

Mikroorganizmi koji se prenose krpeljima

Kramarić, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:184:638652>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Laura Kramarić

MIKROORGANIZMI KOJI SE PRENOSE KRPELJIMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Laura Kramarić

MIKROORGANIZMI KOJI SE PRENOSE KRPELJIMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Maja Abram, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u _____ pred
povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Mateja Ožanič, dipl. sanit. ing.

2. Prof. dr. sc. Darinka Vučković, dr. med.

3. Prof. dr. sc. Brigita Tićac, dr. med.

Rad sadrži 41 stranicu, 10 slika, 2 tablice i 34 literaturna navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Maji Abram, dr. med. na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada. Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju i podršci tijekom ovih 6 godina. Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama, osobito prijateljici Dori bez koje bi ove godine studiranja bile puno zahtjevnije.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA.....	2
3. KRPELJI.....	3
3.1. Tvrđi krpelji (Ixodidae).....	5
4. ŽIVOTNI CIKLUS TVRDIH KRPELJA (IXODIDAE).....	6
4.1. Prvi stadij životnog ciklusa – jaje.....	8
4.2. Drugi stadij životnog ciklusa – ličinka, larva	9
4.3. Treći stadij životnog ciklusa – nimfa.....	9
4.4. Četvrti stadij životnog ciklusa - odrasla jedinka	10
4.5. Meki krpelji (<i>Argasidae</i>)	11
5. KRPELJI KAO VEKTORI BOLESTI.....	11
6. KRPELJNI MENINGOENCEFALITIS (KME).....	14
6.1. Struktura i biologija virusa KME.....	15
6.2. Klinička slika KME.....	15
6.3. Mikrobiološki postupci u dijagnostici KME.....	17
7. LAJMSKA BORELIOZA (LB).....	18
7.1. <i>Borrelia</i> spp.....	18
7.2. Klinička slika lajmske borelioze.....	19
7.3. Mikrobiološki postupci u dijagnostici LB	21
8. TULAREMIJA	24
8.1. <i>Francisella tularensis</i> (FT)	24
8.2. Klinička slika tularemije	24
8.3. Mikrobiološka dijagnostika tularemije	25
9. HUMANA GRANULOCITNA ANAPLAZMOZA (HGA) I HUMANA MONOCITNA ERLIHIOZA (HME). 26	
10. RIKECIOZE	28
11. BABEZIOZA.....	30
12. RASPRAVA.....	31
13. ZAKLJUČAK.....	33
14. SAŽETAK.....	34
15. SUMMARY	35
16. LITERATURA.....	37
17. ŽIVOTOPIS.....	41

Popis skraćenica i akronima

LB – lajmska borelijoza

KME – krpeljni meningoencefalitis

RH – Republika Hrvatska

SI – sjeveroistok

SZ – sjeverozapad

IFA – imunofluorescencija

ELISA – enzyme-linked immuno assay

EIA – enzyme immuno assay

WB – western blot

AV - atrioventrikularni

PCR – polimerazna lančana reakcija

OspA – vanjski površinski protein A

OspB – vanjski površinski protein B

OspC – vanjski površinski protein C

ECDC – Europski centar za kontrolu širenja bolesti

EM – migrirajući eritem (lat. erythema migrans)

FT – *Francisella tularensis*

BSL III – razina biološke sigurnosti 3 (eng. Biosafety Level Three)

DFA test – test direktne imunofluorescencije

HME – humana monocitna erlihioza

HGA – humana granulocitna anaplazmoza

LDH – laktatdehidrogenaza

CPK – kreatin kinaza

MPG – Mediteranska pjegava groznica

Hb – hemoglobin

Htc – hematokrit

RNK – ribonukleinska kiselina

1. UVOD

Krpelji su značajni prijenosnici zoonoza na ljude. Radi se o hematofagnim ektoparazitima koji pripadaju skupini artropoda (člankonožaca). Rasprostranjeni su diljem svijeta u šikarama, na proplancima, livadama i travnjacima te niskom raslinju. Hrane se krvlju raznolikih skupina kralježnjaka, ptica, gmazova i sisavaca uključujući i čovjeka. Svoju žrtvu ne traže aktivno već, na listovima niskih biljaka do visine od jednog metra, čekaju osjetljivog domaćina koji, boraveći u prirodi, slučajno može biti i čovjek. Najizloženiji su oni koji svoje slobodno vrijeme ili posao vežu uz česte boravke u prirodi (1).

Krpelji se dijele na tvrde, šumske odnosno šikarne (*Ixodidae*) te meke, stajske krpelje (*Argasidae*). Njihov životni ciklus sastoji se od četiri stadija (jaja, larva, nimfa, adultne ženke i mužjaci), a samo sazrijevanje ovisi o vremenskim uvjetima i okolišu u kojem se nalaze. Pokazuju sezonsku aktivnost s dva pika tj. tokom godine najaktivniji su od proljeća pa do jeseni s vrhuncima u svibnju/lipnju te rujnu/listopadu (2). Za normalan proces sazrijevanja krpeljima je potreban krvni obrok koji mora trajati dovoljno dugo kako bi se osigurao neometani prijelaz patogena sa zaraženog kralježnjaka na krpelja. Krpelj će patogena nositi dalje u svojem životnom ciklusu kroz razvojne stadije (transstadijski prijenos patogena), ali i transovarijalno, odnosno vertikalno na nove generacije. U konačnici može zaraziti čovjeka koji je ujedno i njegov posljednji domaćin. No, osim odraslih jedinki krpelja čak i neki niži razvojni stadiji mogu prenijeti mikroorganizme na ljude svojim ugrizom. Riječ je o nimfama čiji je ugriz vrlo teško prepoznati pa često uz kliničku sliku ne postoji epidemiološki podatak o ugrizu krpelja (3).

Budući da živimo u području umjerene klime koja pogoduje razvoju i sazrijevanju krpelja bitno je poznavati koje opasnosti ugriz krpelja nosi te što učiniti u slučaju istog. Ugriz krpelja je bezbolan, mjesto uboda ne boli i ne svrbi jer su u slini krpelja sadržane tvari s anestetičkim

djelovanjem. Iako je u većini slučajeva ugriz krpelja, pa i eventualna infekcija određenim uzročnikom kojeg spomenuti krpelj nosi bezazlena, bitno je prepoznati eventualne simptome bolesti zbog kojih se treba obratiti liječniku.

U posljednjih nekoliko desetljeća susrećemo se s porastom infekcija koje se prenose krpeljima. Pretpostavlja se da su, diljem svijeta, patogeni koje prenose krpelji odgovorni za više od 100.000 slučajeva bolesti u ljudi zbog čega se radi o rastućem javnozdravstvenom problemu. Tijekom svojeg životnog ciklusa krpelji su u interakciji s raznolikim domaćinima te imaju priliku zaraziti se brojnim vrstama mikroorganizama, virusima, bakterijama, protozoima i gljivama, koji su prisutni u krvi domaćina. Najznačajnije bolesti u ovoj skupini su *lajmska borelijoza* (LB) te *krpeljni meningoencefalitis* (KME), zatim *rikecioze* (pjegavi tifusi i pjegave groznice) te bolesti uzrokovane *erlihijama* i *anaplazmom*. Od ostalih bakterijskih bolesti valja spomenuti i *tularemijsku*, a od parazitoza koje prenose krpelji najznačajnija je *babezijoza*.

2. SVRHA

Bolesti koje se prenose krpeljima postaju sve veći javnozdravstveni problem diljem svijeta, pa tako i u Europi i Hrvatskoj. Stoga je, svrha ovog rada dati pregled najznačajnijih mikroorganizama koji se prenose krpeljima te okarakterizirati bolesti koje uzrokuju. Fokus je na onim mikroorganizmima, odnosno bolestima koje prenose krpelji koji obitavaju na područjima s umjerenom klimom koja pogoduje razvoju vektora. U početnom dijelu rada detaljno je opisan životni ciklus tvrdih krpelja (*Ixodes spp.*) – najznačajnije skupine krpelja prijenosnika mikroorganizama na ljude na području Europe, odnosno naše države. Prikazane su mikrobiološke karakteristike najčešćih patogena koji se prenose krpeljima, kao i kliničke slike bolesti koje uzrokuju. Također, opisane su mikrobiološke, laboratorijske metode koje se

koriste za postavljanje definitivne dijagnoze.

3. KRPELJI

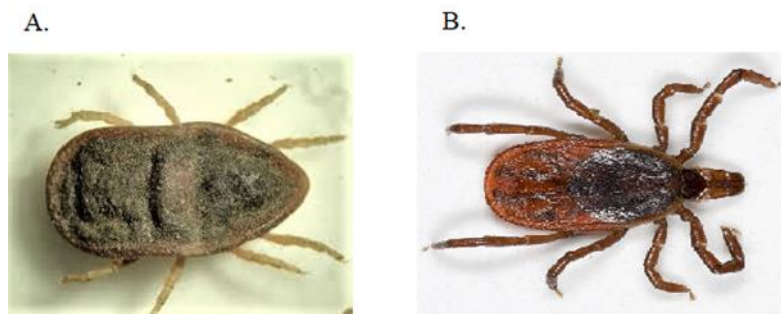
Nakon komaraca, krpelji su drugi najvažniji prenosioci mikroorganizama patogenih za ljude. Radi su obligatno hematofagnim ektoparazitima veličine oko jednog milimetra koji pripadaju redu *Acarina* (grinje), razredu paučnjaka (*Arachnida*), i koljenu *Arthropoda* odnosno člankonožaca. Njihovi usni organi prikazani na slici 1, oblikovani su za ubod kroz kožu te sisanje krvi (1).



Slika 1. Usni aparat krpelja

(preuzeto s <https://hr.bedbugus.biz/kleshhi/ukusy/v-kakuyu-storonu-vykruchivat-kleshha.html>)

Na glavi krpelja, na dorzalnoj strani, nalaze se parna kliješta, helicere (chelicerae) a na ventralnoj strani, rilo, hipostom (hypostoma). Uz helicere, s obje strane, nalaze se čeljusne nožice ili pipala (pedipalp) koja služe u senzorne svrhe. Kada se krpelj nađe na odgovarajućem domaćinu za hranjenje, hvata se za kožu i helicerama zareže površinu kože. Krpelj tada ubacuje svoju bodljivavu usnu cijev za hranjenje, hipostom, koja duž sebe ima žlijeb za izvlačenje krvi. Tijekom sisanja krvi, krpelji izlučuju male količine sline s antikoagulacijskim i anestetičkim svojstvima tako da domaćin ne osjeti kako se krpelj pričvršćuje (4). Usni organi osiguravaju čvrsto prihvaćanje krpelja za nositelja i time omogućuju dugotrajan čin hranjenja koji se naziva krvni obrok krpelja tijekom kojeg se krpelj zarazi sa životinje, odnosno prenese mikroorganizme na ljude. Ako se krpelj prihvati na zaštićenom ili teško vidljivom dijelu tijela, može proći nezapaženo satima ili čak danima (5).



Slika 2. Razlike između mekog (A) i tvrdog (B) krpelja

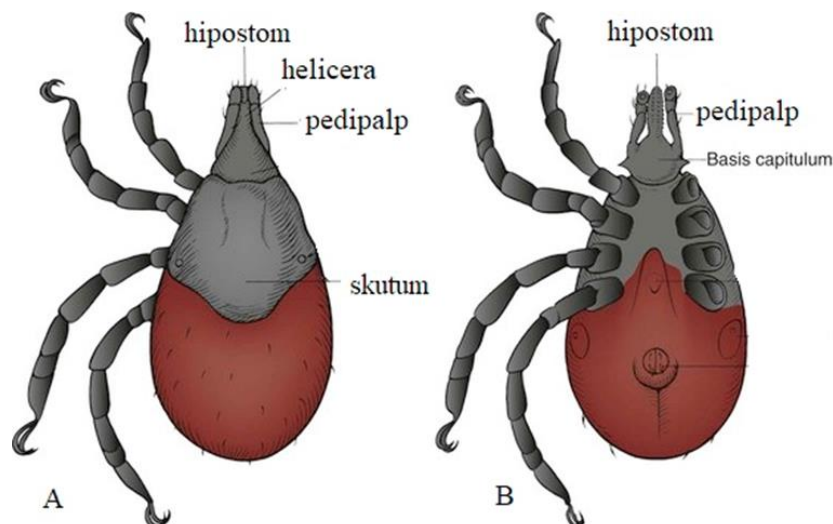
preuzeto sa <https://hr.imadeself.com/kleshchi/vidy-kleshchej.html>

Dvije su glavne porodice krpelja koje se primarno razlikuju prema čvrstoći dorzalne strane njihova tijela, *Ixodidae* ili tvrdi krpelji ili krpelji šikare i *Argasidae* ili meki, odnosno stajski krpelji (Slika 2). Manje je poznato da postoji i treća porodica *Nuttalliellidae* koja sadržava samo jedan rod i vrstu (*Nuttalliella namaqua*). Ova je vrsta pronađena na područjima južne Afrike. Ženke *N. namaqua* posjeduju značajke i tvrdih i mekih krpelja i smatra se „živućim fosilom“ odnosno "karikom koja nedostaje" između glavnih obitelji krpelja.

Od više od 700 vrsta čvrstih krpelja i oko 200 vrsta mekih krpelja pronađenih diljem svijeta, poznato je da ih oko 10% ima sposobnost prijenosa bolesti na ljude. Krpelji koji prenose uzročnike bolesti, a značajni su na europskim područjima umjerene klime su obični krpelj ili *Ixodes ricinus* te smeđi pseći krpelj odnosno *Rhipicephalus sanguineus*. Njihova je značajka, između ostalog, visok reproduktivni potencijal te stupanj preživljavanja. Karakterizira ih sezonska aktivnost s dva maksimuma, prvi u svibnju odnosno lipnju dok je drugi u rujnu i listopadu. Na pojavnost krpelja u drugom maksimumu utjecaj imaju vremenski uvjeti sredinom ljeta osobito oborine i vlažnost zraka, dok se na drugo mjesto po važnosti stavlja temperatura (6,7).

3.1. Tvrđi krpelji (Ixodidae)

Unutar porodice tvrdih krpelja nalazimo 60-ak morfološki različitih vrsta, od kojih dvadesetak obitava na području Hrvatske. Na europskom području, pa tako i kod nas, najraširenija je vrsta *Ixodes ricinus*, te je ujedno i najznačajniji rezervoar i vektor zoonoza.



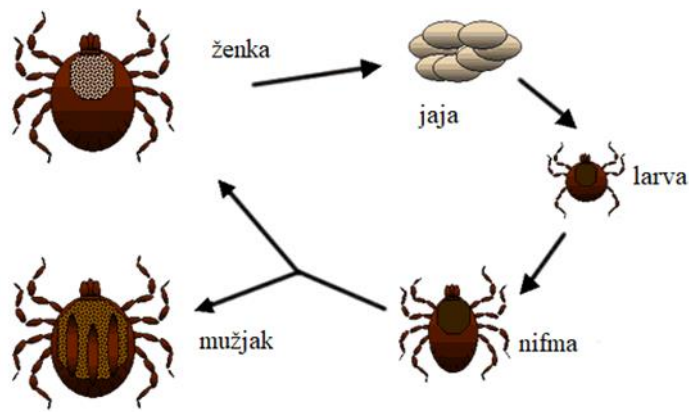
Slika 3. Građa tvrdog krpelja iz porodice Ixodidae s dorzalne (A) i ventralne (B) strane

Preuzeto i prilagođeno sa <https://aneskey.com/tick-borne-diseases-2/>

Tijelo tvrdog krpelja građeno je od glave (capitulum) i tijela (idiosoma) na kojem se s trbušne strane razlikuju podosoma, dio tijela iz kojeg izlaze noge te opistosoma, ostali dio tijela (Slika 3). Dok odrasle jedinke i nimfe imaju osam nogu, u stadiju ličinke krpelji ih posjeduju šest. Na glavi krpelja iz roda *Ixodes* nalaze se dvije bitne, prethodno opisane, značajke, a to su helicere i hipostom, organi odgovorni za čvrsto i dovoljno dugo prijanjanje krpelja za domaćina čime se osigurava neometani proces hranjenja (4).

4. ŽIVOTNI CIKLUS TVRDIH KRPELJA (IXODIDAE)

Životni ciklus tvrdih krpelja (*Ixodidae*) započinje stadijem jaja koja polaže odrasla ženka krpelja (Slika 4). Pri optimalnim okolišnim uvjetima, nakon otprilike dva tjedna, iz jaja će se izleći larva, ličinka koja, za nastavak životnog ciklusa, mora pronaći svog prvog domaćina, najčešće male sisavce ili ptice. Nakon obroka krvi, pada na tlo s domaćina i prolazi kroz proces preobrazbe u svoj drugi stadij – nimfu. Nimfa tvrdog krpelja sada traži nove domaćine, a nakon hranjenja ponovno otpada i preobrazi se u odraslog krpelja, koji opet mora naći novog domaćina za sljedeći krvni obrok. Nakon svakog hranjenja adultna ženka se pari i započinje novi razvojni krug odlaganjem jaja u gnijezdo na tlu. Odrasli krpelj može živjeti i 19 mjeseci, a zrela ženka položiti će od 2000 do 8000 jaja. Životni ciklus tvrdih krpelja traje jednu do dvije godine ovisno o vrsti, a njihova reproduktivna aktivnost ovisna je o krvnom obroku.



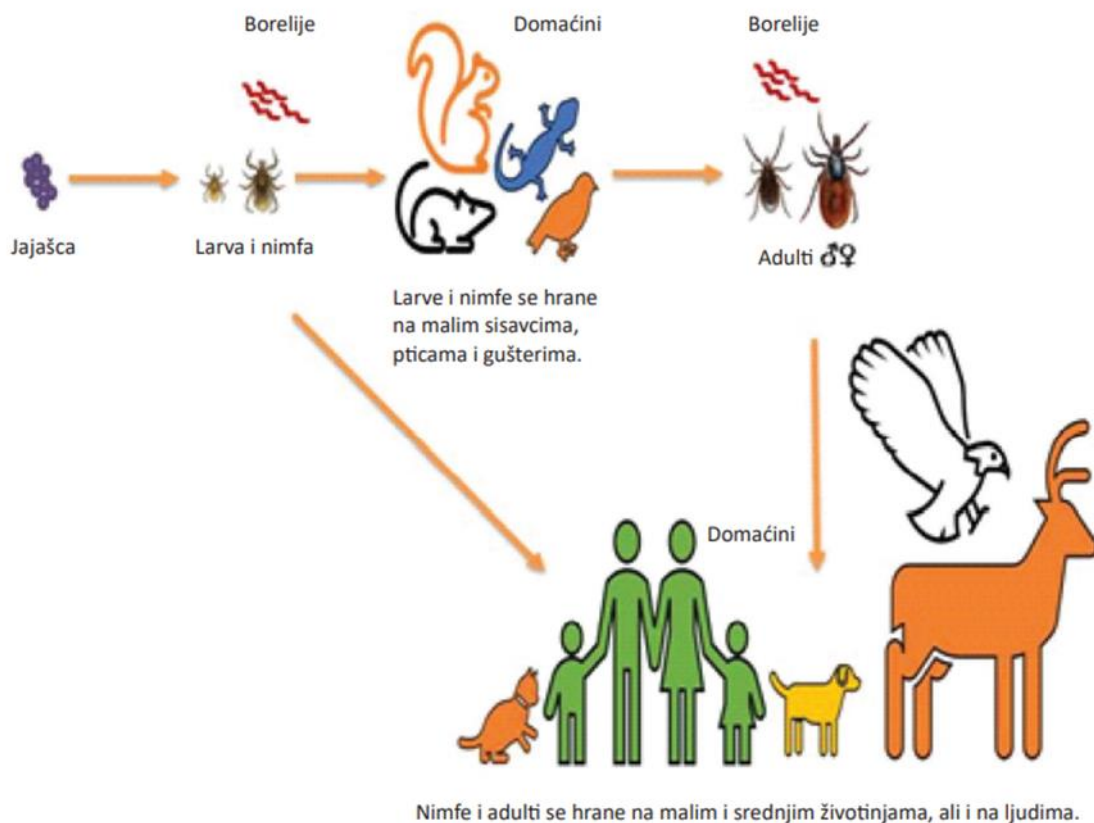
Slika 4. Životni ciklus tvrdog krpelja (*Ixodes* spp.)

(preuzeto i prilagođeno sa

https://bs.wikipedia.org/wiki/Krpelj#/media/Datoteka:Life_cycle_of_ticks_family_ixodidae.PNG)

Životni ciklus iksodidnih krpelja iznimno je ujednačen u cijeloj obitelji. Svi iksodidni krpelji su oviparni i imaju jedan stadij nimfe. Kod većine vrsta, svaka životna faza traži domaćina na kojem se hrani krvlju i potom odvaja kako bi se preobrazila u sljedeći stadij u prirodnom okruženju (životni ciklus s tri domaćina). Samo u nekoliko vrsta, nakon hranjenja, mladunci ostaju i razvijaju se na domaćinu, dodatno skraćujući životni ciklus. Takvi krpelji se nazivaju krpelji s dva ili eventualno jednim domaćinom, ovisno o tome razvija li se jedan ili više juvenilnih stadija na ovaj način. Neki krpelji poput smeđeg psećeg krpelja (*Rhipcephalus sanguineus*), uobičajenog vektora pjegave groznice Stjenjaka, radije se hrane na istom domaćinu u svakoj fazi životnog ciklusa, dok drugi krpelji poput crnogog jelenskog krpelja (*Ixodes scapularis*), vektora lajmske borelioze, odabiru drugog domaćina u svakoj životnoj fazi. Svi krpelji iz roda *Ixodes* zahtijevaju obrok krvi za pokretanje gonotrofnog ciklusa. Domaćini mogu biti sisavci, ptice, gmazovi i vodozemci.

Slika 5. prikazuje životni ciklus krpelja roda *Ixodes* (8). Prva faza je pasivna i odvija se tijekom embrionalnog razvoja jajeta. Tri sljedeće faze povezane su s aktivnošću parazita - to je faza larve, nimfe i adulta. Iako iksodide većinu svog života provode u vanjskom okolišu, krvni obrok je najvažniji uvjet za prijelaz parazita u sljedeću fazu životnog ciklusa.



Slika 5. Životni ciklus krpelja iz roda *Ixodes*

(Slika preuzeta iz reference 8.)

4.1. Prvi stadij životnog ciklusa – jaje

Jaja su jedini inaktivni stadij u životnom ciklusu krpelja. Nakon krvnog obroka, odrasla ženka krpelja otpada sa svog domaćina te polaže jaja i ugiba. S obzirom na to da se ženka mora odvojiti od domaćina prije polaganja jajeta, jaja se ne mogu naći na čovjeku ili životinjama, već

na tlu, ispod lišća, u gustom raslinju, ispod mahovine i drugim vlažim mjestima. Vlažnost zraka, koja uglavnom treba poprimiti vrijednost od 80% i više bitan je faktor za sazrijevanje i nastavak životnog ciklusa. Temperatura se smatra sekundarnim faktorom. Jedna ženka krpelja može položiti tisuće jaja, a broj ovisi o vrsti krpelja i veličini krvnog obroka. Jaja su često smeđe i crvene boje i proziru se. Stadij jajeta traje dva do šest tjedana.

4.2. Drugi stadij životnog ciklusa – ličinka, larva

Iz jaja se, nakon nekoliko tjedana, najčešće tijekom ljetnih mjeseci, izlegu šesteronožne ličinke. Iako rijetko, ličinke krpelja također mogu biti zarazne jer se neki mikroorganizmi prenose transovarijalno od odrasle ženke na nove generacije. Međutim, krpelji uglavnom postaju zarazni nakon krvnog obroka kojim apsorbiraju patogene iz nekog od svojih domaćina. Bez hrane, ličinke mogu preživjeti u okolišu oko osam mjeseci. Radi hranjenja, ličinke se pričvršćuju uglavnom na sitne životinje, najčešće glodavce, na kojima sišu krv tri do šest dana. Jedan od najčešćih domaćina krpeljima u stadiju ličinke je bijelonogi miš, sisavac za kojeg se zna da je čest rezervoar borelija koje uzrokuju lajmsku bolest (*Borrelia burgdorferi*). Zaražene ličinke prenose uzročnika na ostale stadije tijekom životnog ciklusa što se naziva transstadijskim prijenosom. Kada se ličinke prestanu hraniti na svom prvom domaćinu, past će na tlo, gdje ostaju oko mjesec dana, a potom se preobrazu u nimfe, u sljedeću fazu životnog ciklusa.

4.3. Treći stadij životnog ciklusa – nimfa

Između jeseni i proljeća, ličinke će se pretvoriti u nimfe. U ovoj fazi imaju osam nogu i najaktivnije su kada je temperatura zraka iznad tri stupnja Celzijusa. Tijekom hladnijih mjeseci nimfe preživljavaju ispod lišća, snježnog pokrivača i zasjenjenih područja. S toplijim

vremenom, nimfe čekaju svog sljedećeg domaćina, odnosno sljedeći obrok krvi. Ako su već zaražene zbog transovarijskog prijenosa, nimfe mogu prenijeti patogena na novog domaćina. Nezaražene nimfe mogu se zaraziti tek prilikom svog krvnog obroka na novom domaćinu. Dapače, mogu istodobno biti zaražene s više patogena. Procijenjuje se da je oko 30% nimfi iksodinih krpelja zaraženo borelijama koje uzrokuju LB. Jednom kada se vežu za svog domaćina, nimfe se hrane četiri do pet dana, otpuštaju se i padaju na tlo gdje ostaju oko dva mjeseca prije nego što prijeđu u svoju posljednju životnu fazu - odraslu jedinku.

4.4. Četvrti stadij životnog ciklusa - odrasla jedinka

Kada nimfa obavi svoj krvni obrok i bude zasićena krvlju otpadne s domaćina i prelazi u stadij odrasle jedinke koja čeka svog trećeg i posljednjeg domaćina. Mužjaci i ženke krpelja pričvršćuju se na raznolike domaćine, na kojima se odvija i oplodnja. Nakon oplodnje, mužjak ugiba, a ženka, nakon uboda, ostaje u koži domaćina i do 11 dana. Adultna ženka velika je svega 4-5 mm, ali nakon krvnog obroka može doseći veličinu graška. Po isteku ovog vremena ženka se otpušta i pada na zemlju gdje polaže tisuće jaja dovršavajući tako životni ciklus krpelja.

Odrasli krpelji mogu preživjeti bez domaćina, odnosno bez krvnog obroka više od godinu dana. Tijekom zime, odrasli krpelji koji ne mogu locirati domaćina povlače se ispod lišća ili druge površinske vegetacije, postajući neaktivni na temperaturama ispod tri stupnjeva Celzijusa. S izuzetkom neobično toplih zima, odrasli krpelji ponovno će postati aktivni krajem veljače odnosno početkom ožujka, kada će nastaviti potragu za obrokom krvi. Nakon što se nahrane krvlju svojeg posljednjeg domaćina, ovisno o vremenu i godišnjem dobu, krpelji će se nastojati početi pariti.

Cjelokupni životni ciklus krpelja traje oko šest mjeseci. Međutim, uzimajući u obzir koliko dugo krpelji mogu preživjeti bez krvnog obroka u pojedinim razvojnim fazama, životni ciklus može potrajati i do četiri godine (9).

4.5. Meki krpelji (*Argasidae*)

Članovi obitelji *Argasidae* prolaze kroz životni ciklus s više domaćina. Meki, stajski krpelji također započinju životni ciklus iz jaja, iz kojih se izlegu ličinke koje se nakon krvnog obroka transformiraju u nimfu. Za razliku od tvrdih, meki krpelji imaju dva ili više, čak do sedam stadija nimfe, od kojih svaki stadij treba krvni obrok za nastavak pretvorbe. Suprotno iksodidnim krpeljima, koji tijekom krvnog obroka ostaju vezani za svoje domaćine i do desetak dana, argasidni krpelji prilagođeni su brzom hranjenju, u trajanju od nekoliko minuta do jednoga sata, i brzom napuštanju domaćina.

Ugriz mekog krpelja je obično bezbolan i traje kratko, svega 15-30 minuta, što ga čini težim za otkrivanje. Meki krpelji izgledom podsjećaju na poveću grožđicu. Iako su za čovjeka značajniji prijenosnici tvrdi krpelji i meki krpelji mogu prenijeti neke teške bolesti poput povratne groznice te drugih rikecioza (4). Životni ciklus mekih krpelja traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina ovisno o vrsti krpelja i dostupnosti krvnog obroka.

5. KRPELJI KAO VEKTORI BOLESTI

Tijekom faze nimfe i faze adulta, krpelji mogu parazitirati i na čovjeku te eventualno prenijeti bolest. Tvrdi krpelji se uglavnom hrane krvlju od tri različita domaćina tijekom svog životnog ciklusa. Nažalost, ljudi mogu poslužiti kao jedan od njihovih domaćina bilo u stadiju nimfe ili odrasle jedinice. Prijenos LB može se dogoditi već 18-24 sata nakon što je krpelj pričvršćen za

domaćina. Mužjaci obično ugibaju nakon parenja, a ženke će položiti tisuće jaja tijekom proljeća i uginuti ubrzo nakon toga, dovršavajući tako životni ciklus krpelja (9,10).

Ugriz tvrdog krpelja općenito je bezbolan, a proces hranjenja traje nekoliko sati, dana, čak i tjedana. Krpelji šikare trebaju relativnu vlažnost zraka od minimalno 80% kako bi uspjeli preživjeti u razdoblju kada se ne nalaze na domaćinu te je upravo ovo ograničavajući čimbenik njihove rasprostranjenosti. Mogu pokazivati unimodalan, no najčešće imaju bimodalan uzorak aktivnosti kod kojeg su odrasle jedinke i nimfe najaktivnije u proljeće i jesen. Iako je odrasle jedinke krpelja lakše uočiti i prepoznati, važno je napomenuti da su krpelji u stadiju nimfe jednako sposobni prenijeti bolesti. U nekim područjima stopa zaraze nimfalnim krpeljima zapravo je viša od stope infekcije odraslim krpeljima (9).

U slučaju ugriza krpelja, točna identifikacija vrste krpelja i trenutne faze životnog ciklusa može pružiti značajnu pomoć u procjeni rizika i potrebnim medicinskim postupcima.

Među vektorima, prenosiocima uzročnika bolesti, krpelji se nalaze na drugom mjestu, odmah nakon komaraca. Krpelji su biološki vektori jer ne služe samo za prijenos mikroorganizama, već se u njima uzročnici i razmnožavaju i/ili sazrijevaju. Krpelji su vektori virusa, bakterija, parazita i gljiva, a najznačajniji uzročnici, kao i bolesti koje uzrokuju, prikazani su u tablici 1. Također, u tablici 1. navedena je geografska rasprostranjenost i prevalencija pojedinih vrsta krpelja koji su najčešće uključeni u prijenos specifičnih patogena.

Tablica 1. Najznačajnije bolesti i mikroorganizmi koji se prenose krpeljima

Bolest	Patogen (Vektor)	Geografska rasprostranjenost	Prevalencija
KRPELJNI MENINGOENCEFALITIS (KME)	Virus KME (<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i>)	Europa, Azija, Bliski istok	Učestao i proširen
LAJMSKA BORELIOZA (LB)	<i>Borrelia burgdorferi</i> (<i>Ixodes ricinus</i> complex)	Europa, Azija, Sjeverna Amerika	Učestao i proširen
ROCKY MOUNTAIN PJEGAVA GROZNICA	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Zapadna polutka	Učestala
MEDITERANSKA PJEGAVA GROZNICA	<i>Rickettsia conorii</i> kompleks (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>)	Europa, Azija, Afrika, Bliski istok	Manje učestala, uvezena
HUMANA GRANULOCITNA ANAPLAZMOZA (HGA)	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (<i>Ixodes scapularis</i>)	Europa, Sjeverna Amerika	Porast incidencije u Europi
HUMANA ERLIHIOZA	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	SI Amerike	Učestala
TULAREMIJA	<i>Francisella tularensis</i>	Europa, Azija, Sjeverna Amerika	Manje učestao prijenos krpeljom
BABEZIOZA	<i>Babesia microti</i> , <i>Babesia divergens</i> (<i>Ixodes ricinus</i> complex)	Europa, Kina, SZ i SI Amerika	Učestala, prodire u Europu i Aziju

Od virusnih bolesti koje se prenose krpeljima najznačajniji je krpeljni meningoencefalitis (KME). Poznato je da desetak i više vrsta krpelja može poslužiti kao vektor virusa KME, no za održavanje virusa u prirodi najznačajniji su *Ixodes persulcatus* vezan uz područja Azije i Bliskog istoka te *I. ricinus* koji je učestao i proširen na europskom području, pa tako i u Hrvatskoj. Europski krpelji, *I. ricinus*, vektori su, osim virusnih, i više različitih bakterijskih bolesti ljudi i životinja, kao što su borelioze, erlihioza, rikecioze, tularemija, i druge. Radi se prvenstveno o zoonozama, a čovjek se zarazi slučajno kada se profesionalno ili rekreativno nađe u staništu zaraženih krpelja te postane domaćin za njihov krvni obrok. Od parazita koje prenosi *I. ricinus* najveću pažnju zaslužuje *Babesia spp.* Iako je babezija relativno rijetka u

Europi, značajna je jer se većina slučajeva javlja uglavnom u imunokompromitiranih bolesnika u vidu, po život opasne, fulminantne infekcije (3).

6. KRPELJNI MENINGOENCEFALITIS (KME)

Krpeljni meningoencefalitis (KME) je zoonoza koja je endemski rasprostranjena u prirodnim žarištima u Europi i Aziji gdje se mogu naći mali glodavci (rezervoari) i vektori (krpelji, *Ixodes spp.*) kao što je prikazano na slici 6. Međutim, geografska distribucija virusa KME može biti vrlo varijabilna unutar rizičnih područja i može se mijenjati iz godine u godinu. U centralnoj Europi KME pokazuje sezonsku pojavnost s dva pika: lipanj i srpanj te rujan i listopad što i odgovara pikovima aktivnosti krpelja *I. ricinus*.



Slika 6. Opća rasprostranjenost virusa krpeljnog meningoencefalitisa

Preuzeto sa <https://www.cdc.gov/tick-borne-encephalitis/geographic-distribution/index.html>

Zajedno s virusima žute groznice, dengue vrućice, japanskog encefalitisa te zika virusom, virus KME ubraja se u porodicu *Flaviviridae*. Mnogi flavivirusi su patogeni samo za specifičnog domaćina, kao što je virus hepatitisa C iz roda *Hepacivirus*. Ipak, većina poznatih flavivirusa pripada arbovirusima – virusima koji se prenose artropodima, odnosno zaraženim člankonošcima, krpeljima i komarcima (11), a mnogi su važni ljudski i veterinarski patogeni.

6.1. Struktura i biologija virusa KME

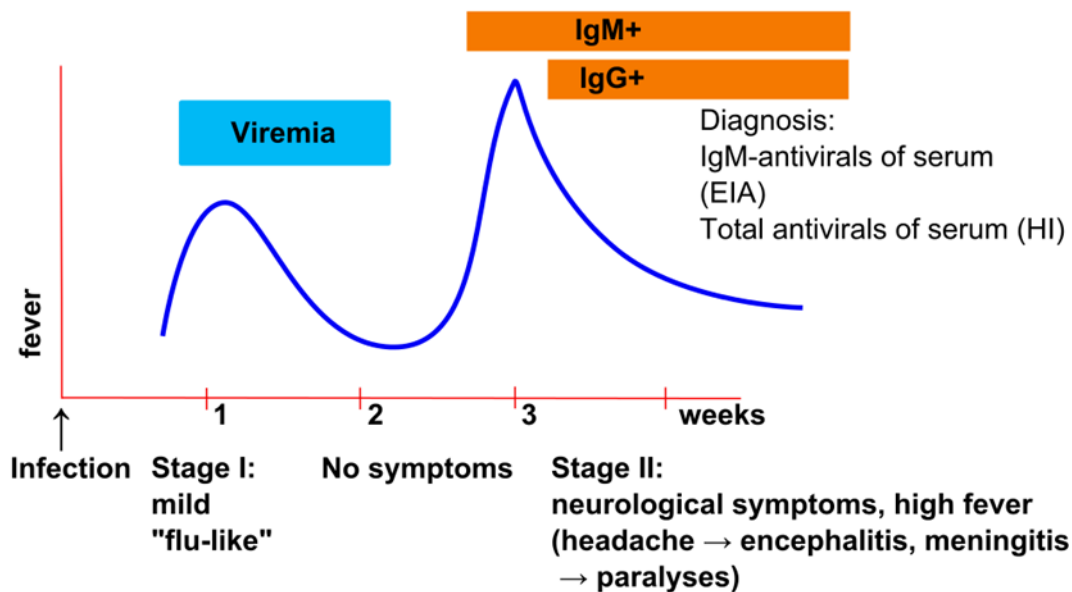
Virus KME sve je veći zdravstveni problem. Uzrokuje tešku bolest koja može dovesti do trajnih neuroloških komplikacija ili smrti, a učestalost KME u stalnom je porastu. Virus KME je kuglasti, ovijeni RNK virus koji pripada rodu *Flavivirus* iz porodice *Flaviviridae*. Nukleinska kiselina kodira tri strukturalna proteina: membranski protein (M), nukleokapsidni protein (C) i glikoprotein ovojnice (E) te sedam nestrukturalnih proteina. E glikoprotein je glavna komponenta zrelog virusa KME, a odgovoran je za prihvaćanje virusa na primljivu stanicu, fuziju virusnih i staničnih ovojnica te stvaranje neutralizacijskih protutijela.

Temeljem geografske distribucije i kliničke slike, razlikuju se tri podtipa virusa KME – srednjoeuropski, sibirski i dalekoistočni (12). Infekcija dalekoistočnim podtipom virusa obilježena je vrlo čestim i teškim znacima encefalitisa te smrtnošću čak i do 20%. Sibirski podtip karakteriziran je nešto blažom kliničkom slikom dok je infekcija europskim podtipom virusa karakterizirana bifazičnim tijekom te čestim rezidualnim sekvelama.

6.2. Klinička slika KME

Većina infekcija uzrokovanih virusom KME je asimptomatska, ali simptomatski slučajevi obično imaju neurološke manifestacije, kao što su meningitis, encefalitis i meningoencefalitis. Pobol i smrtnost od KME varira ovisno o podtipu virusa. Bolest uzrokovana europskim podtipom povezana je s neurološkim posljedicama u do 10% pacijenata, sa stopom mortaliteta od 0,5-2%. Bolesnici s infekcijom izazvanom sibirskim podtipom skloni su razvoju produljenih infekcija sa stopom smrtnosti od 2-3%, dok dalekoistočni podtip uzrokuje teže bolesti sa smrtnošću u rasponu od 5-20% (12). KME je teška bolest koja često rezultira doživotnim neurološkim i neuropsihijatrijskim komplikacijama i može dovesti do smrtnog ishoda.

Bolest se akvirira ugrizom zaraženog krpelja. Najvažniji prijenosnik virusa KME je krpelj *Ixodes ricinus*, a moguć je i prijenos konzumacijom nepasteriziranog mlijeka zaražene životinje. Upravo je takav slučaj zabilježen u Gorskom kotaru 2019. godine kada je KME povezan s konzumacijom nepasteriziranog kozjeg mlijeka iz istog izvora. Kod svih je bolesnika bolest dokazana serološki, a prezentirala se kao febrilna bolest s općom slabošću i bolovima u mišićima (13). Međutim, u najvećem broju slučajeva infekcija je asimptomatska (70-95%). Inkubacija traje četiri do 28 dana, prosjek iznosi osam dana. Kod većine bolesnika koji imaju manifestnu kliničku sliku, karakterističan je bifazični tijek bolesti. (Slika 7). Prvo se javlja febrilna faza sa simptomima općeg infektivnog sindroma i obično traje tjedan dana te odgovara viremiji. Zatim se javlja asimptomatsko razdoblje koje traje do dvadesetak dana, a potom slijedi druga faza bolesti koju osim općih simptoma karakterizira tremor, zažarenost lica te razvoj kliničke slike encefalitisa. Iako se bolest najčešće manifestira kao kratkotrajno febrilno stanje praćeno slabošću, općim simptomima te općim bolnim sindromom (*morbus minor*), nekad se infekcija komplicira razvojem simptoma meningitisa, meningoencefalitisa ili meningomijeloencefalitisa (*morbus major*). Simptomi zbog afekcije središnjeg živčanog sustava javljaju se u drugoj fazi bolesti, nakon relativno kratke afebrilnosti, ali također može se dogoditi da razvoju encefalitisa ne prethodi *morbus minor*. Uz encefalitis, za KME je karakterističan razvoj delirija, tremora i disartrijske. Također, kao komplikacija zbog zahvaćanja kralježnične moždine može se javiti i paraliza živaca, u ovom slučaju češće se pojavljuje paraliza mišića ramenog obruča. Takvi oblici zaključno imaju lošiju prognozu (14). Dakle, *morbus minor* definiramo kao kratkotrajno febrilno stanje koje odgovara viremiji, a *morbus major* slijedi nakon razdoblja afebrilnosti te je karakterizirana neurološkim simptomima, meningoencefalitisom, paralizom te visokom vrućicom.



Slika 7. Krpeljni meningoencefalitis – tijek bolesti i dijagnostika

Preuzeto i prilagođeno sa https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TBE_symptoms.svg

6.3. Mikrobiološki postupci u dijagnostici KME

Dijagnoza KME postavlja se na temelju kliničke slike, epidemioloških podataka te analize likvora, a potvrđuje se mikrobiološkim serološkim krvnim pretragama. Konačna dijagnoza KME temelji se na detekciji specifičnih IgM protutijela u cerebrospinalnoj tekućini (intratekalna proizvodnja) i/ili serumu. Zbog jednostavnosti, automatizacije i brze dostupnosti rezultata testova, enzimski imunisorbentni testovi (ELISA) su metoda izbora za otkrivanje anti-KME antitijela. (15). Imunoenzimskim testom, specifična anti-KME protutijela pozitivna su pri pojavi znakova KME tijekom druge faze bolesti kada su prisutni neurološki simptomi. (Slika 7). Rano nakon početka bolesti specifična antitijela mogu se naći u likvoru samo u 50% bolesnika. Izolacija virusa iz krvi ili otkrivanje specifične nukleinske kiseline u krvi ili

cerebrospinalnoj tekućini lančanom reakcijom polimeraze reverzne transkriptaze (RT-PCR) obično je uspješna samo tijekom prve viremične faze bolesti prije serokonverzije.

Prema definicijama Europskog centra za kontrolu bolesti (ECDC) iz 2011. godine, potvrda KME temelji se na kombinaciji kliničkih simptoma, nalazu specifičnih IgM i IgG antitijela u krvnom serumu ili nalazu IgM (+/- IgG) protutijela u likvoru ili detekcijom RNK virusa PCR-om u kliničkim uzorcima.

Specifičnog antivirusnog lijeka za KME nema stoga je najbolja zaštita cijepljenje. Cijepljenje se provodi u tri doze i preporučuje se osobama koje često borave u prirodi ili su profesionalno vezani uz boravak u prirodi. Bitno je napomenuti da se cijepljenje ne provodi nakon ugriza krpelja već se radi o profilaksi. Nakon što se cijepljenje provede u potpunosti, procijenjuje se da je zaštita od razvoja KME-a 98% i više (16).

7. LAJMSKA BORELIOZA (LB)

7.1. *Borrelia* spp.

Borelije su spiralne bakterije koje pripadaju spirohetama. Građene su od nepravilnih zavoja, vrlo su savitljive te se pokreću rotacijom i uvijanjem. Mogu se kultivirati u tekućim podlogama koje sadržavaju serum, krv odnosno tkivo. Također, brzo se razmnožavaju u pilećem embriju nakon inokulacije krvi pacijenta na korioalantoisnu membranu. Boje se uobičajenim bakteriološkim bojenjima kao što su Gram, Giemsa i Wright te se mogu mikroskopirati u tamnom polju. Više vrsta iz roda *Borrelia* uzročnici su bolesti, obično nakon ugriza člankonožaca. Osim lajmske borelioze, borelije su uzročnici i epidemijskih odnosno endemskih oblika povratnih groznica. Danas poznajemo dvadesetak vrsta borelija iz tzv. LB kompleksa. Njih razlikuje geografska rasprostranjenost pa su tako za područje Europe

značajne borelije iz kompleksa *Borrelia burgdorferi sensu lato*. U tablici 2. navedene su najčešće kliničke manifestacije, zemljopisna smještenost te vektori za borelije iz navedenog kompleksa.

Tablica 2. Kliničke i epidemiološke značajke različitih članova kompleksa *Borrelia burgdorferi sensu lato*

(preuzeto iz reference 19.)

Genospecies	Prevladavajuća klinička slika	Zemljopisna smještenost	Vektor (Ixodes)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	artritis	SAD Europa	<i>I. scapularis</i> <i>I. ricinus</i>
<i>Borrelia garinii</i>	neurološke manifestacije	Europa Azija	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>
<i>Borrelia afzelii</i>	kasne kožne manifestacije - ACA	Europa Azija	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>
<i>Borrelia valaisiana</i>	apatogen	Europa	<i>I. ricinus</i>
<i>Borrelia lusitaniae</i>	apatogen	Europa	<i>I. ricinus</i>
<i>Borrelia japonica</i>	apatogen	Japan	<i>I. ovatus</i>
<i>Borrelia lonestari</i>	apatogen	SAD	<i>Amblyomma americanum</i>

U Europi su u ljudi izolirane *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. spielmanii* te *B. bavariensis*. Za područje SAD-a jedina patogena borelija za ljude je *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (8).

7.2. Klinička slika lajmske borelioze

Za područje Europe od javnozdravstvenog značenja je lajmska borelioza. Navedena bolest je zoonoza koju prenose krpelji roda *Ixodes*, a na ovdašnjim područjima Europe najprije vrste *Ixodes ricinus*. Sama pojava bolesti pokazuje sezonski karakter upravo zato jer je ovisna o aktivnosti krpelja i njihovom životnom ciklusu te o boravku ljudi u prirodi. Prijenos *B.*

burgdorferi na ljude nastaje unosom borelije iz sline krpelja ili regurgitiranim sadržajem crijeva krpelja. Patogenezi sigurno pridonosi borelijska pokretljivost. Zahvaljujući svojoj gibljivosti borelija se odmiče od mjesta ulaska u organizam, prodire duboko u tkiva i izmiče imunom odgovoru, prije svega fagocitozi. Bakterija će se prihvatiti za proteoglikane stanica u tijelu domaćina pomoću receptora za glikozaminoglikane koje posjeduje. Upravo zbog mogućnosti migriranja nakon ulaska u stanice domaćina nastati će karakteristične kožne promjene. Dalje se širi krvlju ili limfom na druga mjesta u koži, koštano-mišićni sustav te na druga mjesta u organizmu. Lajmska boreliozna se poput ostalih bolesti uzrokovanih spirohetama pojavljuje u ranim i kasnim stadijima. U ovom slučaju ranu infekciju predstavljaju stadij jedan, lokalizirana infekcija i dva, diseminirana infekcija, dok perzistentna infekcija odnosno kasna diseminirana bolest predstavlja treći stadij (17). Karakteristična kožna promjena koja nastaje zbog spomenute migracije borelija pojavljuje se tri dana do čak četiri tjedna nakon ugriza krpelja (period inkubacije) (14). Ova karakteristična kožna promjena odgovara prvom stadiju lajmske borelioze te se naziva migrirajući eritem odnosno erythema migrans. Karakterizira ga crveno područje na mjestu ugriza koje se polako širi, a područje u središtu polako blijedi. Klasični izgled EM prikazuju slika 2.



Slika 8. Erythema migrans

preuzeto sa https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/rashes.html

Ponekad se može manifestirati samo kao difuzno crvenilo bez centralnog blijedenja, ali i u nepravilnim oblicima ovisno o tome koje dermatome zahvaća. Zanimljivo je da se u odraslih podjednako pojavljuje na licu i trupu, dok se u djece najčešće javlja u području lica u obliku crvene vrpce. Također, eritem može biti praćen općim simptomima (zimica, tresavica, bol u mišićima, glavobolja), odnosno gripoznim stanjem (11). Drugi stadij koji se obično javlja tjednima ili mjesecima kasnije je artritis odnosno artralgiya, razni neurološki simptomi praćeni meningitisom (neuroborelioza), paralizom facijalnog živca te radikulopatijom. Karakterističan je Bannwarthov sindrom kojeg karakterizira trojstvo simptoma: klijenut ličnog živca, limfocitni meningitis i radikularna bol. Sindrom je načelno samoograničavajući. Također može se javiti srčana bolest s poremećajima provodnje (specifičan AV blok II. stupnja) te mioperikarditis. Treći stadij počinje čak i godinama nakon primarne infekcije kao kronično oštećenje kože, zglobova i živčanog sustava (18,19). Kasne i kronične manifestacije LB karakterizirane su odlaganjem kompleksa antigen-protutijelo na raznim mjestima u organizmu. Sama definicija kronične LB glasi višemjesečna klinička bolest praćena jakim imunskim odgovorom s velikom količinom protutijela (2,20).

7.3. Mikrobiološki postupci u dijagnostici LB

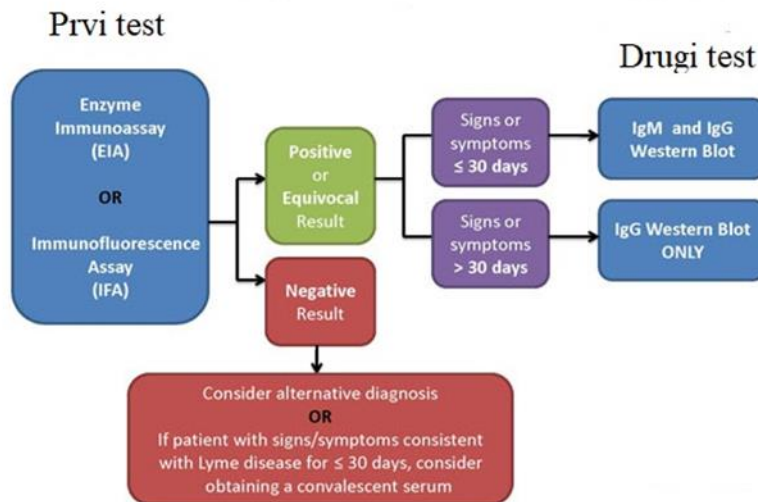
Lajmska borelioza se dijagnosticira na temelju simptoma, fizikalnih nalaza (npr. osip) i anamnestičkih podataka o izlaganju zaraženim krpeljima. EM predstavlja patognomoničnu kožnu manifestaciju LB koju nije potrebno laboratorijski dokazivati. Nasuprot tome treba poznavati imunski odgovor stečen prilikom EM u slučaju da se nakon određenog vremena jave simptomi zbog kojih bi trebalo isključiti akutnu infekciju. Druge kliničke slike poput artritisa, AV bloka, meningitisa, pareze facijalnog živca, iziskuju mikrobiološku potvrdu jer nisu karakteristične isključivo za sliku LB.

Metode za dokaz LB dijelimo na izravne i neizravne. U izravne metode svrstavamo molekularnu dijagnostiku (PCR) i kultivaciju dok u neizravne pripada serologija. Iako kultivacija *B. burgdorferi* iz uzoraka biopsije kože iz kožnih lezija za koje se smatra da su EM može biti učinkovit postupak za potvrđivanje dijagnoze lajmske bolesti, ne radi se o uobičajenoj dijagnostičkoj metodi zato što su borelije izrazito nutritivno zahtjevne, a postupak dugotrajan (11). Osim toga, borelije su u uzrocima rijetke pa kultivacija često može biti neuspješna. Dokazivanje nukleinske kiseline molekularnim metodama (PCR) unijelo je revoluciju zbog mogućnosti brzog dobivanja rezultata. Svejedno, mana ove dijagnostike je čest lažno negativan nalaz upravo zbog malog broja borelija u uzorku.

Najzastupljenija metoda u rutinskoj dijagnostici LB je serološka detekcija specifičnih IgM i IgG protutijela. No, ponekad rezultati mogu biti lažno pozitivni, ali izostanak imunskog odgovora ne mora nužno značiti i izostanak infekcije. Za početak važno je razlikovati dvije kategorije antigena. Prvu kategoriju čine adhezini, flagelini te membranski proteini koji su često zajednički borelijama, ali i drugim bakterijama. Ranije preboljene infekcije mogu u organizmu ostaviti protutijela koja će križno reagirati i s antigenima na borelijama pa tako pozitivna serološka reakcija na takve antigene nema veliku važnost. Drugu kategoriju čine antigeni koji su specifični za borelije uzročnike LB i nema ih u drugih bakterija. U te antigene ubrajamo Osp A, Osp B, Osp C i ostale. Navedeni imaju daleko veću dijagnostičku važnost i smatraju se specifičnim antigenima za infekciju LB. Specifična protutijela nastaju vrlo sporo – IgM za tri do šest tjedana, a IgG za mjesec dana do čak tri mjeseca.

Iz navedenih razloga uvijek se preporučuju dodatna testiranja, odnosno mikrobiološka dijagnostika se provodi u dva koraka ili stupnja. (Slika 9) Oba koraka su obavezna i mogu se izvesti iz istog uzorka krvi. Testiranje u dva koraka podrazumijeva prvo izvođenje enzimskog imunotesta (EIA, ELISA) ili imunofluorescentnog testa (IFA). Ako je rezultat negativan, daljnje testiranje se ne preporučuje. Ukoliko je test negativan, a postoji klinička sumnja da se

radi o LB, potrebno je pratiti dinamiku stvaranja protutijela testirajući novi uzorak seruma nakon četiri do šest tjedana. Ako je rezultat prvog testa pozitivan ili neodređen, graničan, treba izvesti drugi korak, detekciju protutijela na specifične antigene Western blot metodom.



Slika 9. Shematski prikaz dvostupanjske dijagnostike LB

Preuzeto i prilagođeno sa https://www.cdc.gov/lyme/healthcare/clinician_twotier.html

Terapija LB podrazumijeva primjenu antibiotika amoksiciklina, doksiciklina ili cefuroksima u trajanju od 14 do 21 dan. Rana primjena antibiotske terapije može dovesti do suprimacije humoralnog imunskog odgovora pa se kod takvih pacijenata neće zabilježiti nastanak secifičnih IgM i IgG protutijela (21).

8. TULAREMIJA

Čovjek se tularemijom zarazi ili nakon kontakta sa zaraženom životinjom (najčešće su to mali sisavci – zečevi i glodavci) ili ugrizom krpelja koji su najčešći prenosioci s iste zaražene životinje. Iz skupine insekata osim krpelja kao vektori uzročnika tularemije spominju se komarci, buhe, uši i muhe. Radi se o zoonozi te je bolest često prisutna među farmerima, veterinarima, laboratorijskim djelatnicima te osobama koje rade s mesom.

8.1. *Francisella tularensis* (FT)

Francisella tularensis je aerobni gram negativni kokobacil koji se vrlo rijetko vidi u mikroskopskim tkivnim preparatima. Vrlo je otporna bakterija, a budući da je unutarstanični parazit može inficirati veliki broj stanica. Uzročnik je tularemije odnosno zečje ili u nekim slučajevima nazivane i jelenske vrućice (10). Razlikujemo četiri podvrste FT, *F. tularensis tularensis* (tip A), zatim *holartica* (tip B), *mediasiatica* i *novicida*. Najvirulentnija od svih podvrsta je *F. tularensis tularensis* koja je rasprostranjena samo u Sjevernoj Americi (22).

8.2. Klinička slika tularemije

Klinička slika tularemije ovisi o putu ulaska mikroorganizma pa tako oblike bolesti možemo podijeliti na unutarnje i vanjske. Bolest najčešće počinje naglo vrućicom, tresavicama i slabošću. Oboljeli često imaju glavobolje, gastrointestinalne simptome poput proljeva i povraćanja te klonulost i bolove u mišićima. Ovisno o mjestu ulaska, postoji nekoliko kliničkih manifestacija tularemije. *Ulceroglandularna tularemija* je najčešći oblik. Karakteriziran je visokom temperaturom te papuloznom lezijom s ulceracijom i regionalnom limfadenopatijom. *Glandularna tularemija* javlja se s otekućem regionalnih limfnih čvorova, ali bez kožne promjene (23). *Okuloglandularna tularemija* manifestira se jednostranim konjunktivitisom s regionalnom limfadenopatijom. Tularemija koja nastaje inhalacijom uzročnika te se manifestira respiratornim simptomima, često pleuralnim izljevom, peribronhalnim infiltratima i može

dovesti do ARDS-a naziva se *pneumoničnom tularemijom*. *Faringealna tularemija* manifestira se visokom temperaturom, izrazito jakom grloboljom te oteklinom vrata. *Septični* odnosno tifoidni oblik najteže se otkriva. Klinička slika nalikuje sepsi, prisutna je dehidracija s hiperpireksijom te izrazitom prostracijom i poremećajem općeg stanja. Mortalitet ovog oblika je vrlo visok. Posljednji oblik je *abdominalni* kada je primarni afekt smješten u crijevima. Nastaju ulceracije s oteklinom mezenterijalnih limfnih čvorova te se manifestira gastrointestinalnim simptomima te enteroragijom.

8.3. Mikrobiološka dijagnostika tularemije

Za serološka testiranja klinički uzorak je krv, odnosno serum, dok se za kultivaciju mogu uzeti uzorci aspirata limfnog čvora, dubljih tkiva te bioptata ulkusa. FT raste na podlogama obogaćenim cisteinom i životinjskim bjelančevinama. Budući da je FT vrlo infektivna, može izazvati infekciju udisajem svega deset bakterija, sve manipulacije i rukovanja bakterijom u laboratoriju zahtijevaju provođenje postupaka u skladu s razinom tri biološke sigurnosti (BSL III) (24). Zbog svoje visoke infektivnosti potencijalno može biti bioteroristički agens. Stoga, iako se bakterija može uzgojiti, dijagnoza se uglavnom temelji na serološkim ispitivanjima. Zbog moguće križne reaktivnosti i diferencijalne dijagnostike preporučuje se učiniti i test na brucelozu.

Dijagnoza tularemije postavlja se najčešće serološki testom izravne fluorescencije (DFA) ili PCR-om (21). Prednost im je svakako brzina izvođenja, a mana specifičnost i osjetljivost. Testovi postaju pozitivni tek u drugom tjednu bolesti, međutim treba potvrditi četverostruki porast titra protutijela u parnim serumima. Mana je što također obje klase protutijela mogu perzistirati i više od deset godina pa se vrlo teško može razlikovati akutna infekcija od prošle. Nekad se koristio tularinski test koji će postati brzo pozitivan nakon primarne infekcije (već krajem prvog tjedna), međutim kao i kod tuberkulinskog ostat će pozitivan godinama jer označava da je osoba jednom bila senzibilizirana na FT i njene antigene.

Lijekovi izbora za terapiju tularemije su aminoglikozidi i kinoloni. U težim oblicima primijenjuje se i gentamicin, a može i streptomycin koji u tom slučaju ima prednost. Ponekad su potrebne i kirurške intervencije poput punkcija i drenaža u slučajevima supurativnih upala limfnih čvorova ili empijema (25,26).

9. HUMANA GRANULOCITNA ANAPLAZMOZA (HGA) I HUMANA MONOCITNA ERLIHIOZA (HME)

Humana granulocitna anaplazmoza je zoonoza koja se prenosi krpeljima. Uzrokuju ju bakterije iz porodice *Anaplasmataceae*, a za čovjeka značajne vrste su *Anaplasma phagocytophilum* koja uzrokuje humanu granulocitnu anaplazmozu (HGA) te *Ehrlichia chaffeensis* – uzročnik humane monocitne erlihioze (HME) (27). Iako su anaplazme i erlihije poznati uzročnici bolesti u životinja već duže vrijeme, prvi klinički slučaj HGA dokazan je u SAD-u 1986. godine, u Europi 1996. godine u Sloveniji dok je u Hrvatskoj prvi slučaj opisan 1998. godine. Anaplazme su isključivo unutarstanični Gram negativni kokobacili nalik rikecijama. Važno je spomenuti da ove bakterije izbjegavaju imunski odgovor domaćina upravo zbog toga što za sintezu svoje membrane koriste kolesterol od domaćina jer ne posjeduju gene za sintezu vlastitih lipoproteina i peptidoglikana. Životni ciklus anaplazma i erlihija odvija se između dva domaćina – krpelja i sisavaca dok su primarni domaćini šumski glodavci, ali i psi za koje se smatra da predstavljaju drugi rezervoar za ljudske infekcije. Nakon ujeda krpelja, anaplazmoze i erlihije se šire prema slezeni i koštanoj srži te će tamo inficirati još nediferencirane stanice iz kojih će kasnije nastati stanice monocitne te mijeloične loze. Primarna replikacija za *A. phagocytophilum* odvija se u granulocitima te u makrofagima i monocitima za *E. chaffeensis*. Anaplazma djeluje negativno na neutrofile u kojima se nalazi na način da smanjuje prijanjanje za receptore na epitelu, smanjuje mogućnost kretanja kroz endotel te djeluje supresivno na fagocitozu. Navedene bakterije imaju klasičnu sezonsku pojavnost koja je ovisna o aktivnosti krpelja (11,28). Javljaju

se najviše od proljeća pa do jeseni. Anaplazme su karakteristične za područja koja odgovaraju endemskim područjima za LB i KME zato što dijele istog vektora – krpelja iz roda *Ixodes*. Vektori se zaraze prijelazom stadija krpelja iz larve u nimfu te također prijelazom nimfe u odrasli oblik što nazivamo transstadijski prijenos, dok transovarijskog prijenosa, kao kod LB i KME, nema.

Kliničke slike anaplazmoze i erlihioze su jako slične pa se isključivo na temelju simptoma ne mogu razlikovati. Uglavnom je to blaga bolest koja prolazi samostalno bez ikakvog specifičnog liječenja. Simptomi uglavnom započinju desetak dana od ugriza krpelja kao gripozno stanje s vrućicom, cefalgijom, slabošću i bolovima u mišićima. Gastrointestinalni simptomi rjeđe su zastupljeni. Rijetko se javlja i osip koji može biti makulopapulozni ili u obliku petehija, a češće se pojavljuje u HME.

Budući da se dijagnoza ne može postaviti isključivo klinički bitni su i laboratorijski nalazi. Za HGA karakteristična je bicitopenija odnosno leukopenija sa skretanjem krve slike ulijevo – pomak prema manje zrelim oblicima bijelih krvnih stanica. Prisutna je i trombocitopenija, ali i visoke vrijednosti jetrenih parametara te LDH, CPK i C-reaktivnog proteina. U HME može se zamijetiti blaža anemija. Izrazito su rijetki neurološki simptomi, a u HME se oni opisuju kao zakočenost vrata, poremećaji svijesti te klonusi. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze razne bolesti sa sličnom kliničkom slikom, a prenose se istim vektorom. Uvijek treba isključiti KME, LB, leptospirozu, babeziozu te tularemiju kao i neke druge osipne bolesti.

Kao što je već navedeno HGA i HME klinički se ne mogu razlikovati pa zahtijevaju korištenje specifičnih testova za međusobno razlikovanje. Potvrda dijagnoze temelji se na određivanju specifičnih antitijela u krvi, dokaza nukleinske kiseline PCR metodama te traženju morula u mikroskopskom preparatu razmaza krvi. Protutijela IgM klase počinju se pojavljivati već 24 sata nakon pojave prvih simptoma, odnosno treći do peti dan te perzistiraju čak do sedam tjedana. Protutijela IgG klase javljaju se desetak dana nakon infekcije, dosežu vrhunac unutar

tri tjedna te mogu dugo perzistirati u relativno visokom titru. Obavezno je testirati minimalno dva uzorka seruma; jedan je serum akutne faze, a drugi je rekonvalescenti dva do četiri tjedna kasnije. Potvrdni kriteriji za dijagnozu su serokonverzija i minimalno četverostruki porast titra protutijela IgG. Također u ranoj febrilnoj fazi za dokaz mogu se pokušati pronaći morule – nakupine granulocita odnosno monocita u citoplazmi; u preparatima krvi, likvora ili koštane srži. Nalaz ima visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost (29).

Što se tiče liječenja ono bi trebalo započeti u svih bolesnika s erlihiozom i anaplazmozom. Terapija izbora je doksiciklin u trajanju koje ovisi o težini bolesti, a minimalno dok pacijent nije nekoliko dana afebrilan (27).

10. RIKECIOZE

Rikecioze su skupina bolesti koje uzrokuju vrste iz roda *Rickettsia*, obveznih unutarstaničnih bakterija. Većinu rikecioza prenose krpelji, ali ih mogu prenijeti i buhe, uši i grinje. Iako su široko rasprostranjene diljem svijeta, raširenost određenih vrsta, pa prema tome i određenih bolesti variraju ovisno o zemljopisnom položaju.

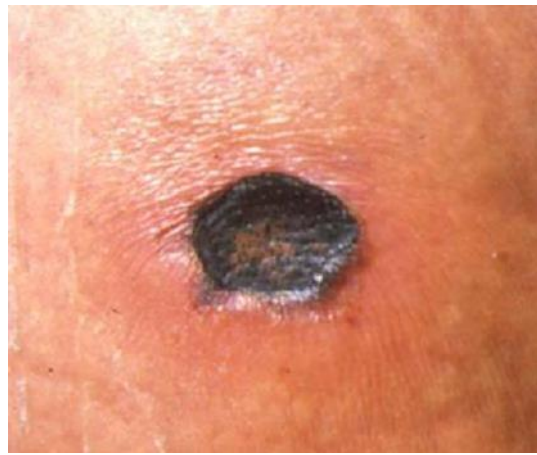
Rod *Rickettsia* dijeli se u tri skupine:

1. Rikecije pjegavih tifusa (*R. prowazekii*, *R. typhi*)
2. Rikecije pjegavih groznica (*R. rickettsii*, *R. conorii*...)
3. Skupina starijih rikecija (*R. canadensis*, *R. bellii*)

Za Hrvatsku, najznačajnije su rikecije pjegavih groznica koje se prenose krpeljima. *R. conorii* uzročnik je mediteranske pjegave groznice (MPG), a pojavljuje se u mediteranskim i ostalim suptropskim područjima. Mediteranska pjegava groznica najraširenija je rikecioza. Glavni

domaćin je pas, a vektor smeđi pseći krpelj *Rhipicephalus sanguineus*. Bolest je udomaćena i česta, pojavljuje se sezonski kod nas u području Dalmacije, osobito u priobalnom i otočnom području.

Kliničku sliku MPG karakterizira primarni afekt – crni ulkus odnosno *tache noire* koji je prikazan na slici 10. zatim povećanje regionalnih limfnih čvorova te karakterističan makulopapulozni osip koji zahvaća cijelo tijelo uključujući dlanove tabane.



Slika 10. Crni ulkus (*tache noire*) u bolesnika oboljelih od mediteranske pjegave groznice

(Slika preuzeta s https://www.researchgate.net/figure/b-Dark-spot-Tache-noire-in-a-patient-with-Mediterranean-spotted-fever_fig1_265125362)

Osim toga javljaju se opći simptomi, vrućica, tresavica i cefalgija. Iako se ponekad oboljeli ne sjećaju ugriza krpelja to se može objasniti ugrizom zaražene larve kojeg ljudi često ne primijete. Dijagnoza se potvrđuje PCR-om te serološki u parnim serumima. Protutijela klase IgM mogu se dokazati pet do deset dana nakon simptoma, međutim često dolazi do križne reaktivnosti s antigenima sojeva proteusa pa je test nisko osjetljiv i specifičan. Upravo zbog navedenog zamijenjen je mikro-IF testom, čija je osjetljivost i specifičnost za dijagnosticiranje rikecioza vrlo visoka; čak više od 99%. Ovim se testom mogu dokazati protutijela i IgM i IgG (30).

Lijek izbora za rikecioze predstavlja doksiciklin (31).

11. BABEZIOZA

Babesioza je zarazna bolest koja se na čovjeka prenosi ugrizom krpelja. Uzrokovana je protozooom iz roda *Babesia* koja inficira eritrocite i raširena je među životinjama. U SAD-u dominira *Babesia microti*, dok se na području Europe nalazi *Babesia divergens*. Infekcije ovim krvnim protozooom su rijetke (11). Ipak incidencija babesioze raste na europskim i azijskim područjima. Težina same infekcije uvelike ovisi o vrsti babesije, ali i imunološkom sustavu oboljelog. Životni ciklus *Babesia microti* obuhvaća dva domaćina, koji uključuje glodavca, prvenstveno bijelog miša i krpelja iz roda *Ixodes*. Tijekom krvnog obroka krpelj zaražen babesijom unosi sporozoite u miša. Sporozoiti ulaze u eritrocite i podliježu aseksualnoj reprodukciji (pupanju). U krvi se zatim neki paraziti diferenciraju u muške i ženske spolne stanice, iako se o ne mogu razlikovati svjetlosnim mikroskopom. Definitivni domaćin je krpelj. Nakon što ih proguta odgovarajući krpelj, gamete se sjedinjuju i prolaze kroz sporogonski ciklus sprogoniju koja rezultira sporozoitima. Transovarijalni prijenos (također poznat kao vertikalni ili nasljedni prijenos) dokumentiran je za "velike" vrste babesija, ali ne i za "male" babesije, kao što je *Babesia microti*.

Ljudi ulaze u ciklus slučajno kada ih ugrizu zaraženi krpelji. Tijekom krvnog obroka krpelj zaražen babesijom unosi sporozoite u čovjeka. Umnožavanje parazita u krvnom stadiju odgovorno je za kliničke manifestacije bolesti. Simptomi počinju nakon perioda inkubacije koji obično traje i do četiri tjedna. U osoba s urednom funkcijom imunološkog sustava infekcija se manifestira kao blaga bolest, s parazitacijom ne većom od 4%. Simptomi koji dominiraju nalikuju na gripozno stanje. Uočava se pad Hb i Htc-a te porast LDH i jetrenih proba. Prisutne

su i retikulocitoza te trombocitopenija. U osoba s imunokomprimiranim imunološkim sustavom parazitemija može postići vrijednosti veće od 4% što će se očitovati i težom kliničkom slikom.

Na ovu babeziju treba pomisliti kod kliničkih slika nalik na malariju. Uzročnik se kod simptomatskih osoba obično dijagnosticira pregledom uzoraka krvi pod mikroskopom i uočavanjem parazita unutar crvenih krvnih stanica, a dodatno se može potvrditi PCR-om. Serologija nije značajna u akutnoj bolesti.

Liječenje se provodi kombinacijom atovakona i azitromicina (32).

12. RASPRAVA

Krpelji su značajni prenosioci mikroorganizama na ljude. Za njihovu aktivnost i sazrijevanje bitni su meteorološki uvjeti, vlažnost zraka, oborine i temperatura. Njihov pik aktivnosti uglavnom je bifazičan s maksimumom njihove aktivnosti u svibnju/lipnju odnosno rujnu/listopadu (1, 2). Kao i na cjelokupnu prirodu, klimatske promjene i globalno zatopljenje imaju učinak i na krpelje. Trend porasta temperature najmanje je prisutan na ekvatoru, no širi se prema polovima. Isto tako aktivnost krpelja širi se i prema višim nadmorskim visinama zbog viših temperatura. Stanište krpelja se širi, a broj krpelja raste. Češke istraživačke studije proučavale su aktivnost krpelja *Ixodes* na gorskim češkim i europskim područjima. Podaci koji su prikupljeni prikazuju pomak staništa krpelja za čak 500 metara nadmorske visine. Osim promjene staništa bitna je i sezonska aktivnost koja je direktno povezana sa srednjom mjesečnom temperaturom zraka. Budući da na pojavu jesenskog maksimuma direktan utjecaj imaju vremenski uvjeti sredinom ljeta nije čudno da se u iznadprosječno toplim ljetima bilježi pomak sezonskog maksimuma aktivnosti koji se trebao dogoditi u rujnu odnosno listopadu na zimske mjesece. Tijekom nadprosječno tople jeseni 2006. godine istraživanja Dautela sa sur. pokazuju produženu zimsku aktivnost nimfi i odraslih jedinki krpelja *Ixodes ricinus*. Za ljude

koji su često u prirodi zbog poslova ili rekreacije, vrlo je bitna spoznaja o aktivnosti krpelja u onim mjesecima za koje se smatra da su oni inaktivni. Porast temperature djeluje i na biologiju patogena koje krpelji prenose i njihovu replikaciju pa se tako u protekla dva desetljeća bilježi porast stope oboljenja od LB i KME, ali i babezioze i humane anaplazmoze. Iako su se stanište i sezonski maksimum definitivno promijenili, u istraživanju Mišić-Majerus i suradnika klinička slika nije praćena značajnijim promjenama ili odstupanjima (33). Navedene podatke bitno je uzeti u obzir zbog toga što će fenomen porasta temperature i globalnog zatopljenja nastaviti mijenjati svjetsku klimu te će zajedno s rastom vrijednosti prosječne mjesečne temperature doći i do porasta broja i veličine endemskih regija u kojima obitavaju krpelji odnosno mikroorganizmi koji se njima prenose. Kako bi prevenirali razvoj neke od bolesti čiji je vektor krpelj, moramo provoditi i mjere zaštite od krpelja. One se, osim cijepljenja, sastoje od nošenja prikladne odjeće i obuće prilikom boravka u prirodi, primjeni repelenata na izloženim dijelovima kože te detaljnog pregleda cijelog tijela (osobito teško dostupnih mjesta poput područja iza uha, prepone, vrat, zatiljak...) nakon boravka u prirodi. Kod djece bitno je pregledati glavu jer će se krpelji zbog djetetove visine najčešće tamo zadržati. Ako se pak primijeti ugriz krpelja bitno ga je čim prije ispravno ukloniti. Vrijeme boravka na tijelu čovjeka proporcionalno je s mogućnošću prijenosa infekcije, a osim toga krpelja je teže ukloniti što je duže pričvršćen. Bitno je naglasiti da se krpelja ne smije premazivati nikakvim sredstvima (alkohol, ulje, petrolej), paliti niti istiskivati jer će to povećati mogućnost zaraze jer krpelj tada lučiti veću količinu sekreta. Ukoliko ujed krpelja prođe nezapaženo, a jave se simptomi nekih od bolesti ranije opisanih u radu bitno je obratiti se liječniku (34).

13. ZAKLJUČAK

Krpelji predstavljaju značajne vektore zoonoza za ljude i sve veći javnozdravstveni problem. Njihova aktivnost obično je sezonska s vrhuncem aktivnosti u svibnju odnosno rujnu. Iako će većina ugriza krpelja proći asimptomatski i nezapaženo, ipak će se neki ugrizi manifestirati kliničkom slikom koja ovisi o mikroorganizmu kojeg krpelj prenosi. Za prijenos patogena na ljude u Europi je najznačajniji su krpelji roda *Ixodes*. Upravo zbog potonjih bitno je znati prepoznati kliničke slike LB i KME kao najučestalijih bolesti koje se prenose krpeljima. Klinička slika KME je obično bifazična s razvojem *morbus minor*, a u težim kliničkim slikama i *morbus major*. Karakteristična klinička slika za LB je EM. Manifestira se kao centralno crvenilo na mjestu uboda koje se širi i blijedi u središtu. Sama migracija osipa korelira sa širenjem borelija kroz organizam čovjeka. Osim ovih najčešćih, uz epidemiološki podatak o ubodu krpelja moguće je posumnjati i na druge krpeljom prenosive bolesti poput tularemije, rikecizioza, babezioze te humane erlihioze i anaplazmoze. Osim akutnih manifestacija ove bolesti karakteriziraju i kasne kliničke manifestacije koje je tada teško povezati s mikroorganizmom jer nisu patognomonične. Kako bi se prevenirale ove bolesti moraju se provoditi mjere zaštite protiv krpelja. Osim cijepljenja ovdje pripada i pravilna oprema za boravak u prirodi te pravilna higijena i pregled tijela nakon boravka u prirodi. U slučaju ugriza, s krpeljom treba pravilno manipulirati kako bi se šanse za transmisiju patogena svele na minimum. Fenomen globalnog zatopljenja osim na širenje staništa krpelja na više nadmorske visine, djeluje povoljno i na replikaciju patogena u vektoru čime je transmisija olakšana. Zaključno, ljudi bi trebali djelovati u smjeru prevencije provodeći cijepljenje i mjere zaštite od ugriza krpelja, a u slučaju ugriza pravilno manipulirati s krpeljom te ukoliko se jave simptomi bilo koje od obrađenih bolesti javiti se svome liječniku.

14. SAŽETAK

Krpelji su hematofagni ektoparaziti koji pripadaju koljenu *Arthropoda*. Razlikuju se tvrdi i meki krpelji. Za prijenos mikroorganizama na ljude na području Europe najznačajniji su tvrdi krpelji iz roda *Ixodes*. Životni ciklus krpelja sastoji se od četiri stadija: jaje, ličinka, nimfa i odrasla jedinka. Za sazrijevanje krpelja bitan je krvni obrok koji krpelj obavlja na domaćinu. Za vrijeme krvnog obroka krpelj će aspirirati patogeni mikroorganizam te ga dalje prenijeti u svom životnom ciklusu (transstadijski prijenos) ili na nove generacije (transovarijski prijenos). Krpelji roda *Ixodes* obično u svom životnom ciklusu traže tri različita domaćina za tri krvna obroka (životni ciklus s tri domaćina). U vrijeme koje ne provedu hraneći se na domaćinu, krpelj miruje u prirodi.

Krpelji su značajni prenosioci mikroorganizama na ljude. Najznačajnije bolesti su lajmska boreliozna i krpeljni meningoencefalitis, međutim prenose i druge bolesti poput rikecioza, tularemije, humane erlihioze i anaplazmoze, babezioze i ostalih. LB s razvojem erythema migrans te KME s razvojem *morbis minor* koji definiramo kao kratkotrajnu febrilnu bolest i *morbis major* koja se javlja nakon kratkotrajnog razdoblja afebrilnosti s razvojem neuroloških simptoma, osim kliničkom slikom, potvrđuju se najčešće neizravnim laboratorijskim dijagnostičkim metodama odnosno serologijom.

Sezonska pojavnost navedenih bolesti odgovara sezonskim pikovima aktivnosti krpelja u proljeće i jesen iako je navedeno podložno varijacijama ovisno o klimatskim uvjetima u tekućoj godini.

Većina će ugriza krpelja proći asimptomatski što zbog toga što ipak nisu svi krpelji zaraženi patogenima, što zbog dobrog imunološkog sustava domaćina. Ipak neki ugrizi rezultirat će razvojem prave kliničke slike bolesti koju je bitno prepoznati i na vrijeme medikamentozno tretirati kako bi se spriječile kasne manifestacije i eventualne komplikacije.

Ključne riječi: krpelj, zoonoza, lajmska borelijoza, erythema migrans, krpeljni meningoencefalitits, serologija

15. SUMMARY

Ticks are hematophagous ectoparasites belonging to the phylum *Arthropoda*. There are two groups of ticks: the hard ticks (*Ixodidae*) and the soft ticks (*Argasidae*). Hard ticks which belong to the genus *Ixodes* are the most important for the transmission of tick – borne microorganisms to humans in Europe. The life cycle of a tick consists of four stages: egg, larva, nymph, and adult. The blood meal that the tick performs on the mammalian host is essential for the maturation of the tick. During the blood meal, the tick will aspirate pathogenic microorganisms and further transfer it to its life cycle (transstadial transmission) or to new generations (transovarial transmission). *Ixodes* ticks usually look for three different hosts in their life cycle for three blood meals (three hosts life cycle). In times when they are not feeding, the tick rests in nature. Ticks are important vectors of microorganisms in humans. The most important diseases are Lyme borreliosis and Tick-borne meningoencephalitis, but they also transmit other diseases such as rickettsiosis, tularemia, human ehrlichiosis and anaplasmosis, babesiosis and others. LB with the development of EM and KME with the development of *morbus minor* which defines as short-term febrile illness and *morbus major* which occurs after a short asymptomatic period with no fever with the development of neurological symptoms. In addition to the clinical picture, the diagnosis is most often confirmed by indirect diagnostic methods, mostly serology. The seasonal incidence of these diseases corresponds to the seasonal peaks of tick activity in spring and autumn, although this phenomenon is subject to susceptible variations depending on the climatic conditions in the current year. Most tick bites will be asymptomatic, because not all ticks are infected with pathogens. Also if a host has a good host immune system, it will

easily defend itself from the tick-borne microorganism; yet some bites will result in the development of clinical picture of the disease. It is important to recognize it and treat in time with medication in order to prevent late manifestations and possible complications.

Key words: ticks, zoonosis, Lyme boreliosis, Tick-borne meningoencephalitis, erythema migrans, serology

16. LITERATURA

1. Mulić R. Petković B. Klišmanić Z. Jerončić I. Bolesti koje se prenose krpeljima na području Hrvatske. *Liječnički vjesnik*. 2011;133(3-4): 89-95
2. Krajinović V. Cvetko Krajinović L. Krpeljima prenosive bolesti – globalna prijetnja zdravlju. *Medix*. 2018; 130-131: 332-340
3. Rochlin, Toledo. Emerging tick-borne pathogens of public health importance: a mini-review. *Journal of Medical Microbiology*. 2020; 69: 781–791
4. Tick safety.com. [Internet] Tick Anatomy 101. [Citirano: 15.05.2022.] Dostupno na: <https://ticksafety.com/about-ticks/tick-anatomy/>
5. Center for Disease Control and Prevention. [Internet] How ticks spread disease. 2020. [citirano 11.05.2022.] Dostupno na: https://www.cdc.gov/ticks/life_cycle_and_hosts.html
6. Boban A. Kvestić T. Martinković F. Morfološka karakterizacija krpelja šikare roda *Ixodes*, važnih vektora uzročnika bolesti na području Republike Hrvatske. *Hrvatski veterinarski vjesnik*. 2021; 29(1): 40-47
7. Perez K. Martinković F. Ključevi za morfološku determinaciju razvojnih stadija nimfe i larve krpelja šikare vrste *Ixodes ricinus*. *Hrvatski veterinarski vjesnik*. 2021; 29(4): 44-48
8. Kancijan B. Gobin I. Peruč D. *Borrelia burgdorferi* - emergentna spiroheta u Primorsko-goranskoj županiji. *Medicina fluminensis*. 2021; 57(3): 283-289
9. Tick Reasrch Lab of Pennsylvania. [Internet] The Tick Lifecycle. 2020. [Citirano: 12.05.2022.] Dostupno na: <https://www.ticklab.org/blog/2020/12/01/the-tick-lifecycle/>

10. MedExpress. [Internet] the tick life cycle: when, where, and how you can prepare. 2018. [Citirano 15.05.2022.] Dostupno na: <https://www.medexpress.com/blog/better-health/tick-life-cycle.html>
11. Jawetz. Melnick. Adelberg. Medicinska mikrobiologija. 1. hrvatsko izd. Split: LANGE medicinski udžbenik; 2015.
12. Mišić Majerus Lj. Đaković Rode O. Ružić Sabljčić E. Bujčić N. Mađarić V. Kolarić G. Predviđanje težine krpeljnog meningoencefalitisa na temelju izabраних pokazatelja. Infektološki glasnik. 2010; 30(1): 11–20
13. Knežević S. Slavuljica I. Lakošeljac D. Vicković N. Cekinović Grbeša Đ. Gorup L. i sur. Krpeljni meningoencefalitis povezan s konzumacijom nepasteriziranog kozjeg mlijeka, Gorski kotar, 2019. godine: prikaz kliničkih slučajeva. Infektološki glasnik. 2019; 39(3):93-97
14. Begovac J. i sur. Klinička infektologija. 3. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada. 2019.
15. Miletić-Medved M. Đaković Rode O. Markotić A. Krpeljni meningoencefalitis u hrvatskoj srednjoj Posavini: seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika. Infektološki glasnik. 2011; 31(2), 87–94
16. Albinsson B. Sirkka V. Lars R. Blomberg J. Lundkvist J. Rönnberg B. Distinction between serological responses following tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection vs vaccination, Sweden 2017. PubMed Central. [Internet] 2018 Dec 18. Pristupljeno 15.05.2022. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29386094/>
17. Eugene D. Shapiro. Borrelia burgdorferi (Lyme Disease). Pediatrics in Review. 2014; 35(12): 500-509

18. Center for Disease Control and Prevention. [Internet] Lyme Disease. 2021. [Citirano: 16.05.2022.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/lyme/>
19. Maretić T. Erythema migrans. *Medicus*. 2008; 17(2): 71-83
20. Ropac D. Šokman B. Stašević I. Kurečić Filipović S. Epidemiološke osobitosti lajmske bolesti u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2012. do 2016. *Acta Med Croatica*. 2019; 73: 151-158
21. Ružić-Sabljić E. Đaković-Rode O. Zamke i dobrobiti serološke dijagnostike lajmske borelioze iz laboratorijske perspektive. *Infektološki glasnik*. 2021; 41(3): 79-86
22. Semić V. Brezovec M. Lazarić I. Šantić M. Ekologija, domaćini i vektori bakterije *Francisella tularensis*. *Medicina fluminensis*. 2009; 45(2): 154-159
23. Puljiz I. Vranjican Z. Rakušić S. Jerković L. Tularemija – prikaz bolesnika. *Infektološki glasnik*. 2016; 36(2): 87–90
24. Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti biološkim štetnostima na radu. NN. 23.11.2020; 29
25. Mihelčić M. Habuš J. Vucelja M. Svoboda M. Kurolt I. Markotić A. i sur. Prevalence of *Francisella tularensis* in the population of small mammals species in continental forests of Croatia. *Šumarski list*. 2018; 9-10: 481-186
26. Sjöstedt A. Clinical manifestations and the epidemiology of tularemia. *Medicina fluminensis*. 2016; 52(2): 211-216
27. Đaković Rode O. Humana granulocitna anaplazmoza u Republici Hrvatskoj i nove spoznaje o anaplazmama i erlihijama. *Infektološki glasnik*. 2015; 35(1): 5–15

28. Center for Disease Control and Prevention. [Internet] Ehrlichiosis. 2022.[Citirano: 17.05. 2022.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/ehrlichiosis/>
29. Kotarski V. Markotić A. Đaković Rode O. Andrašević S. Škerk V. Blagi klinički oblik humane granulocitne anaplazmoze. Infektološki glasnik. 2012; 32(1): 31–34
30. Vilibić-Čavlek T. Ljubin-Sternak S. Kolarić B. Mlinarić-Galinović G. Dijagnostika rikecioza: rezultati Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Infektološki glasnik. 2012; 32(4): 167–172
31. Center for Disease Control and Prevention. [Internet] Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF). 2019. [Citirano: 20.05.2022.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/rmsf/>
32. Center for Disease Control and Prevention. [Internet] Parasites – Babesiosis. 2020. [Citirano 12.05.2022]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/diagnosis.html>
33. Mišić-Majerušić Lj. Zaninović K. Cmrk-Kadija V. Đaković-Rode O. Globalno zatopljenje, klimatske promjene, učinak na krpelje i krpeljom prenosive patogene. Infektološki glasnik. 2008; 28(2): 61–68
34. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet] Krpelji – kako se zaštititi. 2017. [Pristupljeno: 05.06.2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/krpelji-kako-se-zastititi/>

17. ŽIVOTOPIS

Laura Kramarić rođena je 11. srpnja 1997. u Zaboku. Osnovnu školu Antuna Mihanovića pohađa u Klanjcu, nakon koje upisuje gimnaziju Antuna Gustava Matoša u Zaboku smjer opća gimnazija te ju završava s odličnim uspjehom.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine upisuje 2016. godine u Rijeci i završava 2022. godine. Tijekom studija članica je CroMSIC udruge te pomaže na studentskom projektu Zdravi doručak. U vrijeme pandemije SARS-CoV2 virusa aktivno sudjeluje u radu Nastavnog Zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije.

Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.