

# Bolesti prenosive krpeljima - prikaz bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u periodu 2008-2018 godine

---

**Perković, Ivona**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:544952>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA**

**Ivona Perković**

**BOLESTI PRENOSIVE KRPELJIMA – PRIKAZ BOLESNIKA LIJEČENIH U  
KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI KBC RIJEKA U PERIODU OD 2008. DO 2018.  
GODINE**

**Završni rad**

**Rijeka, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA**

**Ivona Perković**

**BOLESTI PRENOSIVE KRPELJIMA – PRIKAZ BOLESNIKA LIJEČENIH U  
KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI KBC RIJEKA U PERIODU OD 2008. DO 2018.  
GODINE**

**Završni rad**

**Rijeka, 2019.**

Mentor rada: doc.dr.sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr.med.

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablice, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda

## Sažetak

Ciljevi istraživanja: odrediti udio i dobnu raspodjelu muškaraca i žena koji su liječeni od Lajmske borelioze (LB-a) i krpeljnog meningoencefalitisa (KME-a) u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka, u razdoblju od 2009. do 2018. godine; utvrditi doba, period u godini; godine s najčešćom pojavnosti obiju bolesti; utvrditi najčešće i karakteristične simptome; utvrditi učestalost potvrđenih dijagnoza LB-a i KME-a serološkim analizama.

Ispitanici i postupci: ovim retrospektivnim istraživanjem obuhvaćena su 362 oboljela koji su u razdoblju od 2009. do 2018. godine liječeni u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka s dijagnozama Lajmske borelioze i krpeljnog meningoencefalitisa. Povijesti bolesti pacijenata odabranih prema dijagnozi su poslužili kao materijal, a podaci dobiveni iz materija su obrađeni u računalnom programu Microsoft Office Excel.

Rezultati: od ukupno 362 pacijenta koji su zaprimljeni u Kliniku za infektivne bolesti KBC Rijeka, 44 % pacijenata činili su muškarci, a 56 % pacijenata bile su žene. Oboljelih od Lajmske borelioze bilo je 311, a od KME-a 51. Kod većine bolesnika, bolest je dokazana serološkom analizom, dok su kod 10 % pacijenata nalazi serološke analize nepoznati. Rezultati su pokazali da je najviše oboljelih s područja Rijeke i šire riječke okolice, te znatan broj s područja Gorskog kotara.

Zaključak: broj osoba zaprimljenih u Kliniku za infektivne bolesti je 362, od kojih žene čine 56 %, a muškarci čine 44 %. Bolesti su serološki dokazane kod 90 %, a kod 1 % ljudi su primijećeni kronični simptomi. Najveći broj oboljelih je s područja grada Rijeke i riječke okolice.

Ključne riječi: Lajmska boreliozna, krpeljni meningoencefalitis, krpelj, Primorsko-goranska županija, *Borrelia burgdorferi*

## Summary

Research goals: defining percentage of men and women treated for Lyme Borreliosis and tick-borne meningoencephalitis (TBE) in the Clinic for infectious diseases, KBC Rijeka, in time period from year 2009. to - 2018.; defining time of the year with the highest rate of illness developmentinfection; defining most common and characteristical symptoms; defining frequency of confirmed diagnosis with serologic analysis.

Subjects and procedures: in this retrospective research, 362 were treated in time period from year 2008. to 2018. in the Clinic for infectious diseases, KBC Rijeka for either Lyme borreliosis or tick-borne encephalitis. Illness records of patients with fitting diagnosis have served as material. Data taken from the material was processed in Microsoft Office Excel computer programme.

Results: from 362 patients admitted to the Clinic for infectious diseases, KBC Rijeka, 44 % were male and 56 % were female. 311 of patients had Lyme boreliosis and 51 had TBE. In most patients the disease was proven by serological analysis while in 10 % of patients test results of serologic analysis remained unknown. The results showed that the majority of patients were from Rijeka and the wider Rijeka area, and a considerable number were residents of Gorski Kotar region.

Conclusions: number of patients admitted in the Clinic for infectious diseases with LB or TBE diagnosis was 362, of which 56 % is female, and 44 % is male. Illness was serologically confirmed in 90 % , while in 1 % of patients chronic symptoms were found. Most of the patients came from the city of Rijeka and its suburbs.

Key words: *Borrelia burgdorferi*, Lyme borreliosis, Primorsko-goranska County, tick, tick-borne encefalitis,

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod i pregled područja istraživanja.....             | 1  |
| 1.1 Etiologija .....                                     | 1  |
| 1.1.1 Etiologija Lajmske borelioze .....                 | 1  |
| 1.1.2 Etiologija krpeljnog meningoencefalitisa .....     | 2  |
| 1.2 Epidemiologija .....                                 | 3  |
| 1.2.1 Epidemiologija Lajmske borelioze .....             | 3  |
| 1.2.2 Epidemiologija krpeljnog meningoencefalitisa ..... | 3  |
| 1.2.3 Vektor .....                                       | 4  |
| 1.2.4 Put prijenosa .....                                | 6  |
| 1.3 Klinička slika .....                                 | 6  |
| 1.3.1 Klinička slika Lajmske borelioze .....             | 6  |
| 1.3.2 Klinička slika krpeljnog meningoencefalitisa ..... | 8  |
| 1.4 Dijagnostika .....                                   | 9  |
| 1.4.1 Dijagnostika Lajmske borelioze .....               | 9  |
| 1.4.2 Dijagnostika krpeljnog meningoencefalitisa .....   | 11 |
| 1.5 Liječenje .....                                      | 11 |
| 1.5.1 Liječenje Lajmske borelioze .....                  | 11 |
| 1.5.2 Liječenje krpeljnog meningoencefalitisa .....      | 12 |
| 1.6 Prevencija .....                                     | 12 |
| 1.6.1 Cijepljenje .....                                  | 13 |
| 2. Cilj istraživanja .....                               | 14 |
| 3. Materijali i metode .....                             | 15 |
| 3.1 Materijali .....                                     | 15 |
| 3.2 Metode .....   | 15 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 4. Rezultati .....  | 16 |
| 5. Diskusija .....  | 27 |
| 6. Zaključak.....   | 30 |
| 7. Literatura ..... | 31 |



## 1. Uvod i pregled područja istraživanja

Bolesti prenosive vektorima su od velikog javnozdravstvenog značaja u čitavome svijetu, predstavljaju važan dio humane i veterinarske medicine i same, kao takve, važan dio infektologije. U Republici Hrvatskoj, stoga i na području Primorsko-goranske županije, najučestalije bolesti prenosive vektorima su infekcije bakterijom *Borrelia burgdorferi* koja uzrokuje Lajmsku boreliozu, i infekcije virusom krpeljnog meningoencefalitisa koji uzrokuje istoimenu bolest. Vektor za obje navedene bolesti jest krpelj iz porodice *Ixodes*, a čovjek se zarazi njegovim ugrizom. Dijagnostika bolesti koje se prenose krpeljima ima svojih ograničenja, a posebice, prevencija koja zahtijeva prekid složenog prijenosnog lanca, koji uključuje domaćina (kralježnjake) i vektor (krpelje), čiji je međusobni odnos dinamičan, a okoliš u kojem se oni nalaze se stalno mijenja.

### 1.1 Etiologija

#### 1.1.1 Etiologija Lajmske borelioze

Lajmsku boreliozu (LB) uzrokuje Gram - negativne bakterije iz porodice spiroheta, roda *Borrelia*. U Europi najčešći uzročnici LB su *B. burgdorferi*, *B. afzelii* i *B. garinii*, dok na području Sjeverne Amerike LB uzrokuju *B. burgdorferi* i *B. mayonii* (1). Prenose ju krpelji, te je kao takva jedna od vrlo raširenih zoonoza.

*Borrelia burgdorferi* posjeduje brojne endoflagele, koje joj omogućuju kretanje. Stanica bakterije, koja se sastoji od 3 do 10 slobodnih zavojnica, je dužine 10 do 30  $\mu\text{m}$  i širine od 0,2 do 0,5  $\mu\text{m}$  (2). Kao i druge Borelije, zahvaljujući posjedovanju peptidoglikana te dvostrukoj staničnoj stijenci, *B. burgdorferi* se smatra Gram negativnom bakterijom, iako joj se struktura značajno razlikuje od ostalih Gram negativnih bakterija (3). Upravo je *Borrelia burgdorferi* prva spiroheta čiji je cjelokupni genom sekvencioniran. Veličina

genoma iznosi 1 521 419 pb, od čega 910 725 pb čini linearni kromosom, a ostatak od 610 694 pb se nalazi u 21 plazmidu (9 kružnih i 12 linearnih) (4).

B. burgdorferi je otkrivena 1975. godine u Sjedinjenim američkim državama, država Connecticut, u okrugu Lyme po kojem je dobila ime, gdje se pojavio neobično veliki broj dijagnoza mladenačkog reumatoidnog artritisa (1). Bakteriju je prvi opisao, 1981. godine, američki znanstvenik Willy Burgdorfer, dok je simptome bolesti prvi put opisao liječnik Alfred Buchwald 1883. u bolesnika s atrofičnim kožnim akrodermatitisom (5). Ova bakterija posjeduje organotropiju za kožu, srce, živčani sustav i zglobove, te je 1982. godine izolirana iz biopsije kože, cerebrospinalne tekućine (CSF) i uzoraka krvi pacijenata s LB-om u SAD-u (6) i Europi (7).

#### 1.1.2 Etiologija krpeljnog meningoencefalitisa

Krpeljni meningoencefalitis je bolest koja zahvaća srednji živčani sustav. Uzročnik, virus krpeljnog meningoencefalitisa je mali, kuglasti virus veličine 40-60 nm koji pripada porodici Flaviviridae, rod Flavivirus. Genom virusa je građen od jednolančane molekule RNK koja kodira tri strukturna proteina: protein nukleokapside (c), membranski protein (M) i glikoprotein ovojnice (E) te sedam nestrukturnih proteina (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5)

Glikoprotein E zaslužan je za vezivanje virusa na stanicu domaćina te fuziju ovojnice virusa sa staničnom membranom tijekom njegove replikacije. Glikoprotein E i NS1 protein potiču sintezu neutralizacijskih protutijela koja imaju zaštitnu ulogu u infekciji KME-om (8).

Bolest je prvi opisao austrijski liječnik Schneider 1931. godine, a 1937. je sovjetski znanstvenik Lev-Zilber, izolirao virus iz vektora krpelja *I. persulcatus*. Bolest je endemska za Srednju i Istočnu Europu, Rusiju i Daleki istok. Glavni rezervoar virusa

čine mali glodavci, dok su ljudi slučajni domaćini (9). Virus se dijeli na 3 podvrste, koji uzrokuju različite kliničke slike i simptome. Podvrste su: zapadnoeuropska podvrsta (ranije srednjoeuropski encefalitis), čiji je glavni krpeljni vektor *Ixodes ricinus*, sibirski podvrsta (ranije virus zapadnog Sibira), čiji je glavni vektor *Ixodes persulcatus* i dalekoistočna podvrsta (ranije ruski proljetno ljetni encefalitis), čiji je glavni vektor *Ixodes persulcatus* (10).

## 1.2 Epidemiologija

### 1.2.1 Epidemiologija Lajmske borelioze

Lajmska boreliozna je najčešća bolest u humanoj medicini u svijetu koju prenose krpelji. Procjenjuje se da godišnje od ove bolesti oboli 85 550 ljudi u cijelom svijetu. Najveći broj oboljelih je u Europi (65 500), zatim slijedi sjeverna Amerika s 16 500 oboljelih godišnje, te Azija s 3 500, Sjeverna Afrika s 10 ( radi se o približnoj brojci jer veliki broj ostane nedijagnosticirano, a zdravstvena skrb nije omogućena velikom broju ljudi). Prema procjeni stručnjaka incidencija LB-a u stvarnosti je 2-3 puta viša od prijavljene incidencije, zbog nedovoljnog prijavljivanja nadležnim epidemiološkim službama (11).

### 1.2.2 Epidemiologija krpelnog meningoencefalitisa

KME je endemska bolest na području Europe, Sibira, istoka Rusije, sjeverne Kine i Japana, točnije u 27 država. Endemske regije su se proširile tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, te je uočen porast u incidenciji infekcije u endemskim područjima. Godišnje se prijavi između 10 000 i 15 000 slučajeva zaraze virusom KME-a na području Europe i Azije, no kao i za LB stručnjaci procjenjuju da se radi o većem broju jer u mnogim zemljama prijava bolesti nije obavezna, prijavljuje se u samo 16 država (12).

### 1.2.3 Vektor

Krpelji (lat. *Ixoides*) su obligatni ektoparazitski višestanični organizmi, hrane se krvlju te su drugi po važnosti iza komaraca kao vektori zaraznih bolesti (13). Pripadaju koljenu *Arthropoda* (člankonožaca), najbrojnije i najrasprostranjenije skupine beskralježnjaka, potkoljenu *Chelicerata* (klijestara), razredu *Arachnida* (paučnjaka), te redu *Acarina* (grinja), gdje su najbrojnija vrsta (14). Postoji više od 896 vrsta krpelja (15), a u Hrvatskoj obitava svega 6 vrsta od kojih su najčešće *Ixodes ricinus* (Šumski ili obični krpelj), koji je također najrasprostranjenija vrsta u Europi. Krpelji se dijele u 3 porodice *Ixoidae* (tvrđi krpelj ili krpelj šikare) koja se sastoji od 702 vrste podijeljenih u 14 rodova, *Argasidae* (meki krpelj ili krpelj nastambe), koja se sastoji od 193 vrste i *Nuttalliellidae*, koja se sastoji od jedne vrste *Nuttalliella namaqua* (15), (16).

*Ixodes ricinus*, koji je ujedno najčešća vrsta krpelja u Hrvatskoj, ima 4 razvojne faze: jaje, larva, nimfa i adult, odnosno ima potpunu metamorfozu (holometabolni kukac). Između svake faze (izuzev faze jaja) krpelj mora jednom uzeti krvni obrok, te prije svakog polijeganja jaja (17). Životni ciklus, od jaja do adulta, obično traje do 3 godine, no ako su klimatski uvjeti povoljni i veliki broj prikladnih domaćina, ciklus može biti i kraći (17), (18). Geografska rasprostranjenost krpelja je povezana s abiotičkim čimbenicima kao što su vlaga, voda u tlu i temperatura zraka, te tip vegetacije, korištenje zemljišta na kojemu oni obitavaju i ljudska aktivnost, te su oni važni za životni ciklus krpelja. Zbog navedenih čimbenika je i njihova pojavnost sezonska (18). Krpelji *Ixodes ricinus* parazitiraju na velikom broju vrsta kralježaka, većinom divljih šumskih životinja, kao i slučajnih domaćina kao što su ljudi, stoka i kućne životinja. Koriste se feromonima kako bi pronašli prikladnog partnera za parenje, koje se odvija na domaćinu, te može potrajati i do tjedan dana (14). Nakon parenja ženka pada s domaćina na tlo, gdje traži prikladno mjesto za proizvodnju jaja, kojih može biti i do

4000, s prosjekom od 2 000 – 2 500 (17), te nakon polijeganja jaja, koje može potrajati i do mjesec dana, ženka ugiba (20).

*Ixodes ricinus* prenosi uzročnike KME-a, LB-a, Krimsko-kongoanske hemoragijske vrućice, tularemije, erlihioze, babezioze i nekih rikecioza (21), od čega su u Hrvatskoj najčešće dijagnoze LB-a i KME-a (19). Navedene se bolesti prenose na ljude uglavnom ugrizom nezrelih nimfa, koje su manje i stoga teže uočljivije od odraslih krpelja.

Tri čimbenika određuju rizik zaraze bolestima koje prenose krpelji a to su: gustoća populacije krpelja na određenom području, udio zaraženih krpelja i ljudski čimbenik. U Europi 5 % adulta i 3 % nimfa su nosioci virusa KME-a, dok je s uzročnikom LB-a zaraženo 10 % krpelja, dok u nekim regijama se taj postotak penje do čak 50 % (22).

Postoje istraživanja o mijenjanju pojavnosti krpelja tijekom sezone, utjecaj na njihovu biologiju, a što utječe i na samu pojavnost bolesti koje prenose krpelji. Uzrok tomu se može pronaći u globalnim klimatskim promjenama i promjenama u njihovoj geografskoj pojavnosti. Podaci o pojavnosti krpelja *Ixodes ricinus* ukazuju na promjenu, proširenje njegovog sjevernog i visinskog raspona, popraćeno povećanom prevalencijom KME-a. Također je uočena veća aktivnost krpelja *Ixodes ricinus* zimi, pretpostavlja se zbog blažih zima i dužih proljeća i jeseni, te se također pretpostavlja da će toplija ljeta promijeniti dinamiku i uzorak sezonske aktivnosti, što će rezultirati aktivnošću većine populacije krpelja u drugom dijelu godine (23).

U budućnosti se očekuje da će se krpelj *Ixodes ricinus* početi pojavljivati u geografskim područjima gdje do sada nije uočen, time će samim postati rizik za ljudsko zdravlje na tim područjima. Potrebno je dalje istražiti ovu temu, te odabrati bolje modele globalnih klimatskih promjena, koji uzimaju u obzir dinamičke biološke procese koji su uključeni

u brojnost vektora i prijenos patogena kako bi se predvidjelo buduće scenarije bolesti koje se prenose krpeljima (23).

#### 1.2.4 Put prijenosa

Ne postoji dokaz da se LB prenosi s osobe na osobu direktnim kontaktom, dakle osoba se ne može zaraziti dodirivanjem, ljubljenjem ili spolnim odnosom s osobom koja ima LB, zbog niske razine uzročnika u krvi. Također nema dokaza o direktnom prenošenju uzročnika s domaćih životinja, npr. ugriz ili ogrebotina. Posebnu pozornost treba obratiti tijekom trudnoće, Mb Lyme može dovesti do infekcije placente i mogućeg spontanog pobačaja. Nema podataka o zarazi konzumacijom majčina mlijeka (24).

Za razliku od Lajmske borelioze koja se prenosi isključivo ugrizom krpelja, KME se može akvirirati i konzumacijom nepasteriziranog mlijeka koza, ovaca, krava, a opisano je i nekoliko slučajeva infekcije prilikom laboratorijskog rada s KME-om (25) kao inhalacijom inficiranog aerosola tijekom skrbi oko zaraženih životinja (26).

### 1.3 Klinička slika

#### 1.3.1 Klinička slika Lajmske borelioze

Klinička slika LB-a se kreće od akutne do kronične bolesti, te zbog različitih vrsta bakterija iz roda *Borellia* postoji cijeli niz različitih simptoma (1). Ponekad je teško dijagnosticirati LB zbog varijabilnosti simptomatologije, ako izostaje prvi i karakteristični simptom, erytrema migrans (EM). Infekcija može rezultirati dermatološkim, neurološkim, kardiološkim i poremećajima u mišićima i skeletu (2). Bolest se odvija u fazama, s remisijama i različitim kliničkim slikama u svakoj fazi.

Prva faza je lokalizirana infekcija kože (28). Prvi simptom je EM, javlja se u 60 – 80 % slučajeva, karakteristična je kožna promjena, crvenilo na koži koje nastaje na mjestu ugriza krpelja, koje se postupno širi, može doseći promjer od čak 30 cm i ostaje

nekoliko tjedana. Javlja se 3. do 32. dana po infekciji. U kasnijim fazama crvenilo iz sredine blijedi, ostavljajući za EM karakterističan oblik, koncentričnih kružnica. Crvenilo može biti popraćeno svrbežom, boli i peckanjem kože. Primjena antibiotika u ovoj fazi skraćuje trajanje navedenog simptoma i sprječava širenje infekcije (29). Simptomi slični gripi se pojavljuju kao ostali simptomi ranog stadija bolesti, febrilitet, malaksalost, ukočenost vrata, nesvjestica, uvećani limfni čvorovi, osip, cefalgija i bolovi u mišićima ili zglobovima (29), no u nekim slučajevima prva faza može proći i bez simptoma. Bakterija se iz lokaliziranog žarišta širi tijelom limfom i krvlju (30). U periodu od nekoliko dana do nekoliko tjedana po infekciji nastupa druga faza, diseminirana infekcija, gdje se javljaju diseminirane kožne lezije po cijelom tijelu (31).

U drugoj fazi javlja se klinička slika neuroborelioze, 10 – 20 % slučajeva, u obliku meningitisa ili meningoencefalitisa. Rijetko se može javiti karditis, upala jetrenog parenhima i uveitis. Također se javljaju atrioventrikularni defekti provodljivosti, mioperikarditis, lošija koordinacija pokreta, gubitak osjeta u udovima, kranijalni neuritis, meningoradikuloneuritis (Bannwarthov sindrom) i Bellova paraliza (privremena paraliza facijalnog živca), te mijalgije i artralgijske uz pojačan umor. Karakteristični simptom za drugu fazu jesu i kratkotrajni napadi artritisa (32).

Treća faza je kronična faza, naziva se kasna diseminirana faza, koja se javlja nekoliko mjeseci ili čak godina nakon druge faze, a može zahvatiti sve organske sustave. Dolazi do razvijanja limfocitoma, kroničnog oligoartikularnog artritisa, koji najčešće zahvaća koljena, progresivnog encefalomijelitisa ili encefalopatije, koju karakterizira prvenstveno gubitak pamćenja ili njegova kratkoća, razdražljivost i pospanost (30). Kod do 10 % bolesnika artritis može trajati mjesecima ili nekoliko godina unatoč liječenju antimikrobnim lijekovima, te može doći i do erozije zglobne hrskavice (30). Kronična faza se javlja ako se LB ne liječi. Prema istraživanjima artritis je češći kod

pacijenata iz SAD-a (32), dok su limfocitom, acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) i encefalomijelitis viđeni prvenstveno u Europi (27).

### 1.3.2 Klinička slika krpeljnog meningoencefalitisa

Virus KME-a ulazi u tijelo na 2 načina, preko ugriza krpelja ili konzumacije nepasteriziranog mlijeka. Virus se umnožava lokalno, te se pretpostavlja da se najprije umnožava u Langerhansovim stanicama (profesionalne dendritičke stanice kože), preko kojih se virus prenosi do limfnih čvorova, te se dalje tijelom širi limfogeno. Ovim načinom se virus širi u ekstraneuralna tkiva, u kojima se umnaža sljedećih nekoliko dana, osobito u slezeni, jetri i koštanoj srži, te uzrokuje viremiju. U tom periodu virus dolazi do mozga, dok način na koji prolazi krvno - moždanu barijeru nije poznat. Najopsežnija upala se javlja u blizini malog mozga. Također se mogu javiti patološke lezije, nekroze živčanih stanica i neuronofagije. Klinička slika infekcije KME-a ovisi o podvrsti virusa. Ipak velika većina infekcija s virusom KME-a je asimptomatska, između 70 % i 98 % (10).

Kod srednjeeuropskog encefalitisa, koji je prisutan u RH, bolest se očituje u 2 faze (33). U prvoj fazi, koja odgovara viremiji, javlja se vrućica, mialgija i opće slabost (simptomi slični gripi), te često proljev i povraćanje. Prva manifestna faza traje oko 5 dana. Drugu fazu čini više različitih neuroloških sindroma meningitisa i encefalitisa, te također ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, oslabljena svijest (od pospanosti do kome), loša koordinacija, drhtanje, zamućen vidi i dvoslike, promjene osobnosti i psihoza. Kod nekih pacijenata javljaju se i bolovi u mišićima slabost muskulature (posebice ramenog obruča), a u teškim slučajevima mišići su toliko oslabljeli da je onemogućeno disanje. Između ovih dviju faza je vrijeme od otprilike 1 tjedan bez simptoma. Kod jedne trećine bolesnika se razvijaju neurološki simptomi (34).



## 1.4 Dijagnostika

### 1.4.1 Dijagnostika Lajmske borelioze

Dijagnoza LB-a postavlja se na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza i seroloških testova. Pri laboratorijskoj dijagnozi LB-a mogu se koristiti četiri različita pristupa: mikroskopiranje, detekcija antigena specifičnih za *Borrelia burgdorferi*, serološke metode, molekularna detekcija, te kultura stanica. Mikroskopiranje se rijetko koristi u dijagnostici zato što se bakterija rijetko pronalazi u kliničkim uzorcima (35). Detekcija antigena također nije jedna od pouzdanih metoda dijagnostike, iz istog razloga kao i mikroskopiranje (36).

Kod metode kultivacije bakterija najbolji uzorci su stanice dobivene biopsijom kožnih lezija, kod pacijenata koji još nisu liječeni, dok se najnetočniji podaci dobivaju korištenjem uzoraka tjelesnih tekućina. Uspješnost kultivacije iz kožnih lezija je 86%. Prilikom prikupljanja uzoraka treba obratiti pažnju da se uzorci uzimaju u aseptičkim uvjetima, te da se u transportu ne koriste aditivi, a najbolje očuvanje uzorka se postiže ako se uzorci stave u malu količinu sterilne fiziološke otopine. Također prilikom transporta treba obratiti pozornost na trajanje samog transporta koje ne bi trebalo biti duže od 4 sata. Ako se sumnja na neuroboreliozu kultivacija bakterija je također moguća iz uzorka cerebrospinalne tekućine, no točnost dobivenih podataka je svega 20 %. Podloge koje se koriste za kultivaciju su umjetni polukruti mediji kao što je modificirani Kellyev medij. Bakterijski uzgoj je najtočnija metoda dijagnostike, ima najveću dijagnostičku vrijednost, ali se koristi rijetko jer se radi o dugotrajnoj i sporoj metodi, koja se koristi samo ako je PCR nalaz genoma Borelije negativan, a postoje klinički simptomi bolesti (37).

Serološke metode koje se koriste u dijagnostici Lajmske bolesti su: indirektna imunofluorescencija, ELISA test, Western blot i test fiksacije komplementa. Iako je

komercijalno dostupan, nije preporučeno korištenje testa fiksacije komplemenata u dijagnostici, zbog nedovoljne osjetljivosti same metode. Za detekciju specifičnih IgG i IgM antitijela može se koristiti test indirektna imunofluorescencije. U prvoj fazi bolesti ovaj test pokazuje nisku osjetljivost, dok u kasnijim fazama pokazuje visoku. ELISA test se koristi za diferencijaciju imunoglobulinskih klasa antitijela, u ovom slučaju između IgG (kasniji stadij bolesti) i IgM (raniji stadij bolesti) protutijela, koja je ključna u dijagnostičkom postupku, no također nije preporučeno da bude jedini dijagnostički alat. Od seroloških testova najveću dijagnostičku vrijednost ima Wester blot test, koji se trenutno koristi kao potvrdni test u dijagnostici LB-a. Primjenom trenutno dostupnih seroloških metoda antitijela specifična za LB se ne mogu detektirati u prvoj fazi bolesti, dok je to moguće u drugoj i trećoj fazi bolesti (38). Bolesnici s neuroboreliozom pokazuju visok titar protutijela u cerebrospinalnoj tekućini, dok bolesnici koji se nalaze u trećoj fazi bolesti, posebno oni koji imaju razvijen artritis pokazuju visok titar IgG protutijela. U kasnijim fazama bolesti IgM protutijela se mogu otkriti u 10 do 40 % ispitivanih, ovisno o metodi koja se koristi. Iako serološka dijagnostika ima široku primjenu, ne može se primjenjivati kao jedini dijagnostički alat kod dijagnoze LB-a, posebice ako nisu prisutni klinički simptomi, jer dijagnoza može biti narušena unakrsnom reaktivnošću antigena Borelije s antigenima drugih patogena. Iako postoji cijeli niz seroloških metoda, niti jedna od njih nema dovoljnu dijagnostičku vrijednost, već se postojeće metode moraju logički kombinirati, kako bi se postigla što veća točnost dijagnoze (39).

U molekularnoj dijagnostici metoda koja se koristi je reakcija lančane polimeraze (*engl. polymerase chain reaction*, PCR). Kod PCR-a se ciljaju različiti fragmenti iz DNK Borelije, te se preporučuje korištenje više od jednog ciljanog segmenta, u svrhu što točnije dijagnoze. Postoje razne publikacije o primjeni PCR metode, no do danas nije

uspostavljena standardizirana metoda ni za izolaciju DNK Borelije, niti rutinska PCR metoda, koja je validirana kliničkim studijama i provedena u standardiziranim uvjetima. Stoga se zbog niske dijagnostičke vrijednosti ova metoda ne preporučuje za rutinsku dijagnostiku (40). U određenim slučajevima PCR je vrijedan dijagnostički alat, npr. kod analize sinovijalne tekućine, koja se koristi za postavljane dijagnoze Lajmskog artritisa, gdje je to točnija metoda u odnosu na serološke analize (41). Točnost PCR metode je između 25 i 60 %.

#### 1.4.2 Dijagnostika krpeljnog meningoencefalitisa

Dijagnoza KME-a ovisi o kliničkim i laboratorijskim nalazima, no zato što je klinička slika opširna i nespecifična, laboratorijska ispitivanja su ključna (42).

Lažno pozitivni rezultati mogu se javiti zbog prisustva reumatoidnog faktora, antitijela koje se javlja kod reumatoidnog artritisa, no krive dijagnoze u ovim slučajevima su rijetke jer reumatoidni faktor utječe samo na IgM, a ne na IgG (43). Koristeći metodu PCR, RNK KME će se pronaći u serumu i krvi pomoću reverzne transkriptaze, ali u ranijim stadijima bolesti. Također je moguće koristiti PCR za pronalazak antitijela iz cerebrospinalne tekućine i urina (44).

### 1.5 Liječenje

#### 1.5.1 Liječenje Lajmske borelioze

U liječenju LB-a koriste se beta-laktamski antibiotici, tetraciklini i makrolidi. Kod rane faze LB-a preporučuje se korištenje azitromicina, cefuroksima, doksiciklina ili amoksicilina, u trajanju od 5 do 21 dan, ovisno o propisanom lijeku. Prema smjernicama Europskog Centra za kontrolu infekcija (ECDC) prvi lijek izbora u odraslih jest doksiciklin, a u djece azitromicin. Kasniji stadij bolesti se također liječi antibioticima,

no liječenje kasnijeg stadija je sporo, te opće poboljšanje ili uklanjanje simptoma može potrajati nekoliko tjedana ili čak mjeseci. Ceftriakson je lijek izbora, koji spada u cefalosporine 3 generacije. Ne postoje dokazi da *Borrelia burgdorferi* razvija rezistenciju na antibiotike, no prilikom dugotrajne uporabe antibiotika stvara se rezistencija drugih bakterija (45).

#### 1.5.2 Liječenje krpeljnog meningoencefalitisa

Liječenje KME-a je u većini slučajeva simptomatsko i suportivne prirode. U Rusiji i Kazahstanu još uvijek se u terapiji i postekspozicijskoj profilaksi primjenjuju KME-specifični imunoglobulini, no u Europi je ista mjera ukinuta zbog evidentiranih pogoršanja u kliničkoj slici u neimunih bolesnika koji su primili navedenu profilaksu u odnosu na neimune bolesnike liječene simptomatski (46)

#### 1.6 Prevencija

Prevencija protiv bolesti koje prenose krpelji se sastoji od korištenja repelenata, nošenja adekvatne obuće i odjeće, samopregleda nakon boravka u prirodi, izbjegavanja boravka u prirodi u doba godine kada su krpelji aktivni i cijepljenja. Adekvatnom odjećom i obućom se smatra nošenje dugih rukava i nogavica, koje su zataknete u čarape, te zatvorene cipele. Preporučuje se svjetlija odjeća radi lakšeg uočavanja krpelja, ali krpelje upravo privlači svjetlija odjeća. Također se preporučuje sušenje odjeće u sušilici kako bi se ubili krpelji koji se možda nalaze u odjeći. Prilikom boravka u prirodi preporučuje se izbjegavanje visoke trave i hodanje po sredini pješačke staze kako bi se izbjeglo očešanje o vrhove vegetacije gdje se obično nalaze krpelji. Kod samopregleda ključno je obratiti pažnju na mjesta na tijelu vjerojatnog ugriza krpelja. Obično su to područja koja su dobro prokrvljena, gdje su krvne žile blizu površine kože, te također gdje je koža meka i tanka. Primjer takvih područja su

područje pazuha, prepona, leđa, poplitealne jame i područje oko pupka, a kod djece područje glave i uz korijen kose. Važno je i pravilno uklanjanje krpelja pomoću pincete, koje se vrši hvatanjem krpelja što je moguće bliže koži, te je nakon toga potrebno dezinficirati ranu. Kod zaraze bakterijom iz roda *Borellia* ključno je vrijeme koje krpelj provede hraneći se na čovjeku, tako da je u prvih 18 – 24 h rizik za zarazu do 50 %, a nakon 72 h rizik je gotovo 100 % (47).

Osobe koje su na svojoj koži pronašli krpelja, moraju ga pravilno ukloniti, moraju pažljivo pratiti svoje zdravstveno stanje, odnosno znakove i simptome bolesti (u slučaju LB-a pojavu EM), kožne lezije na mjestu ugriza ili povišenu temperaturu. Ukoliko osoba razvije kožne lezije potrebno je odmah potražiti liječničku pomoć prije razvitka težih i kroničnih stanja (47).

#### 1.6.1 Cijepljenje

U fakultativnom programu cijepljenja u Hrvatskoj se nalazi cjepivo za KME. Cijepljenje protiv jednog podtipa štiti od drugog podtipa virusa (48). Populacije ljudi koji žive u ruralnim područjima ili na visinama ispod 1400 m imaju veći rizik zaraze u odnosu na populaciju u gradskim područjima (49), također u većem su omjeru muškarci zaraženi u odnosu na žene. Postoji povećani rizik prilikom aktivnosti na otvorenom prostoru, za planinare, i za neka zanimanja, kao što su vojnik, šumar i poljoprivrednik (50). Tim rizičnim skupinama se preporučuje cijepljenje. U Hrvatskoj je obavezno prijavljivanje LB-a i KME-a od 2007. godine. Proboji cjepiva su rijetki, te se javljaju većinom kod osoba iznad 50 godina starosti (51). Kako je virus KME-a endemičan preporučuje se cijepljenje upravo u tim endemičnim područjima.

## **2. Cilj istraživanja**

LB-a i KME-a mogu biti vrlo teške bolesti s ozbiljnim komplikacijama, posebice ako su neliječene, te je iz tog razloga ključno poznavanje karakteristika infekcije, način prenošenja, te njene kliničke manifestacije, kako bi se teške komplikacije na vrijeme prepoznale i liječile. Cilj ovog rada je retrospektivna analiza oboljenja od obiju bolesti tijekom razdoblja od 2009. do 2018. godine kod bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Cilj završnog rada je bio doprinijeti boljem epidemiološkom razumijevanju ove bolesti na području Primorsko – goranske županije, najčešću dobnu i spolnu skupinu koje bolesti zahvaćaju, utvrditi najčešće simptome, težinu bolesti i učestalost komplikacija, te utvrditi moguće rizične čimbenike koji bi mogli utjecati na težinu bolesti.

### **3. Materijali i metode**

#### **3.1 Materijali**

Materijali koji su korišteni prilikom izrade ovog diplomskog rada čine podaci iz otpusnih pisama, otpusnica, laboratorijskih nalaza i anamneze pacijenata koji su u razdoblju od 2009. do 2018. godine hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka s dijagnozom Lajmske borelioze i KME-a., dobivenih korištenjem bolničkog informatičkog sustava (BIS). Hospitalizirani ispitanici su odabrani na temelju otpusnih dijagnoza u navedenom razdoblju. Korištenjem BIS sustava obrađeni su rezultati i bolesnika koji su zaprimljeni u ambulantu Klinike za infektivne bolesti (KBC) s dijagnozama KME-a i LB-a, te u razdoblju od 2011. do 2018. s obzirom da ne postoje BIS podaci za raniji vremenski period ambulantno obrađenih bolesnika. Broj hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom LB-a je 41, a ambulantnih je 270, dok je broj hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom KME-a je 31, a ambulantnih je 20. U početnom istraživanju su također obrađeni i bolesnici koji su u bolnicu zaprimljeni s dijagnozama virusnog meningitisa, seroznog meningitisa, meningoencefalitisa, encefalitisa i meningitisa, njih ukupno 150, no izostavljeni su iz daljnjeg istraživanja nakon isključivanja dijagnoze LB-a i KME-a.

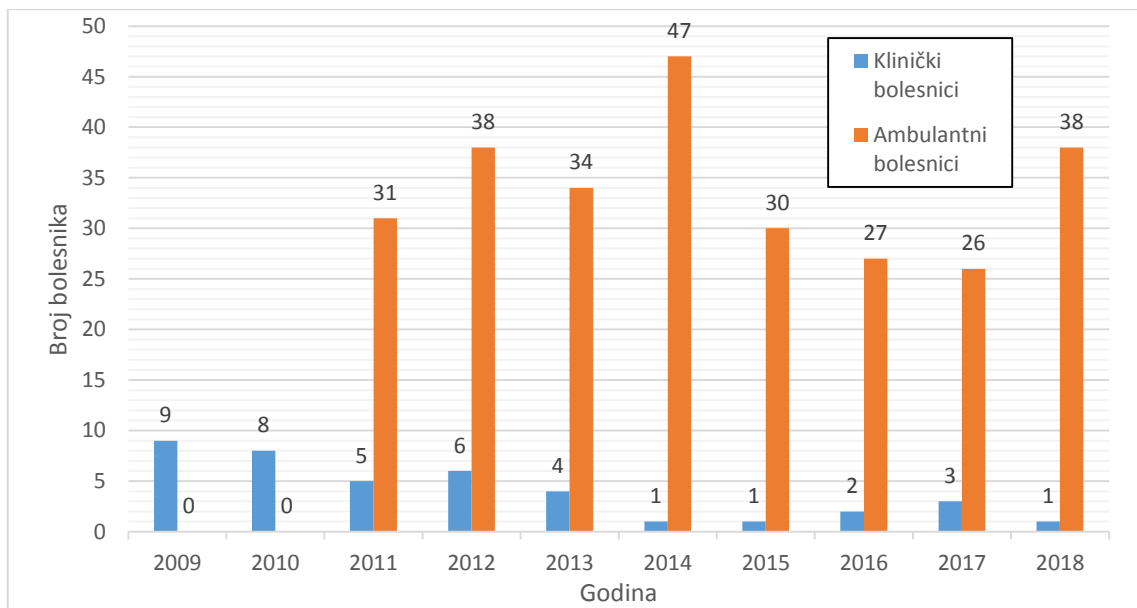
Provođenje istraživanja je odobreno od strane etičkog povjerenstva KBC Rijeka, te su prilikom istraživanja očuvana privatnost i prava svih oboljelih uz poštivanje moralnih i etičkih normi, uz poštivanje Zakona o zaštiti osobnih podataka.

#### **3.2 Metode**

Metode za izradu završnog rada su: prikupljanje i obrada medicinske dokumentacije, statistička obrada podataka u „Microsoft Excel“ računalnom programu. Podaci dobiveni korištenjem navedenog programa prikazani su u obliku tablica i slika.

#### 4. Rezultati

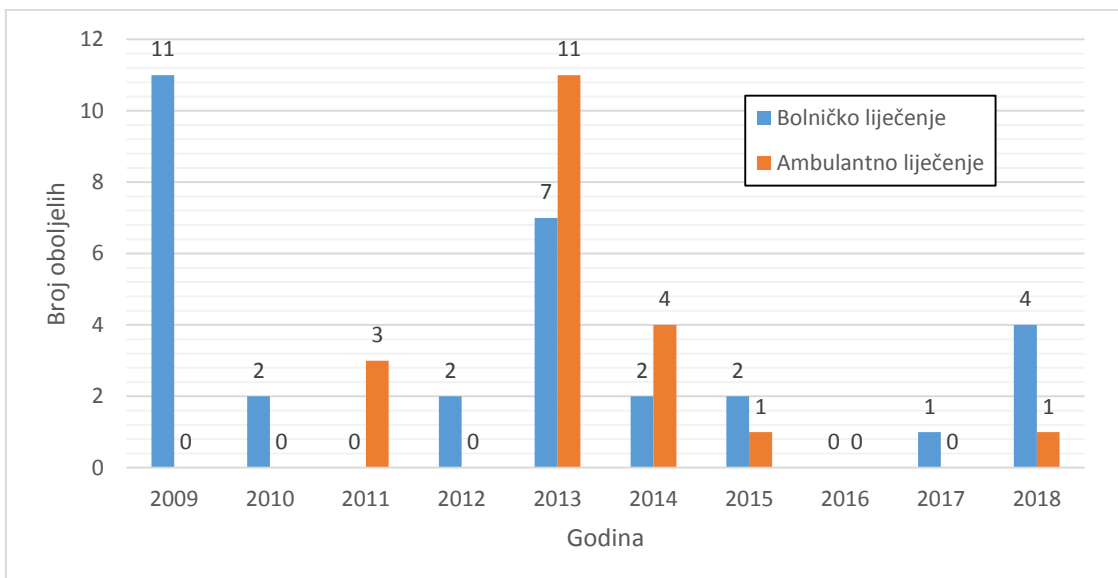
U analiziranom period ukupan broj hospitaliziranih i zaprimljenih pacijenata u ambulantu s dijagnozom LB-a bio je 311, a s dijagnozom KME-a 51. Pošto istraživanje obuhvaća period od 10 godina analiziran je ukupni prosjek pojavnosti i prosjek po godinama za obje bolesti. Broj oboljelih kroz godine za dijagnozu LB-a u prosjeku iznosi 4 oboljela po godini, za bolničko liječenje, i 33,9 oboljela, za ambulantno liječenje, a točan broj oboljelih po godinama nalazi se na Slici 1.



SLIKA 1/GRAFIČKI PRIKAZ BROJA OBOLJELIH U RAZDOBLJU OD 2009. DO 2018. G. OD LB

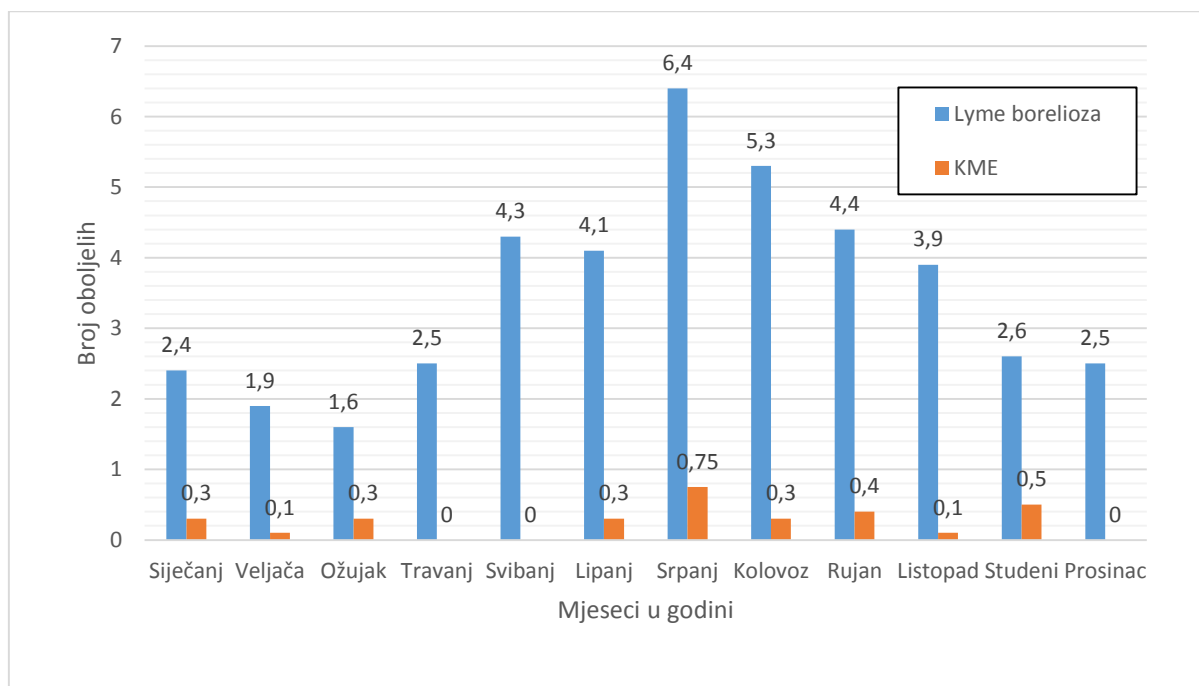
Broj bolesnika kroz godine za dijagnozu KME-a u prosjeku iznosi 3,1 oboljelih po godini, za bolničko liječenje, i 2,5 oboljela, za ambulantno liječenje, a točan broj oboljelih po godinama nalazi se na Slici 2.





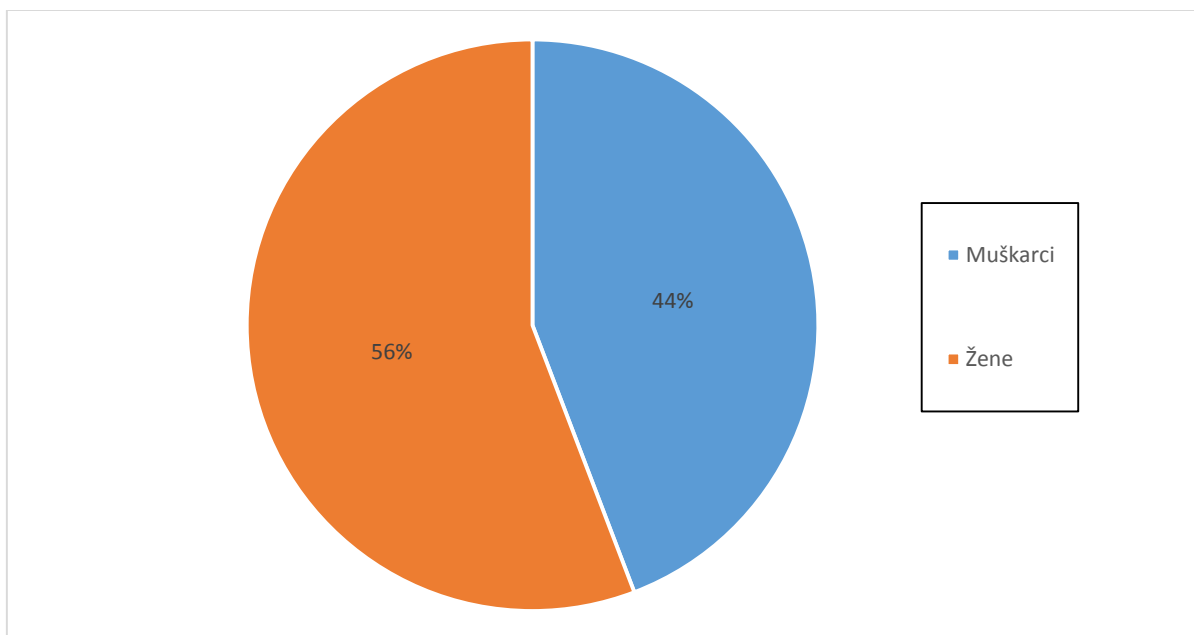
**SLIKA 2/GRAFIČKI PRIKAZ BROJA OBOLJELIH U RAZDOBLJU OD 2009. DO 2018. G. OD KME**

Obje bolesti imaju sezonski karakter, zbog sezonske aktivnosti vektora, te je iz tog razloga prikazan prosjek svih 10 godina prema mjesecima za obje dijagnoze (Slika 3.). Kao što je i očekivano, prema prosjeku najveća vjerojatnost zaraze obima patogenima bila je u ljetnim mjesecima.

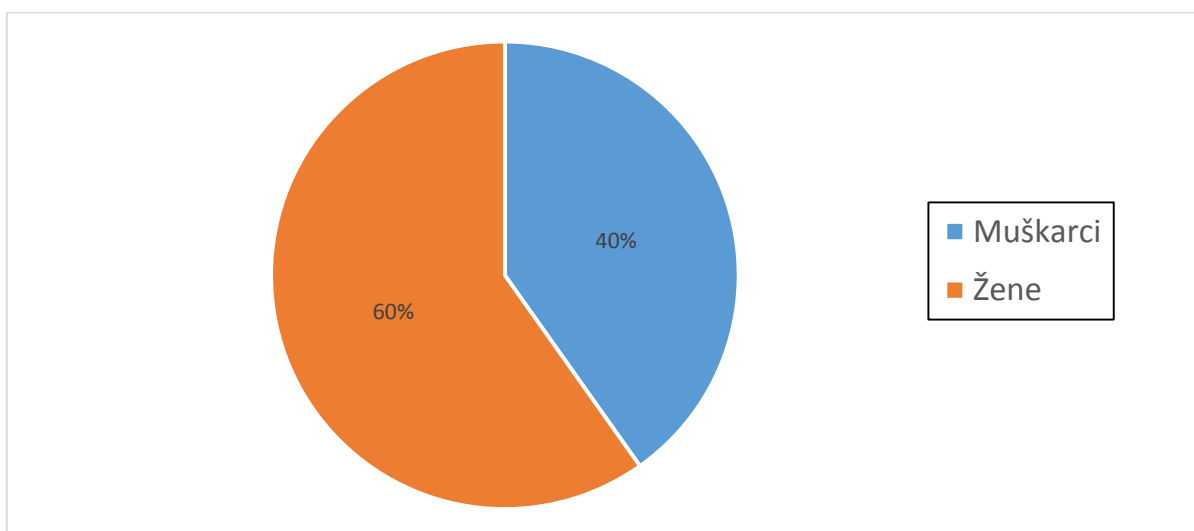


**SLIKA 3/GRAFIČKI PRIKAZ PROSJEČNOG BROJA OBOLJELIH PREMA MJESECIMA OD LB I KME**

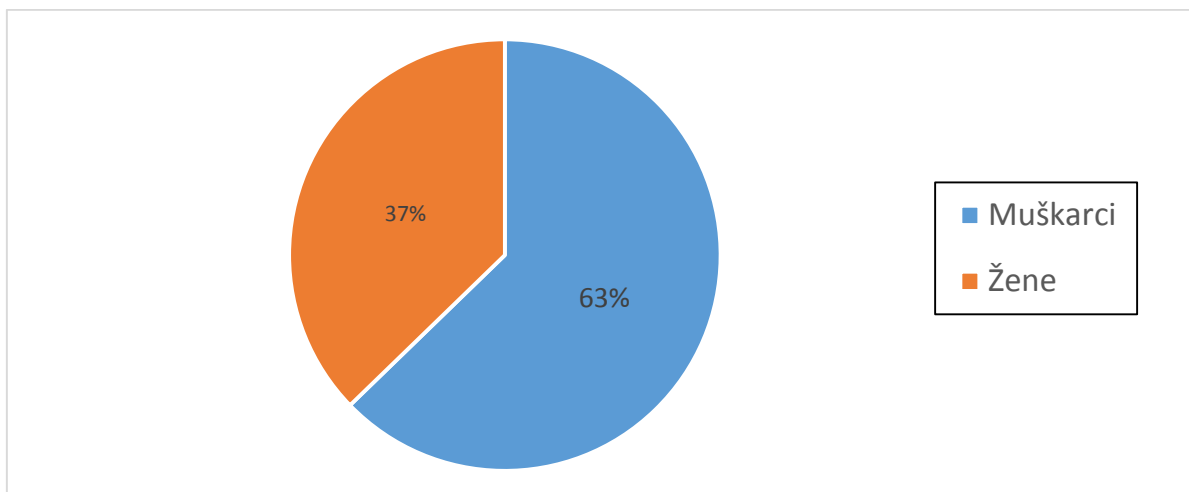
Epidemiološki podaci pacijenata koji su obrađeni su: spol i dob bolesnika i prebivalište. Spol koji prevladava u ukupnom broju bolesti prenosivih krpeljima je ženski s postotkom od 55,8 % (Slika 4.) te s 59,8 % za LB (Slika 5.) i 37,3 % za KME (Slika 6.). Ukupni postotak za muški spol iznosi 44,2 % (Slika 4.) te za LB iznosi 40,2 % (Slika 5.), a za KME 62,7 % (Slika 6.).



**SLIKA 4/GRAFIČKI PRIKAZ BROJA OBOLJELIH PREMA SPOLU**

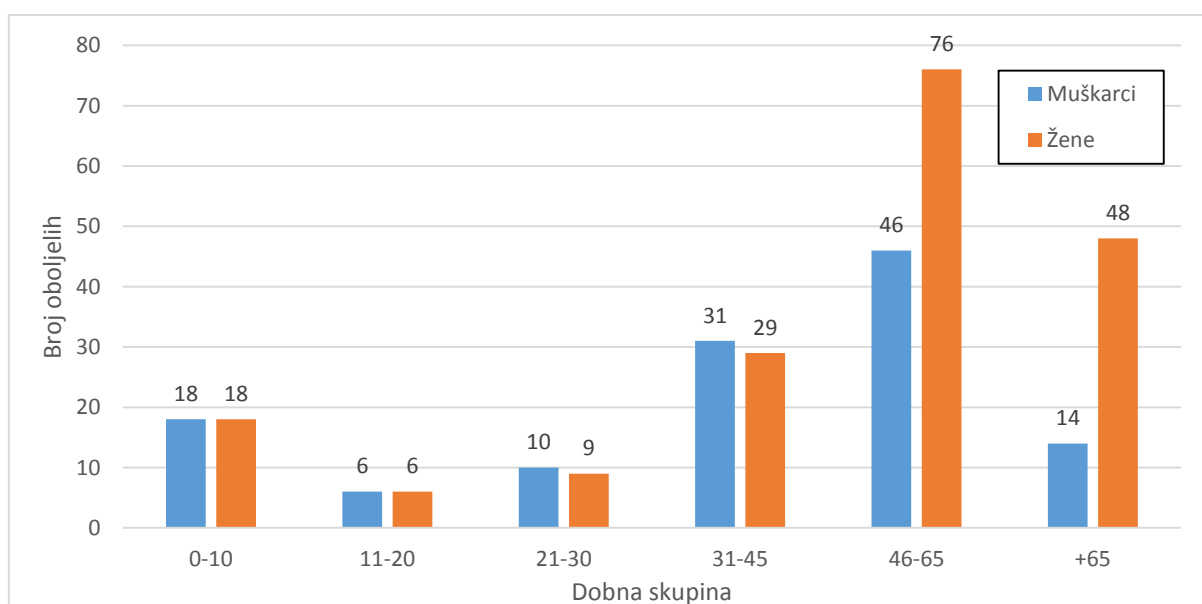


**SLIKA 5/GRAFIČKI PRIKAZ BROJA OBOLJELIH PREMA SPOLU OD LB**

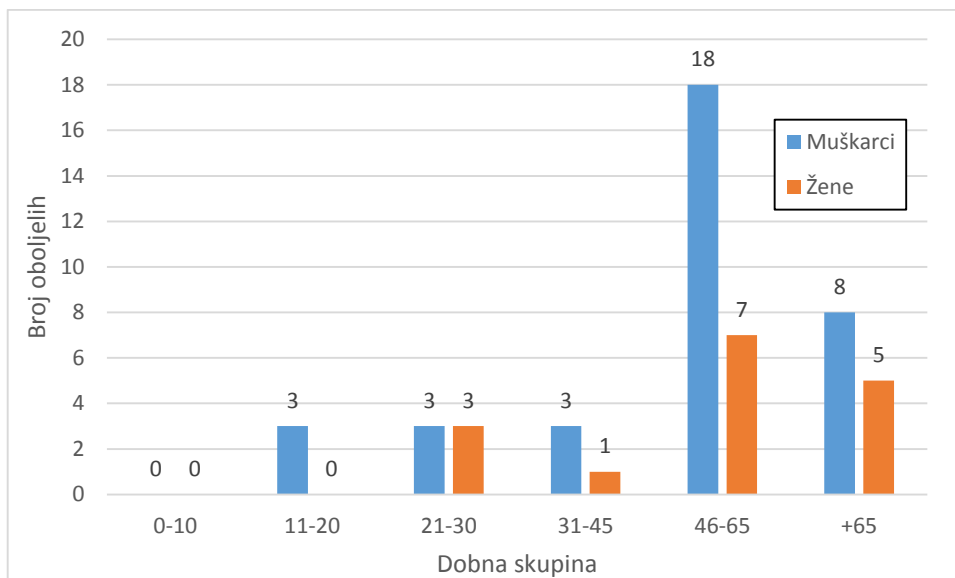


**SLIKA 6/GRAFIČKI PRIKAZ BROJA OBOLJELIH PREMA SPOLU OD KME**

Sljedeći epidemiološki podatak koji je obrađen je dob oboljelih za obje bolesti. U obje bolesti prevladava srednja dobna skupina. Slika 7. prikazuje grafički prikaz svih pacijenata, s dijagnozom LB, analiziranih prema dobi iz čega se jasno vidi da je najveći broj oboljelih bio starosne dobi između 40 i 65 godina. Također veliki broj oboljelih je bio u dobnoj skupini iznad 65 godina. Slika 8. prikazuje grafički prikaz svih pacijenata, s dijagnozom KME-a, prema dobi iz čega se jasno vidi da je najveći broj oboljelih također bio između 40 i 65 godina.



**SLIKA 7/GRAFIČKI PRIKAZ DOBNIH SKUPINA OBOLJELIH PREMA SPOLU ZA LB**



**SLIKA 8/GRAFIČKI PRIKAZ DOBNIH SKUPINA OBOLJELIH PREMA SPOLU ZA KME**

Sljedeći epidemiološki podatak koji je obrađen je prebivalište. Među stanovnicima Primorsko-goranske županije najviše oboljelih od LB-a imalo je prebivalište u Rijeci (105) (Tablica 1.), a za KME u Čabaru (11) (Tablica 2) . Znatan broj pacijenata dijagnozom LB-a bio je iz Opatije (23), Viškova (18), Delnica (22) i Lovrana (12) (Tablica 1.), no i iz Istarske županije (24): (Umag 6, Labin 4, Buzet 5, Poreč 2, Pazin 2, Pula 2, Novigrad 1, Savudrija 2). Od bolesnika s dijagnozom KME-a najveći broj je iz Rijeke (8) i Delnica (8) (Tablica 2.) .

**TABLICA 1/PRIKAZ BROJA OBOLJELIH OD LB PREMA PREBIVALIŠTU**

| Grad    | Broj oboljelih |
|---------|----------------|
| Rijeka  | 105            |
| Opatija | 23             |
| Delnice | 22             |
| Viškovo | 18             |
| Lovran  | 12             |
| Kastav  | 9              |
| Čabar   | 9              |
| Čavle   | 8              |
| Klana   | 7              |

| Grad         | Broj oboljelih |
|--------------|----------------|
| Zlobin       | 3              |
| Hreljin      | 3              |
| Kostrena     | 3              |
| Lokve        | 3              |
| Jurdani      | 3              |
| Brseč        | 3              |
| Šapjane      | 2              |
| Tribalj      | 2              |
| Brod na Kupi | 1              |

|            |   |
|------------|---|
| Krk        | 7 |
| Vrbovsko   | 7 |
| Malinska   | 6 |
| Dražice    | 4 |
| Kraljevica | 4 |
| Crikvenica | 4 |
| Skrad      | 4 |
| Krasica    | 3 |
| Bribir     | 3 |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Ravna Gora                           | 1         |
| Jadranovo                            | 1         |
| Njivice                              | 1         |
| Vrbnik                               | 1         |
| Moravice                             | 1         |
| <b>Istarska županija</b>             | <b>24</b> |
| <b>Vukovarsko-srijemska županija</b> | <b>2</b>  |
| <b>Karlovačka županija</b>           | <b>1</b>  |
| <b>Grad Zagreb</b>                   | <b>1</b>  |

TABLICA 2/PRIKAZ BROJA OBOLJELIH OD KME PREMA PREBIVALIŠTU

| Grad       | Broj oboljelih |
|------------|----------------|
| Čabar      | 11             |
| Rijeka     | 8              |
| Delnice    | 8              |
| Ravna Gora | 3              |
| Kupjak     | 3              |
| Moravice   | 3              |
| Viškovo    | 2              |
| Matulji    | 2              |

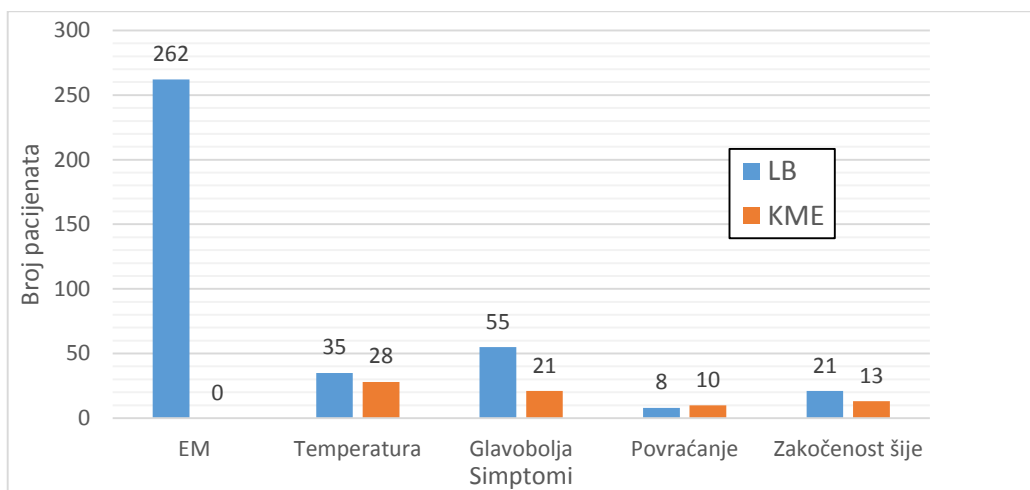
| Grad                       | Broj oboljelih |
|----------------------------|----------------|
| Gerovo                     | 2              |
| Skrad                      | 2              |
| Vrbovsko                   | 2              |
| Brod Moravice              | 1              |
| Plešće                     | 1              |
| <b>Istarska županija</b>   | <b>2</b>       |
| <b>Karlovačka županija</b> | <b>1</b>       |

Kohortiranje bolesnika nije dokazano, kao niti značajan epidemiološki podatak boravka u endemskim područjima LB-a I KME-a (podaci nisu prikazani).

Klinički podaci koji su obrađeni u ovom radu su najčešći simptomi bolesti, metode liječenja i ishod bolesti, a od laboratorijskih parametara analiziran je broj leukocita, vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i nalazi seroloških analiza.

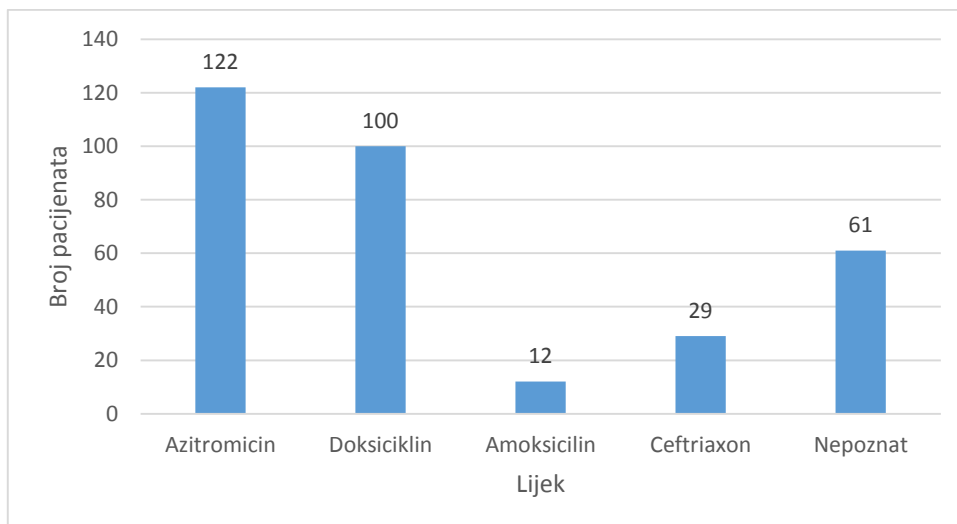
Najčešći simptom za LB bio je EM (262), zatim su slijedili glavobolja (55), vrućica (35), zakočenost šije (21) i povraćanje (8), a od ostalih simptoma zabilježene su mijalgije (6), artralgie (11), artritis (3), vrtoglavica (7), nesvjesticice (2), dezorijentiranost (2), paraliza facijalnog živca (1) i dvoslike (1). Najčešći simptom za KME bila je povišena tjelesna temperatura (28), zatim glavobolja (21), zakočenost šije (13) i povraćanje (10),

a od ostalih simptoma se javlja artritis (1), encefalitis (2), meningitis (1), paraliza facijalnog živca (1) i dezorijentiranost (1).



SLIKA 9/GRAFIČKI PRIKAZ NAJČEŠĆIH SIMPTOMA

Lijek koji se najčešće koristio za liječenje LB-a je azitromicin (122), zatim slijede doksiciklin (100), ceftirakson (29), amoksisicilin (12) dok je kod 61 pacijenta terapija nepoznata (svih navedenih 61 bolesnika su obrađeni ambulantno) ili su bolesnici liječeni prethodno kod liječnika opće prakse. U 6 bolesnika kojima je ordinirano liječenje azitromicinom od strane obiteljskog liječnika, preporučeno je dovršiti preporučenu terapiju prema protokolu za liječenje LB-a. Kod 13 pacijenata nakon jedne dovršene terapije, propisana je druga zbog nepovoljne kliničke slike, te je u većini slučajeva prethodni antibiotik zamijenjen s doksiciklinom (9). Kod hospitaliziranih bolesnika najčešće primjenjivan lijek bio je ceftriakson (16), zatim doksiciklin (13) i azitromicin (1).

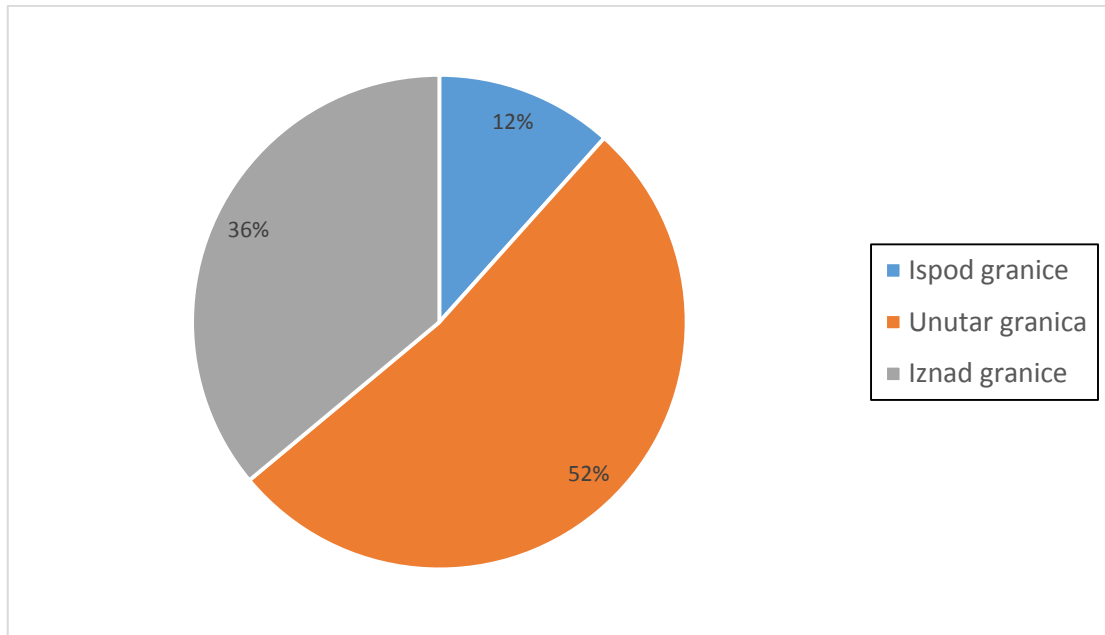


**SLIKA 10/GRAFIČKI PRIKAZ LIJEKOVA KORIŠTENIH PRI LIJEČENJU**

Ishod je povoljan kod velike većine pacijenata, tek se kod 1 % javio kronični artritis.

Laboratorijski parametri koji su analizirani jesu vrijednosti leukocita i C reaktivnog proteina (CRP) kao parametara upalnog odgovora.

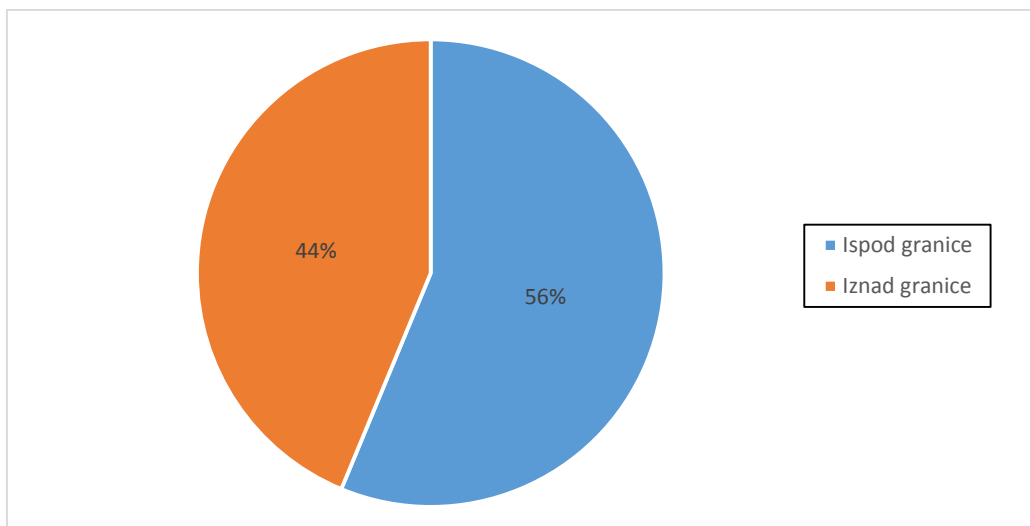
Referentne vrijednosti (RV) leukocita su od  $3,4 \times 10^9$  do  $9,7 \times 10^9$ . Vrijednosti leukocita za obje bolesti bile su sljedeće: ispod RV (10 bolesnika), unutar RV (45 bolesnika), iznad RV (31 bolesnika). Kod LB-a u većine pacijenata broj leukocita bio je unutar granica RV (37), a kod većine pacijenata s KME-om broj leukocita bio je iznad granice RV (19). Najniža vrijednost zabilježena je kod hospitaliziranog bolesnika s dijagnozom KME od  $1,4 \times 10^9$ , a najviša kod hospitaliziranog bolesnika s dijagnozom LB-a od  $16,7 \times 10^9$ . Vrijednosti leukocita kod 275 pacijenata zaprimljenih u ambulantu nisu zabilježeni.



SLIKA 11/GRAFIČKI PRIKAZ VRIJEDNOSTI LEUKOCITA

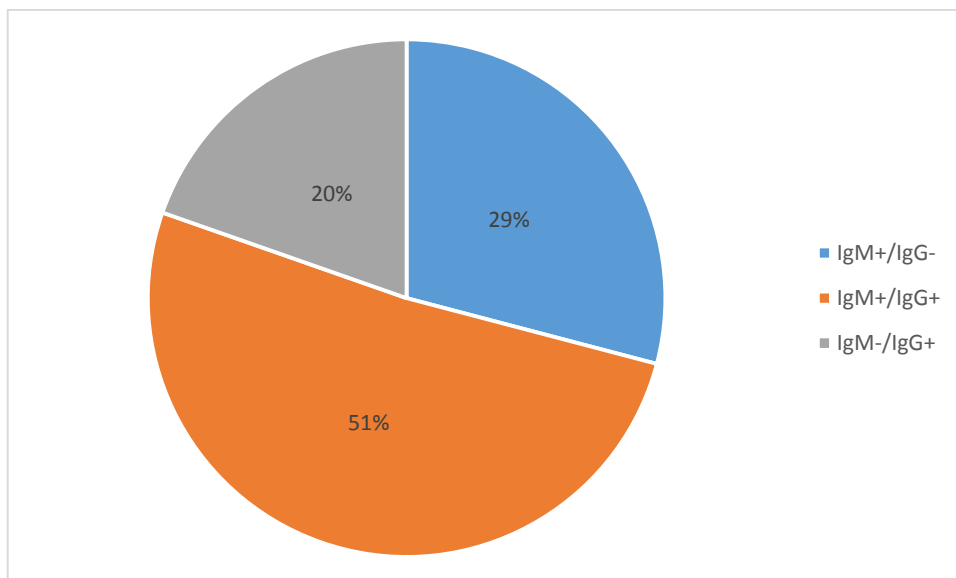
C-reaktivni protein, protein iz obitelji  $\alpha_2$  globulina, je uz leukocite, još jedan parametar jačine upalnog odgovora pacijenta. RV u odraslih osoba za CRP je  $<5$  U/L. Njegove vrijednosti su analizirane kod 64 pacijenata, od kojih je 50 hospitaliziranih, a 14 liječenih u ambulanti. Dobiveni rezultati pokazuju da je 28 pacijenata imalo vrijednosti više od RV, a 36 ispod granice RV. Prema dijagnozama obje bolesti imaju jednak broj pacijenata (14) s vrijednostima viših od RV, dok dijagnoza LB-a ima 26, a KME-a 10 pacijenata s vrijednošću CRP-a nižom od RV. Najniža zabilježena vrijednost je iznosila 0 U/L kod pacijenta s dijagnozom KME-a, a najviša vrijednost od 151 U/L kod pacijenta s dijagnozom LB-a.



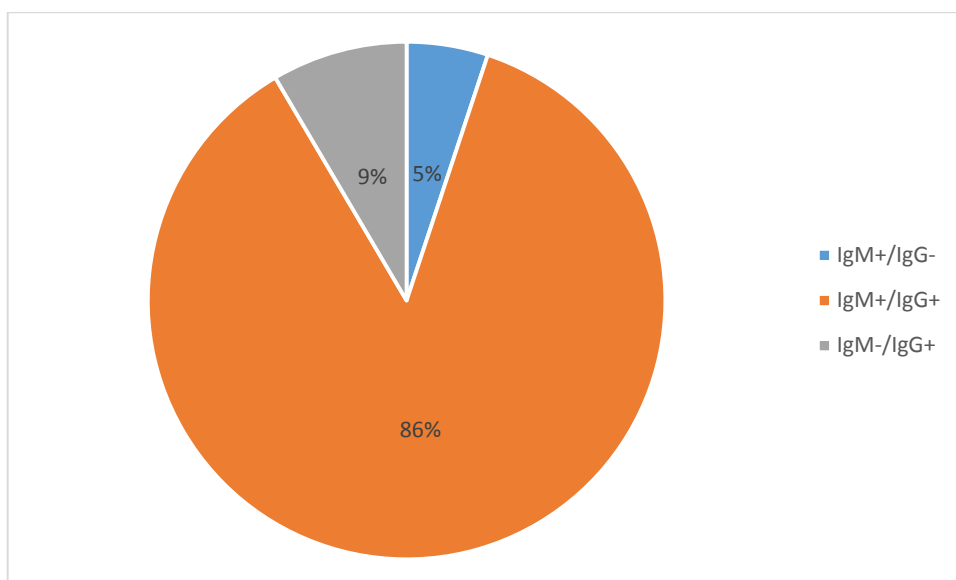


SLIKA 12/GRAFIČKI PRIKAZ VRIJEDNOSTI CPR-A

Serološka dijagnostika, kao što je prije navedeno se koristi za dokazivanje uzročnika određene bolesti, a samim time i potvrdu određene bolesti te, može dati vrijedan podatak o fazi bolesti. Akutnu fazu bolesti označava IgM+/IgG-, IgM+/IgG+ označava prijelaznu fazu bolesti, a nalaz IgM-/IgG+ označava da se kod bolesnika ne radi o aktivnoj infekciji, nego da je osoba jednom već bila u kontaktu s infektivnim agensom. Broj pacijenata, s dijagnozom LB-a i serološkim nalazom IgM+/IgG- bio je 80, IgM+/IgG+ 141 i IgM-/IgG+ 54, dok je serologija ostala nepoznata kod 36 pacijenata. Broj pacijenata, s dijagnozom KME-a i serološkim nalazom IgM+/IgG- bio je 3, IgM+/IgG+ 41 i IgM-/IgG+ 5, dok je serologija ostala nepoznata kod 2 pacijenta.



**SLIKA 13/GRAFIČKI PRIKAZ REZULTATA SEROLOŠKIH TESTOVA OBOLJELIH OD LB**



**SLIKA 14/GRAFIČKI PRIKAZ REZULTATA SEROLOŠKIH TESTOVA OBOLJELIH OD KME**

Kod pacijenata s nepoznatom serologijom nalaz nije zapisana u medicinskom kartonu pacijenta, već je javljena telefonskim putem jer su serološki testovi rađeni na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu te ti rezultati nisu uzeti u obradu.

## 5. Diskusija

Lajmska borelijoza bakterijska je infekcija kod koje je klinička slika u većini slučajeva relativno blaga, no ukoliko se ne liječi može rezultirati vrlo ozbiljnim komplikacijama, kao što je kronični artritis, korozija hrskavice, karditis itd. Krpeljni meningoencefalitis je virusna infekcija koja također ima blažu kliničku sliku nalik influenci, no može doći do komplikacije bolesti lokalizacijom u SŽS-u. U periodu od 2009. do 2018. obrađeno je ukupno 362 pacijenta s dijagnozom LB-a ili KME-a, od koji je 71 hospitalizirano, a 291 obrađeno u ambulanti. Od ukupnog broja oboljelih većinu su činile žene s 56 %, za dijagnozu LB-a također većinu su činile žene sa 60 %, dok za dijagnozu KME-a većinu su činili muškarci sa 63 %. Promatrajući dob oboljelih, za obje bolesti, najviše oboljelih spada u dobnu skupinu od 45 do 65 godina (40 % ukupno oboljelih), koji spadaju u radno aktivno stanovništvo, te također znatan broj oboljelih je u dobnoj skupini iznad 65 godina (21 % ukupno oboljelih).

U prosjeku od obiju bolesti se godišnje zarazilo 44,2 osobe, s time da je broj oboljelih po godini daleko veći kod dijagnoze LB-a ( 38,6 po godini) u odnosu na KME-a (5,6 po godini). Niža učestalost KME-a se može objasniti činjenicom što za tu bolest postoji cjepivo, te se predlaže osobama koje često borave u šumi. Najviše oboljelih ima u srpnju i kolovozu za obje bolesti što odgovara sezonskom karakteru ove bolesti kao i sezonskoj aktivnosti vektora.

Prema geografskoj rasprostranjenosti najveći broj oboljelih od obje bolesti bio je iz Rijeke (31 %), zatim slijedi šira okolica Rijeke koja je činila 26 % i Gorski kotar 23 %. Najveći broj oboljelih od KME-a se nalazio u Čabru (22 %) koji pripada u endemsko područje KME-a, a oboljelih od LB-a u Rijeci (34 %).

Najčešći simptom kod LB-a koji se pojavljuje bio je EM, u 84 % slučajeva kod hospitaliziranih pacijenata i u 96 % pacijenata zaprimljenih u ambulanti, stoga možemo zaključiti da je to jedan od ključnih simptoma za ovu bolest. Kod hospitaliziranih bolesnika se javlja u manjem broju zato što je ovaj simptom vezan za raniju fazu bolesti, dok su razlozi hospitalizacije vezani uz kasnije faze bolesti. Sljedeći simptom koji se pojavljuje je glavobolja, koja je najčešći simptom KME-a, a javlja se kod 21 % bolesnika, zatim slijedi vrućica koja se javlja kod 17 % bolesnika.

U liječenju LB-a najčešće korišten lijek je azitromicin koji je prepisan u 38 % slučajeva, koji se koristi većinom u prvim stadijima bolesti. Kod 31 % prepisan je doksiciklin, te ceftriakson koji je prepisan u većini slučajeva (9 od 13) gdje prethodni antibiotici nisu izliječili LB. Važno je naglasiti da je ceftriakson bio prvi lijek izbora u svih bolesnika kod kojih je postavljena sumnja na neuroboreliozu.

Niže vrijednosti leukocita, odnosno ispod granica RV, označavaju virusnu infekciju, koju prema nalazima je imalo 12 % bolesnika, no rezultati se ne podudaraju s tom tezom zato što kod nekih bolesnika s dijagnozom LB-a (6) vrijednosti su bile ispod granica RV. Također kod 19 bolesnika oboljelih od KME-a vrijednosti su bile iznad granica RV što je karakteristika bakterijskih infekcija. Leukociti su povišenih vrijednosti bile kod 36 % bolesnika.

CRP vrijednosti su bile povišene kod 44 % pacijenata. Blago povišene vrijednosti označavaju virusnu infekciju dok jako povišene vrijednosti označavaju bakterijsku. U analiziranih bolesnika pokazala su se određena nepoklapanja s ovom tezom; kod 12 bolesnika kojima je dijagnosticirana LB-a, CPR bio je izrazito niskih vrijednosti (<1 U/L).

Serološka analiza je provedena kod svih ispitanika, no podaci su ostali nepoznati kod 38 pacijenata (10 %). Prema podacima akutnu infekciju, bilo LB-a ili KME-a (IGM+/IgG) imala su 83 pacijenta (23 %), bolest u prodromalnoj fazi (igM+/IgG+) imalo je 182 (50 %), a neaktivnu infekciju (IgM-/IgG+) imalo je njih 59 (16 %).

## 6. Zaključak

U ovom završnom radu obrađeni su epidemiološki, klinički, laboratorijski i terapijski podaci o bolestima prenosivim vektorima (krpelj), Lajmske borelioze i krpeljnog meningoencefalitisa kod pacijenata liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u periodu od 2009. do 2018. godine. Retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 362 pacijenata koji su bili hospitalizirani ili zaprimljeni u ambulantu pod radnom dijagnozom LB-a ili KME-a. Među oboljelima prevladavale su žene (202) dok je oboljelih muškaraca bilo 160. Od 362 pacijenata kojima su dijagnosticirane navedene bolesti, LB-a je potvrđena kod 275 bolesnika, a KME-a kod 49 bolesnika, dokazom specifičnih antitijela u serumu. Većina pacijenata zaprimljenih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka dolazilo je s područja Rijeke i šire riječke okolice, te u velikom broju iz Gorskog kotara. Incidencija bolesti bila je najveća u dobnoj skupini 45-65 godina, a znatan broj pacijenata se nalazio u dobnoj skupini iznad 65 godina.

Rezultati istraživanja su pokazali sniženje incidencije obje bolesti kroz godine, a što se javlja zbog sve većeg korištenja metoda prevencije, prvenstveno cijepljenja za KME-a, zatim i edukacije stanovništva o pravilnom uklanjanju krpelja i sprječavanju samog ugriza krpelja, te se tako smanjuje učestalost bolesti.

Kronični oblici bolesti su se javljali u 1 % slučajeva jer se bolesti otkrivaju u ranijim fazama, zahvaljujući karakterističnim simptomima (EM) i laboratorijskog dijagnostici, odnosno serološkoj analizi specifičnih antitijela.

Ključna je sezonska pojavnost navedenih bolesti, zbog sezonske aktivnosti samih krpelja, što je potvrđeno ovim radom. Najveća incidencija za obje bolesti je u mjesecima srpnju i kolovozu.

## 7. Literatura

1. Rizzoli A, Hauffe H C, Carpi G, Vourc'h G I, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe; 2011
2. Casjens, S., N. Palmer, R. van Vugt, H. W. Mun, B. Stevenson, P. Rosa, R. Lathigra, G. Sutton, J. Peterson, R. J. Dodson, D. Haft, E. Hickey, M. Gwinn, O. White, and M. Fraser, A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*, 2000. 35:490-516
3. Merilainen L i sur. Microbiology. 2015 Mar; 161(Pt 3): 516–527
4. Nadelman, R. B., and G. P. Wormser. 1998. Lyme borreliosis. Lancet 352:557-565
5. Shapiro ED. Lyme disease; 2014;371(7):684. doi:10.1056/NEJMc1407264
6. Preac-Mursic, V., B. Wilske, G. Schierz, H. W. Pfister, and K. M. Einhäupl. Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patients with meningoradiculitis Bannwarth. Eur. J. Clin. Microbiol. 1984.
7. Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. 1986;50(4):381–400.
8. Vilibić-Čavlek T.i sur. Acta Med Croatica, 68 (2014) 393-404
9. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and managemen; 2015;3(5):430-41.
10. Tick-borne encephalitis among U.S. travelers to Europe and Asia - 2000-2009. - Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
11. D. Lipsker, B. Jaulhac, Lyme boreliosis; Biological and Clinical Aspects, Karger 2009, 31-36
12. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management; 2015; 3(5):430–441

13. Nava, Santiago & A Guglielmone, Alberto & Mangold, Atilio, An overview of systematics and evolution of ticks. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 2009 14. 2857-77. 10.2735/3418.
14. *Biology of ticks, Volume 1 & 2* - Daniel E. Sonenshine, R. Michael Roe, 2014.
15. A. Guglielmone, Alberto & G. Robbins, Richard & Apanaskevich, Dmitry & Petney, Trevor & Estrada-Pena, Agustin & Horak, Ivan & Shao, Renfu & Barker, Stephen, *The Argasidae, Ixodidae And Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) Of The World: A List Of Valid Species Names*, 2010.,
16. Barker, Stephen & Murrell, Anna, *Systematics and evolution of ticks with list of valid genus and species names*, 2004. 129 Suppl. S15-36. 10.1017/S0031182004005207.
17. Földvári, Gábor, *Life cycle and ecology of Ixodes ricinus : the roots of public health importance*, 2016 10.3920/978-90-8686-838-4\_3.
18. Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. *Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009; 2009:593232. doi:10.1155/2009/593232
19. Mulić, R., Petković, B., Klišmanić, Z. i Jerončić, I. *Bolesti koje se prenose krpeljima na području hrvatske, Liječnički vjesnik*, 2011., 133 (3-4), 0-0.
20. *Background Information on the Biology of Ticks*, Larisa Vredevoe, Ph.D, Department of Entomology, University of California, Davis; 2014.
21. Schwartz I. *Lyme Borreliosis—Biology, Epidemiology and Control*; 2004;10(3):556. doi:10.3201/eid1003.030686
22. Sprong, Hein & Azagi, Tal & Hoornstra, Dieuwertje & Nijhof, Ard & Knorr, Sarah & Baarsma, Ewoud & W. Hovius, Joppe, *Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases*; 2018.; 11. 10.1186/s13071-018-2744-5.



23. Böhme B, Krull C, Clausen PH, Nijhof AM. Evaluation of a semi-automated in vitro feeding system for *Dermacentor reticulatus* and *Ixodes ricinus* adults; 2018;117(2):565–570. doi:10.1007/s00436-017-5648-y
24. Ostfeld, Richard S, Jesse L Brunner, Climate change and *Ixodes* tick-borne diseases of humans, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* vol. 370,1665; 2015, 20140051. doi:10.1098/rstb.2014.0051
25. Avsic-Zupanc i sur. *Clin Diagn Virol* 1995
26. Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H i sur. Background Document on Vaccines and Vaccination against Tick-borne Encephalitis (TBE). Dostupno na adresi: [http:// www.who.int/immunization/sage/6\\_TBE\\_backgr\\_18\\_Mar\\_net\\_apr\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf). January 3, 2013.
27. Lyme disease- Transmission, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
28. Steere, A. C., R. T. Schoen, and E. Taylor, The clinical evolution of Lyme arthritis; 1987, 107:725-731
29. Beauté J, Spiteri G, Warns-Petit E, Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016.; 2018;23(45):1800201. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.45.1800201
30. Steere, Allen C et al., The emergence of Lyme disease, *Journal of clinical investigation* vol. 113,8; 2004; 1093-101.
31. Oschmann, P., W. Dorndorf, C. Hornig, C. Schafer, H. J. Wellensiek, and K. W. Pflughaupt, Stages and syndromes of neuroborreliosis; 1998. 245:262-272

32. Berger, B. W., O. J. Clemmensen, and A. B. Ackerman, Lyme disease is a spirochetosis. A review of the disease and evidence for its cause; 1983. 5:111-124.
33. Smith, R. P., R. T. Schoen, D. W. Rahn, V. K. Sikand, J. Nowakowski, D. L. Parenti, M. S. Holman, D. H. Persing, and A. C. Steere, Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans, 2002. 136:421-428
34. Lindquist L, Vapalahti O., Tick-borne encephalitis. Lancet. 2008; 371(9627):1861–1871. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4.
35. Domnich A, Panatto D, Arbuzova EK, Signori A, Avio U, Gasparini R, Amicizia D., Immunogenicity against far eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype: systematic review and meta-analysis; 2014;10(10):2819–2833. doi: 10.4161/hv.29984.
36. Coyle, P. K., Z. Deng, S. E. Schutzer, A. L. Belman, J. Benach, L. B. Krupp, and B. Luft, Detection of *Borrelia burgdorferi* antigens in cerebrospinal fluid; 1993. 43:1093-1098
37. Bettina Wilske, Volker Fingerle, Ulrike Schulte-Spechtel, Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis, FEMS Immunology & Medical Microbiology, Volume 49, Issue 1, February 2007, Pages 13–21
38. Marques, Adriana R., Laboratory diagnosis of Lyme disease: advances and challenges, Infectious disease clinics of North America vol. 29,2 (2015): 295-307. doi:10.1016/j.idc.2015.02.005
39. Rahlenbeck S, Fingerle V, Doggett S. Prevention of tick-borne diseases: an overview, 2016; 66(650):492–494. doi:10.3399/bjgp16X687013

40. Kaiser R., The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98, 1999.
41. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Skoldenberg B, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome; 1997;8(1):17–29. doi: 10.1016/S0928-0197(97)00273-0.
42. Veje M, Studahl M, Johansson M, Johansson P, Nolskog P, Bergström T. Diagnosing tick-borne encephalitis: a re-evaluation of notified cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2018;37(2):339–344. doi:10.1007/s10096-017-3139-9
43. P. Brouqui, F. Bacellar, G. Baranton, R.J. Birtles, A. Bjoërsdorff, J.R. Blanco, G. Caruso, M. Cinco, P.E. Fournier, E. Francavilla, M. Jensenius, J. Kazar, H. Laferl, A. Lakos, S. Lotric Furlan, M. Maurin, J.A. Oteo, P. Parola, C. Perez-Eid, O. Peter, D. Postic, D. Raoult, A. Tellez, Y. Tselentis, B. Wilske, Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 10, Issue 12, 2004, Pages 1108-1132
44. H. Hofmann , W. Frisch-Niggemeyer , F. Heinz, Rapid Diagnosis of Tick-borne Encephalitis by means of Enzyme Linked Immunosorbent Assay; 1979, 42, 505-511
45. Lyme disease - Treatment, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
46. Ruzek D i sur. *Antiviral Research*, 2019, vol. 164, p. 23-51
47. Rahlenbeck, Sibylle et al., Prevention of tick-borne diseases: an overview, *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* vol. 66,650; 2016, 492-4. doi:10.3399/bjgp16X687013
48. Holzmann H, Diagnosis of tick-borne encephalitis; 2003. 21(1):S36–S40

49. Zavadska D, Anca I, André F, et al. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG); 2013; 9(2):362-74.
50. Benach, J. L., E. M. Bosler, J. P. Hanrahan, J. L. Coleman, G. S. Habicht, T. F. Bast, D. J. Cameron, J. L. Ziegler, A. G. Barbour, W. Burgdorfer, R. Edelman, and R. A. Kaslow, Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N. Engl. J. Med.*, 1983. 308:740-742
51. ECDC Meeting Report 2011 (2012) Second expert consultation on tick-borne diseases with emphasis on Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis

Popis skraćenica koje su uporabljene u radu:

LB – Lajmska boreliozna

KME – krpeljni meningoencefalitis

RV – referentne vrijednosti

CRP – C reaktivni protein

pb – parova baza

EM – erytrema migrans

PCR – polymerase chain reaction

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

RNK – ribonukleinska kiselina

KBC – Klinički bolnički centar

SŽS – središnji živčani sustav

## **Životopis**

Ivona Perković rođena je 05. siječnja 1998. g. u Rijeci. 2004. g. započela je osnovnoškolsko obrazovanje u Osnovnoj Školi „Srdoči“, Rijeka. Srednjoškolsko obrazovanje započinje 2012. g. upisujući se u Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju. Godine 2016. uspješno se upisuje na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Preddiplomski sveučilišni studij sanitarnog inženjerstva. U slobodno vrijeme bavi se volonterskim radom i radom na internetskom radiju.