseases transmitted by ticks include tularemia, TIBOLA (Tick-borne Lymphadenopathy), Mediterranean spotted fever and Mediterranean spotted fever-like illnesses, Crimean-Congo hemorrhagic fever, and Neorickettsia mikurensis infection. The highest risk of complications is seen in patients who are hypo- or asplenic, as well as immunosuppressed individuals. It is important to maintain a high index of suspicion for tick-borne diseases in all patients presenting with a rash, hepatosplenomegaly, neurological deficits, headache, and/or a reduced peripheral blood cell count.

Keywords: ticks, tick-borne diseases, arbovirus infections, Lyme disease, babesiosis

Literatura

1. Giribet G. Current views on chelicerate phylogeny-A tribute to Peter Weygoldt. *Zoologischer Anzeiger*. 2018;273:7-13.
2. How do ticks...tick? Smithsonian Institution. Accessed October 9, 2021. Available online: www.si.edu/stories/how-do-tickstick
3. Duron O, Gottlieb Y. Convergence of Nutritional Symbioses in Obligate Blood Feeders. *Trends Parasitol*. 2020 Oct;36(10):816-25.
4. Wilhelmsson P, Jaenson TGT, Olsen B, Waldenström J, Lindgren PE. Migratory birds as disseminators of ticks and the tick-borne pathogens *Borrelia* bacteria and tick-borne encephalitis (TBE) virus: a seasonal study at Ottenby Bird Observatory in South-eastern Sweden. *Parasit Vectors*. 2020 Dec 3;13(1):607.
5. CDC. Geographic distribution of ticks that bite humans | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published May 27, 2021. Accessed October 9, 2021. Available online: www.cdc.gov/ticks/geographic_distribution.html
6. CDC. Transmission of Lyme disease | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published January 29, 2020. Accessed October 10, 2021. Available online: www.cdc.gov/lyme/transmission/index.html
7. Breuner NE, Hojgaard A, Eisen L. Lack of Evidence for Transovarial Transmission of the Lyme Disease Spirochete *Borrelia mayonii* by Infected Female *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) Ticks. *J Med Entomol*. 2018 May 4;55(3):739-41.
8. Hauck D, Jordan D, Springer A, Schunack B, Pachnicke S, Fingerle V, et al. Transovarial transmission of *Borrelia* spp., *Rickettsia* spp. and *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes ricinus* under field conditions extrapolated from DNA detection in questing larvae. *Parasit Vectors*. 2020 Apr 7;13(1):176.
9. Scott JD. Presentation of Acrodermatitis Chronica Atrophicans Rashes on Lyme Disease Patients in Canada. *Healthcare (Basel)*. 2020 Jun 4;8(2):157.
10. Eisen L. Pathogen transmission in relation to duration of attachment by *Ixodes scapularis* ticks. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018 Mar;9(3):535-42.
11. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, Bennema SC, Ferreira JA, Fonville M, et al. A single dose of doxycycline after an *ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. *J Infect*. 2021 Jan;82(1):98-104.
12. Steere A. Lyme Disease (Lyme Borreliosis) Due to *Borrelia burgdorferi*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:2911-22.
13. Mahalingam M, Bhawan J, Eisen DB, Hu L. Lyme borreliosis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. McGraw and Hill; :2263-76.
14. Association of Public Health Laboratories. Suggested Reporting Language, Interpretation and Guidance Regarding Lyme Disease Serologic Test Results. Published online 2021. Accessed November 6, 2021. Available online: www.aplh.org/aboutAPHL/publications/Documents/ID-2021-Lyme-Disease-Serologic-Testing-Reporting.pdf

15. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Agüero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 23;72(1):e1-e48.
16. Bennouar S, Bachir Cherif A, Kessira A, Hamel H, Boudahdir A, Bouamra A, et al. Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Dec;80(8):611-8.
17. CDC. Tick removal | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published August 5, 2021. Accessed November 6, 2021. Available online: www.cdc.gov/lyme/removal/index.html
18. Goodlet KJ, Fairman KA. Adverse Events Associated With Antibiotics and Intravenous Therapies for Post-Lyme Disease Syndrome in a Commercially Insured Sample. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1568-74.
19. Strizova Z, Patek O, Vitova L, Horackova M, Bartunkova J. Internet-based self-diagnosis of Lyme disease caused death in a young woman with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct;86(5):650-1.
20. CDC. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published November 8, 2019. Accessed November 7, 2021. Available online: www.cdc.gov/lyme/postlds/index.html
21. CDC. Preventing tick bites on people | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published July 1, 2020. Accessed November 7, 2021. Available online: www.cdc.gov/ticks/avoid/on_people.html
22. Personal protective measures against tick bites. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed November 7, 2021. Available online: www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/prevention-and-control/protective-measures-ticks
23. Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barrett AD. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, Usutu Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier; 2020:2013-39.
24. Neill L, Checkley AM, Benjamin LA, Herdman MT, Carter DP, Pullan ST, et al. Rhombencephalitis and Myeloradiculitis Caused by a European Subtype of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Emerg Infect Dis*. 2019 Dec;25(12):2317-9.
25. Dolin R. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, Hantavirus Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome, and Bunyavirus Hemorrhagic Fevers. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:2169-76.
26. Vilibić-Cavlek T, Barbic L, Mrzljak A, Brnić D, Klobučar A, Ilić M, et al. Emerging and Neglected Viruses of Zoonotic Importance in Croatia. *Pathogens*. 2021 Jan 15;10(1):73.
27. Tyler KL. Orthoreoviruses and Orbiviruses. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:1976-9.
28. Blanton LS, Walker DH. Rickettsia rickettsii and Other Spotted Fever Group Rickettsiae (Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fevers). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:2349-57.
29. Sekeyová Z, Danchenko M, Filipčík P, Fournier PE. Rickettsial infections of the central nervous system. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Aug 29;13(8):e0007469.
30. Zaharia M, Popescu CP, Florescu SA, Ceausu E, Raoult D, Parola P, et al. Rickettsia massiliae infection and SENLAT syndrome in Romania. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016 Jul;7(5):759-62.
31. Kovačević Filipović MM, Beletić AD, Ilić Božović AV, Milanović Z, Tyrrell P, Buch J, et al. Molecular and Serological Prevalence of Anaplasma phagocytophilum, A. platys, Ehrlichia canis, E. chaffeensis, E. ewingii, Borrelia burgdorferi, Babesia canis, B. gibsoni and B. vogeli among Clinically Healthy Outdoor Dogs in Serbia. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*. 2018 Dec;14:117-22.
32. Dumler JS, Walker DH. Ehrlichia chaffeensis (Human Monocytotropic Ehrlichiosis), Anaplasma phagocytophilum (Human Granulocytotropic Anaplasmosis), and Other Anaplasmatidae. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:2382-9.
33. Nelder MP, Russell CB, Lindsay LR, Dibbernardo A, Brandon NC, Pritchard J, et al. Recent Emergence of Anaplasma phagocytophilum in Ontario, Canada: Early Serological and Entomological Indicators. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Dec;101(6):1249-58.
34. Matei IA, Estrada-Peña A, Cutler SJ, Vayssier-Taussat M, Varela-Castro L, Potkonjak A, et al. A review on the eco-epidemiology and clinical management of human granulocytic anaplasmosis and its agent in Europe. *Parasit Vectors*. 2019 Dec 21;12(1):599.
35. Wass L, Grankvist A, Bell-Sakyi L, Bergström M, Ulfhammar E, Lingblom C, et al. Cultivation of the causative agent of human neorickettsiosis from clinical isolates identifies vascular endothelium as a target of infection. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):413-25.
36. Cutler S, Vayssier-Taussat M, Estrada-Peña A, Potkonjak A, Mihalca AD, Zeller H. A new Borrelia on the block: Borrelia miyamotoi - a human health risk? *Euro Surveill*. 2019 May;24(18):1800170.
37. Henningsson AJ, Asgeirsson H, Hammas B, Karlsson E, Parke Å, Hoornstra D, et al. Two Cases of Borrelia miyamotoi Meningitis, Sweden, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2019 Oct;25(10):1965-8.
38. Auwaerter PG, Penn RL. Francisella tularensis (Tularemia). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:2759-73.
39. Abdellahoum Z, Maurin M, Bitam I. Tularemia as a Mosquito-Borne Disease. *Microorganisms*. 2020 Dec 23;9(1):26.
40. Polat M, Karapınar T, Sirmatel F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Oct;43(7):770-4.
41. Vannier E, Gelfand JA. Babesia Species. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:3400-9.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 14. 03. 2024.

Prihvaćeno: 27. 06. 2024.

Onlajn: 01. 09. 2024.