

## Kako dolgo imajo bolniki z *erythema migrans* prisesane klope\*

### Tick attachment times in patients with *erythema migrans*

†Andreja Funa\*\*, Tina Šavs\*\*\*, Sabina Škrgat\*\*\*\*

Ključne besede  
*erythema chronicum migrans*  
klopi  
piki in vgrizi  
*Borrelia burgdorferi*

Key words  
*erythema chronicum migrans*  
ticks  
bites and stings  
*Borrelia burgdorferi*

**Izvleček.** V poskusih na živalih so ugotovili, da je možnost za okužbo z *Borrelia burgdorferi*, povzročiteljem Lymske borelioze, v prvih 24 urah prisesanosti okuženega klopa zanemarljiva in da se začne strmo povečevati šele, kadar je klop prisesan 48 ur in več. Preveriti smo želeli, ali to velja tudi pri ljudeh. Raziskava je prospektivna. Pregledali smo bolnike, ki so bili julija in avgusta 1994 napoteni v Ambulanto za Lymsko boreliozo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani zaradi kožnih sprememb, sumljivih za *erythema migrans*, in v raziskavo vključili 220 bolnikov s tipičnim *erythema migrans*. Na osnovi njihovih anamnestičnih podatkov smo izdvojili 100 takih, ki so lahko dovolj zanesljivo ocenili najdaljši možni čas prisesanosti klopa. Bolnike smo razdelili v razrede glede na najdaljši možni čas prisesanosti klopa. Rezultati naše naloge kažejo, da odstranitev klopa v prvih 48 urah po vbodu ne zagotavlja, da s tem preprečimo Lymsko boreliozo, saj je 22 % naših bolnikov ocenilo, da so klopa, ki jih je okužil z *B. burgdorferi*, odstranili že v prvih 12 urah prisesanosti, 66 % pa v prvih 24 urah.

**Abstract.** Experiments on animals have demonstrated that during the initial 24 hours of tick attachment, the likelihood of transmission of *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease, from an infected tick to the host is negligible. The risk of infection increases abruptly with attachment times 48 hours or longer. The aim of the study was to determine whether this observation applies to humans. In our prospective study, patients with *Erythema migrans* – like skin lesions were examined in the Lyme borreliosis Out-patient Clinic of the Department of Infectious Diseases and Febrile Illnesses in July and August 1994. From 220 patients with typical *erythema migrans* lesions, we selected 100 patients who recalled the longest possible time of tick attachment. They were divided into two groups according to the length of tick attachment. Twenty-two per cent of patients reportedly removed the tick within the first 12 hours of attachment, and 66 per cent within the first 24 hours. The results of the study showed that removing an infected tick from the skin within the first 48 hours of attachment does not prevent the transmission of *Borrelia burgdorferi* to the host.

## Uvod

Lymska boreliosa je zoonoza, razširjena v zmernih podnebnih območjih severne poloble. Povzročitelja bolezni, spiroheto *Borrelia burgdorferi* (1), prenašajo klopi in nekateri hematofagni insekti (2, 3). Najpomembnejši prenašalci so klopi, v Sloveniji *Ixodes ricinus*. Njihovi gostitelji so mali glodalci, divjad in ptice (4). Poznamo dva načina prenosa spiroheta, horizontalnega in vertikalnega. Pri horizontalnem klop s krvjo okužene živali zaužije tudi spirohete, ki pri naslednjem hranjenju okužijo novega gostitelja. Drugi na-

\*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1995.

\*\*†Andreja Funa, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

\*\*\*Tina Šavs, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

\*\*\*\*Sabina Škrgat, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

čin prenosa, vertikalni, od klopa ženskega spola na jajčeca, larve, nimfe in končno na odraslega klopa, je v naravi manjšega pomena, ker imajo okužena jajčeca manjše možnosti za razvoj (5, 6).

Bolezen je v Sloveniji endemična, razširjena po celotnem ozemlju in je najpogostejša bolezen, ki jo prenašajo klopi. Poteka v treh obdobjih (7, 8). Nedavno so jo, podobno kot sifilis, razdelili v zgodnje (1. in 2. stadij) in pozno obdobje (3. stadij). Za prvi stadij je značilna kožna sprememba *erythema migrans*. Po inkubacijski dobi nekaj dni do tednov nastane na mestu vboda klopa papula, iz nje zraste eritematozna makula, ki se širi centrifugalno. Osrednji del začne po približno desetih dneh bledeti in nastane značilen eritematozni obroč (*erythema migrans*). Koža na mestu spremembe nekatere bolnike srbi, peče, lahko tudi boli. Spremembe na koži včasih spremljajo tudi nespecifične splošne težave, kot so utrujenost, zaspanost, glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, povišana telesna temperatura, slabost ter regionalna ali generalizirana limfadenopatija. Drugi stadij nastopi nekaj dni do tednov za prvim. *B. burgdorferi* lahko povzroči periferno nevropatijo, radikulitis, meningitis, artralgijske in motnje srčnega ritma. Tretji stadij se običajno začne eno leto ali več po začetku bolezni z okvarami živčnega sistema in sklepov ali kot *acrodermatitis chronica atrophicans*. Klopi so najaktivnejši spomladi, predvsem v maju in juniju, zato se tudi *erythema migrans* pojavlja sezonsko, z vrhom v juliju (9).

Vbodi kloпов so pri ljudeh, ki hodijo v naravo, pogost pojav. Kar 44 % sicer pomičnih bolnikov, zdravljenih na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani junija 1990 zaradi okužbe prebavil, je navajalo, da je imelo v tem letu vsaj enega klopa (10). Kljub temu ima Lymška borelijoza relativno nizko incidenco. Natančnega števila bolnikov zaradi nepopolne registracije obolelih ne poznamo. Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani so leta 1993 registrirali 889 bolnikov s tipičnim *erythema migrans* (9). Ocenjujejo, da pride do pojava kliničnih znakov le pri približno 1 % ljudi, ki so imeli klopa in niso bili zdravljeni (11–17).

Razlag za relativno nizko incidenco bolezni pri ljudeh z vbodom klopa je več. Ugotovili so, da vsi klopi niso okuženi; pri nas so borelije dokazali v 23,5 % odraslih kloпов in 4,4 % nimf (4). Novejše raziskave kažejo, da je delež okuženih kloпов večji (18). Razmerje med številom nimf in odraslih kloпов je približno 5 : 1, zato so vbodi nimf, ki so okužene v nižjem odstotku, verjetno pogostejši. Poleg tega vse borelije, izolirane iz kloпов, niso patogene (19). Večina okuženih ljudi preboli okužbo asimptomatsko (10–12, 14–17), včasih pa se bolezen pokaže šele po obdobju brez simptomov s težavami, značilnimi za drugi ali tretji stadij (20).

V zgodnjih stadijih je bolezen največkrat ozdravljiva, kasneje je uspeh zdravljenja slabši. Občutljivega laboratorijskega pokazatelja aktivne okužbe nimamo, nedvoumne diagnoze v odsotnosti *erythema migrans* pa pogosto ni lahko postaviti (8). Cepiva ni (21). Ta dejstva povzročajo veliko vprašanj in negotovosti, kadar se moramo odločati, ali bomo osebam z vbodom klopa, a brez bolezenskih znakov, svetovali jemanje antibiotikov. Profilaktičnega jemanja antibiotikov pri vseh ljudeh z vbodom klopa ne priporočajo, saj tveganje za nastanek bolezni ni večje od tistega za pojav stranskih učinkov zdravljenja (13).

Nizkega tveganja za okužbo z *B. burgdorferi* ne moremo pripisati le nizkemu deležu okuženih kloпов, saj je tveganje zelo majhno tudi med posamezniki, ki jih je vbodel okužen klop. Ena izmed razlag za relativno nizko incidenco Lymske borelioze je tudi ta, da je večina kloпов odstranjenih, še preden prenesejo okužbo na človeka. Mnogi mislijo, da je zgodnja odstranitev kloпов glavni razlog, da je okužb z *B. burgdorferi* manj, kot bi pričakovali. Kmalu po odkritju povzročitelja Lymske borelioze (1) so Piesman in sodelavci v ZDA izvedli več poskusov na živalih, da bi ugotovili, koliko časa se morajo klopi hraniti, da okužijo gostitelja s spirohetami (22–24). Opazovali so odvisnost med trajanjem prisesanosti klopa in deležem živali, ki so se okužile. Ugotovili so, da je možnost za okužbo z *B. burgdorferi* prvih 24 ur po vbodu okuženega klopa zanemarljiva in da se začne strmo povečevati šele, kadar je klop prisesan več kot 48 ur. Ti podatki nakazujejo, da bi redno pregledovanje in odstranjevanje kloпов lahko obvarovalo pred okužbo pri ljudeh.

Najbolj zanesljive ocene trajanja prisesanosti klopa lahko pričakujemo pri bolnikih z *erythema migrans*. Kožne spremembe zgodnje Lymske borelioze so večkrat tako značilne, da omogočajo zanesljivo klinično diagnozo (7). Običajno se *erythema migrans* pojavi na mestu vboda klopa in takrat lahko z veliko verjetnostjo sklepamo, da je bolezen prenesel prav klop, ki je bolnika vbodel (9). Pri bolnikih, ki preživijo v naravi le nekaj ur in se nato vrnejo v okolje, kjer kloпов praviloma ni, je mogoče določiti časovno obdobje, ko so bili kloпом izpostavljeni, in tako oceniti najdaljši možni čas, ko bi lahko bili klopi prisesani.

## Namen raziskave

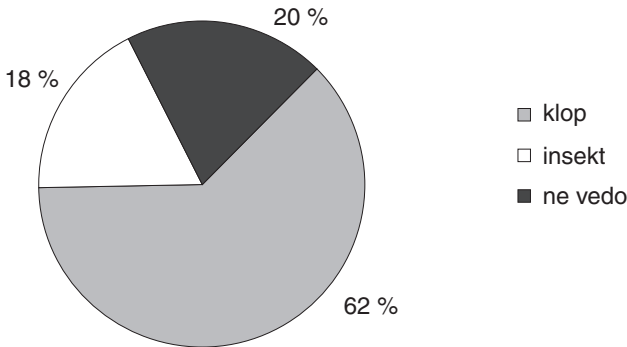
Koliko časa morajo biti klopi prisesani, da pride do prenosa okužbe z *B. burgdorferi* pri ljudeh, še ni povsem razjasnjeno. Poskusi na živalih kažejo, da mora biti klop za prenos okužbe prisesan 48 ur in več (22–24). Preveriti smo želeli, ali to velja tudi pri ljudeh. Izmed velikega števila bolnikov z *erythema migrans* smo izdvojili tiste, ki so lahko razmeroma natančno ocenili trajanje prisesanosti klopa. Želeli smo tudi preveriti, ali se čas prisesanosti, ki je potreben za okužbo, pomembno razlikuje med spoloma.

## Bolniki in metode

Raziskavo smo zasnovali prospektivno. Z njo smo se vključili v redno delo Ambulante za Lymsko boreliozo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani. Pregledali smo bolnike, ki so bili v juliju in avgustu 1994 napoteni v ambulanto zaradi kožnih sprememb, sumljivih za *erythema migrans*, in v raziskavo vključili 220 bolnikov s tipičnim *erythema migrans*: 135 žensk (61 %) in 85 moških (39 %), starih od 16 do 75 let (povprečna starost  $45 \pm 15$  let). Diagnozo smo postavili klinično (25). Za vsakega bolnika smo izpolnili vprašalnik, ki ga na kliniki uporabljajo za registracijo in vodenje bolnikov z *erythema migrans*, ter opravili fizikalni pregled.

V vprašalnik smo vnesli podatke o:

- vbodu klopa ali piku insekta – datum, geografski izvor, velikost in barva klopa, mesto vboda na telesu, trajanje prisesanosti,
- pojavu prvih znakov bolezni – kdaj so se pojavili in kakšni so bili,



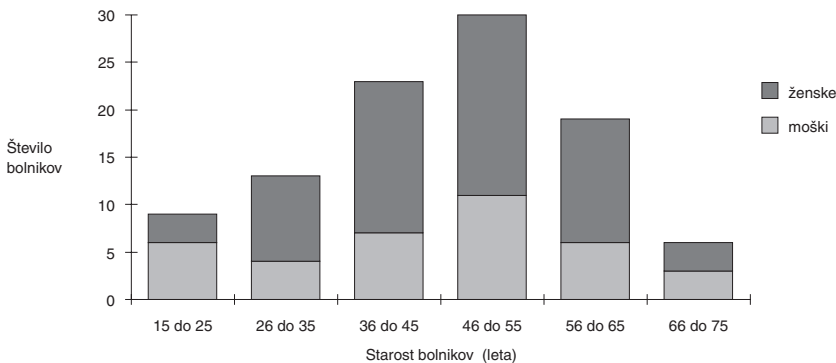
Slika 1. Deleži bolnikov z *erythema migrans* glede na pot prenosa.

- prisotnosti lokalnih in splošnih znakov bolezni,
- eritemu – mesto na telesu, velikost, oblika, število,
- posebnostih v kliničnem statusu.

Večino navedenih podatkov smo uporabili za postavitve klinične diagnoze.

Vboda klopa na mestu, na katerem se je kasneje pokazal *erythema migrans*, se je spomnilo 137 bolnikov, 39 jih je navajalo pik insekta, 44 pa za vbode oziroma pike ni vedelo. Deleže bolnikov glede na pot prenosa prikazuje slika 1.

Pri nadaljnji analizi smo izmed bolnikov z *erythema migrans* upoštevali le tiste, ki so lahko razmeroma natančno ocenili najdaljši možni čas prisesanosti klopa. Takih bolnikov je bilo 100 (73 %), in sicer 63 žensk in 37 moških, povprečne starosti  $46 \pm 13$  let). Podatki o starosti in spolu teh bolnikov so podani na sliki 2. Pri analizi nismo upoštevali tistih, ki se časa niso zanesljivo spomnili, in oseb, ki so vbodom pogosto izpostavljeni in zato niso mogle določiti, kateri izmed klopov bi lahko prenesel bolezen.



Slika 2. Število bolnikov z *erythema migrans*, ki so lahko ocenili najdaljši možni čas prisesanosti klopa, glede na starost in spol.

Najdaljši možni čas prisesanosti klopa smo ocenili kot razliko med časom, ko je bolnik klopa odstranil, in časom, ko se je izpostavljenost začela.

Glede na trajanje prisesanosti klopa smo bolnike razvrstili v sedem razredov:

- 1. razred – do 1 ure,
- 2. razred – od 2 do 3 ur,
- 3. razred – od 4 do 6 ur,
- 4. razred – od 7 do 12 ur,
- 5. razred – od 13 do 24 ur,
- 6. razred – od 25 do 48 ur,
- 7. razred – od 49 do 96 ur.

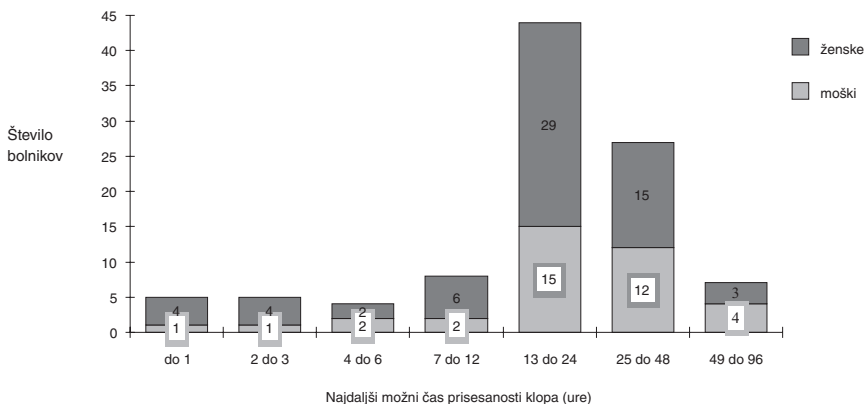
Za takšno razporeditev smo se odločili zaradi narave podatkov, saj natančnost podatkov z daljšanjem trajanja prisesanosti pada.

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili standardne statistične teste (26). Izračunali smo interval zaupanja za delež populacije. Za preskus domneve, da imajo ženske klope prisesane manj časa kot moški, smo uporabili Wilcoxonov test z vsoto rangov in statistično značilnost testirali pri 95 % intervalu zaupanja.

## Rezultati

Število bolnikov v posameznem časovnem razredu glede na oceno najdaljšega možnega trajanja prisesanosti klopa prikazuje slika 3.

Največ bolnikov (44 %) je ocenilo, da so bili klopi prisesani največ od 12 do 24 ur. V prvih 12 urah prisesanosti je odstranilo klopa 22 % bolnikov. Da pride lahko do okužbe že v prvi uri prisesanosti klopa, kažejo podatki pri 5 % bolnikov, ki so trdili, da so klopa odstranili po največ eni uri prisesanosti. Med največ 48 in 96 urami je imelo klopa prise-



Slika 3. Število bolnikov z erythema migrans v posameznih časovnih razredih glede na najdaljši možni čas prisesanosti klopa. Na sliki so posebej prikazane vrednosti pri ženskah in moških.

sanega le 7 % bolnikov (pri  $p < 0,05$  je interval zaupanja za delež populacije med 2 in 12 %). Dlje od 96 ur ni imel klopa prisesanega nihče.

Iz slike 3 vidimo, da je imelo 25 % okuženih žensk ter 16 % okuženih moških klopa prisesanega največ 12 ur, 29 % okuženih žensk in 43 % okuženih moških pa je imelo klope prisesane 25 ur ali več. Hipotezo, da imajo moški klope prisesane dlje časa kot ženske, smo zavrnilli s pomočjo Wilcoxonovega testa ( $p = 0,13$ ).

## Razpravljanje

Nekateri bolniki z Lymsko boreliozo se vboda klopa ne spomnijo. Eden od razlogov je najbrž prenos z žuželkami (3), drugi, verjetno pomembnejši, pa, da *B. burgdorferi* ne prenašajo le odrasli klopi, marveč tudi zgodnje razvojne oblike, ki so majhne in jih ljudje praviloma zgrešijo (5). 62 % naših bolnikov se je spomnilo vbodov klopov na mestu kasnejših kožnih sprememb, 18 % jih je navajalo pike žuželk, 20 % pa jih za pike oziroma vbode ni vedelo. Podobni so rezultati pri bolnikih s tipičnim *erythema migrans*, ki so jih na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja registrirali leta 1993 (9). Presenettljivo visok odstotek bolnikov, ki navajajo kot vzrok za *erythema migrans* pik insekta, je lahko posledica napačne razlage enega od prvih znakov *erythema migrans*, rdeče papule, ki se mnogokrat ne razlikuje od reakcije na pik žuželke. V resnici je vloga komarjev, obadov in mušic verjetno zanemarljiva (3). Le nekaj bolnikov je žuželko, ki jih je pičila na mestu kasnejših kožnih sprememb, res videlo.

Poskusi na živalih nakazujejo tudi možnost neposrednega prenosa z živali na žival z dotikom ali prek seča. Opisan je tudi primer prenosa z neposrednim stikom pri človeku (27). Tudi če so ti podatki verodostojni, predstavljajo le zanimivo izjemo, ne pa pomembnega načina prenosa v naravi (9).

Lymska boreliosa se pojavlja v vseh starostnih obdobjih, največja obolevnost je med 30 in 50 letom starosti (9). Povprečna starost naših bolnikov je bila nekoliko višja, ker v raziskavo nismo vključili otrok. Vzrok za relativno visoko povprečno starost bi bil lahko ta, da starejši ljudje slabše vidijo in zato klope tudi kasneje opazijo. Dlje, ko je z borelijami okužen klop prisesan, večja naj bi bila možnost za okužbo. Relativno majhno število zelo starih ljudi pa lahko pripišemo dejstvu, da so starostniki pogosto slabše pokretni, zato manj hodijo v naravo in se torej manj izpostavljajo klopom.

V poskusih na živalih je mogoče natančno določiti trajanje prisesanosti klopov. Zaradi etičnih razlogov je tak pristop pri človeku nemogoč. V raziskavah lahko tako le ocenjujemo anamnestične podatke, ki pa jih moramo kritično vrednotiti. Najbolj zanesljivo oceno trajanja prisesanosti klopa nam lahko dajo bolniki z *erythema migrans*. Tudi oni ne morejo natančno povedati, koliko časa je bil klop prisesan, vendar lahko nekateri dokaj zanesljivo ocenijo čas od začetka izpostavljenosti do odstranitve klopa. Seveda so tudi pri teh bolnikih ocene najdaljšega možnega časa prisesanosti klopa subjektivne. Poleg tega pridejo bolniki v ambulanto praviloma šele takrat, ko se kožna sprememba pojavi ali že izgineva, od vboda pa je minilo že več dni ali tednov. Zaradi časovne odmaknjenosti lahko pričakujemo netočne oziroma le približne podatke, mnogi bolniki pa

v tem času na vbode kloпов celo pozabijo. Možno je tudi, da nekateri bolniki navedejo krajši čas prisesanosti klopa, da bi pokazali svojo visoko osveščenost o »novi« boleznii.

Piesman in sodelavci so ugotovili, da se mora klop za učinkovit prenos spirohet hraniti 48 ur, in to razlagajo z dogajanjem, ki se odvijajo v klopu med hranjenjem (28). Pred hranjenjem so spirohete v črevesju klopa (29). Njihovo število je za okužbo verjetno premajhno. Med hranjenjem pride v črevesju do množenja spirohet (24, 30, 31), ki tako dosežejo infektivno dozo. Podvojitveni čas *B. burgdorferi* je v primerjavi z večino bakterij dolg in znaša od 12 do 24 ur (31). Razmnožene spirohete prebijajo črevesno steno, vstopijo v hemolimfo in se razsejejo v razne dele klopa. Tako pridejo tudi v slinavke in skupaj s presežkom tekočine iz posesane krvi jih klop izloči v rano (30). Čas, potreben za razsoj spirohet v klopu, lahko vsaj delno razloži, zakaj morajo biti klopi prisesani 48 ur, preden je prenos učinkovit (29, 30). Tretja možna razlaga zaostanka v prenosu, ki pa ne izključuje drugih dveh, je, da so spirohete v lačnih klopih fiziološko nezrele in niso sposobne okužiti gostitelja (28). Hranjenje klopa je pogoj, da »dozorijo« in lahko okužijo gostitelja.

66 % naših bolnikov je klop, ki jih je okužil, odstranilo v prvih 24 urah prisesanosti. Podobne so tudi pred nedavnim objavljene ugotovitve Korenberga in sodelavcev, ki navedajo, da 88 % bolnikov klopa ni imelo prisesanega dlje od enega dneva (15). Raziskavo so opravili v Rusiji v območju Urala, kjer je glavni prenašalec boleznii druga vrsta klopa – *Ixodes persulcatus*. Rezultati obeh raziskav pri bolnikih z *erythema migrans* torej kažejo, da pride do prenosa okužbe največkrat že v prvem dnevu hranjenja klopa, kar je v nasprotju z rezultati poskusov na živalih. Možnih vzrokov za razlike je več.

Nedvomno drži, da rezultatov poskusov na živalih ne moremo neposredno prenesti na ljudi. Eden od razlogov v našem primeru bi bil lahko, da okužene divje živali, ki predstavljajo rezervoar borelij v naravi, ne zbolijo, ampak postanejo le dolgotrajno okužene. V poskusih na miših in hrčkih so lahko dokazovali le prisotnost spirohet v tkivih, ne pa pojava boleznii (32), kar je v nasprotju z našimi preiskovanci, ki so vsi imeli značilne klinične znake zgodnje borelijske okužbe. Poleg tega se človeški in živalski organizem na vnos borelij različno odzivata. Borelije vsebujejo na zunanji membrani različne imunološko aktivne sestavine, ki lahko aktivirajo imunske mehanizme, ti pa se med človekom in živalmi razlikujejo.

Zadnjih nekaj let je znano, da Lymsko boreliozo povzročata več vrst borelij (33), zato bi bile lahko razlike med rezultati različnih raziskav odraz heterogenosti povzročitelja boleznii. V poskusih na živalih so uporabljali *B. burgdorferi sensu stricto*, ki je razširjena v ZDA, v Evropi pa krožijo najmanj tri vrste borelij: *B. afzelii*, *B. garinii* in *B. burgdorferi sensu stricto* (33). Te borelijske vrste se med seboj ne razlikujejo le po geografski razporeditvi, temveč tudi po organotropizmu, verjetno pa tudi po infektivnosti in patogenih potencialih (19). Po sistemu tipizacije, ki so ga uvedli Wilske in sodelavci (34), so v Münchnu pregledali del izolatov iz materiala bolnikov Klinike za infekcijske boleznii in vročinska stanja v Ljubljani in pri večini našli *B. afzelii* in le izjemoma *B. burgdorferi sensu stricto* (9).

Poleg tega prenašajo v ZDA Lymsko boreliozo klopi vrste *Ixodes scapularis*, pri nas pa *Ixodes ricinus*. Ali imajo različni tipi borelij enak razvoj v *Ixodes ricinus* kot *B. burgdorferi sensu stricto* v *Ixodes scapularis*, še ni razjasnjeno.

Ena izmed možnih razlag za nasprotujoče si podatke o času, ki ga klopi potrebujejo za prenos okužbe, temelji na velikih razlikah v številu spirohet, ki jih klopi lahko prenesejo med hranjenjem na gostitelja. V živalih, na katerih se klopi običajno hranijo, se število borelij spreminja, zato klopi zaužijejo različno število spirohet, kar lahko vpliva na prenos pri naslednjem hranjenju. Na količino izločenih spirohet vplivajo tudi razmere v klopu, kot so na primer genetske razlike med posameznimi klopi in razlike v črevesni flori (31).

Nekatere ekološke raziskave, ki so bile objavljene pred nedavnim, naše izsledke podpirajo (35, 36). Ugotovili so, da morajo klopi pogosto zapustiti gostitelja predčasno, zato si poiščejo drugo žival, na kateri hranjenje dokončajo. Delno hranjeni klopi imajo borelije v slinavkah že ob začetku ponovnega hranjenja. To so dokazali v poskusu tako, da so po različnih časih nepopolnega hranjenja odstranili nimfe klopa *Ixodes scapularis* z gostitelja in jim pustili, da so se na drugem gostitelju nahranile do konca. Le-tega so okužile že v prvem dnevu prisesanosti (35). Leuba in sodelavci so med nehranjenimi okuženimi klopi *Ixodes ricinus* našli 36 % sistemsko okuženih (36), kar je mnogo več kot pri klopah *Ixodes scapularis*, kjer ocenjujejo, da ima največ 5 % nehranjenih okuženih klopov borelije izven črevesja (29). Borelije so pri sistemsko okuženih klopih prisotne v slinavkah že ob začetku hranjenja, kar lahko prenos zelo pospeši. Visoke deleže bolnikov, okuženih v prvih 24 urah, lahko torej razložimo tudi s tem, da jih je vbodel delno hranjen klop ali pa klop, pri katerem imunski mehanizmi niso odpravili sistemske okužbe.

Kljub številnim raziskavam ostajajo nerešena nekatera temeljna vprašanja. Še vedno ni jasno, kdaj klop okužbo prenese, kakšna mora biti kvantiteta in kvaliteta prenesenih spirohet, da pride do okužbe gostitelja, in katera razvojna stopnja klopa prenaša okužbo najučinkoviteje (37). Te nejasnosti povzročajo veliko vprašanj in negotovosti, kadar se moramo odločiti, ali bomo osebam z vbodom klopa, a brez bolezenskih znakov Lymske borelioze, svetovali jemanje antibiotikov. Nekateri avtorji predlagajo profilaktično jemanje antibiotikov takrat, ko je verjetnost za prenos okužbe večja od 3,6 %, kadar pa je tveganje manjše od 1 %, antibiotike odsvetujejo (38). V poskusih so izračunali deleže živali, ki so se okužile v določenem času hranjenja klopa (24), in ugotovili, da se verjetnost za okužbo močno poveča po 48 urah. Trajanje prisesanosti klopa bi bilo tako lahko odločilno za uvedbo profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja; antibiotike naj bi dobile le osebe, ki so imele klope priseseane več kot dva dni (39). V nasprotju s temi ugotovitvami je imelo le 7 % naših bolnikov klopa prisesanega dlje od 48 ur. Naši rezultati odločitev o antibiotičnem profilaktičnem zdravljenju na podlagi trajanja prisesanosti klopa dodatno otežujejo, saj je 66 % naših bolnikov ocenilo, da je bil maksimalni čas prisesanosti klopa do 24 ur. To seveda ne omogoča ocene, ali je možnost za okužbo večja, kadar je klop prisesan krajši ali daljši čas. Verjetnosti za pojav bolezni v odvisnosti od trajanja prisesanosti klopa iz naših podatkov ne moremo izračunati. Da bi to lahko naredili, bi morali vedeti, kateri klopi so okuženi, in imeti podatke o vbodih in trajanju prisesanosti vseh klopov, tudi tistih, ki okužbe niso prenesli.



Če bi v odstranjenih klopah določili prisotnost in vrsto borelij, bi lahko kratko antibiotično zdravljenje svetovali le najbolj ogroženim (15, 37). Doslej so šteli v skupino najbolj ogroženih predvsem osebe, pri katerih so bili klopi prisesani dva dni ali več. Naši rezultati kažejo, da tudi odstranitev klopa v prvih 24 urah ne zagotavlja uspešne preprečitve prenosa borelijske okužbe in pojava Lymske borelioze.

## Sklep

Rezultati naše naloge kažejo, da odstranitev klopa v prvih 48 urah po vbodu ne zagotavlja, da s tem preprečimo Lymsko boreliozo, saj je kar 66 % bolnikov z *erythema migrans* ocenilo, da so klopa, ki jih je okužil z *B. burgdorferi*, odstranili že v prvih 24 urah prisesanosti.

## Zahvale

Našemu mentorju, prof. dr. Francu Strletu, dr. med., se toplo zahvaljujemo za strokovno pomoč in spodbude pri raziskovalnem delu.

Zahvaljujemo se tudi zdravnikom 3 oddelka Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, ki so nas skupaj z mentorjem uvedli v delo z bolniki v Ambulanti za Lymsko boreliozo: Stanki Lotrič-Furlan, dr. med., Veri Maraspin-Čarman, dr. med., Jožetu Cimpermanu, dr. med., in Tomažu Jurci, dr. med, ter osebju klinike za prijazen sprejem.

Hvala tudi vsem bolnikom, ki so sodelovali pri izvedbi naloge.

Mitji Pucerju se zahvaljujemo za izdelavo slik.

---

## Literatura

1. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317–9.
2. Anderson FJ. Epizootiology of *Borrelia* in *Ixodes* ticks vectors and reservoir hosts. *Rev Infect Dis* 1989; 2; Suppl 6: 1451–9.
3. Magnarelli LA, Anderson JF, Barbour AB. The etiologic agent of Lyme disease in deer flies, horse flies and mosquitoes. *J Infect Dis* 1986; 154: 355–8.
4. Ružič-Sabljić E, Strle F, Cimperman J. The *Ixodes ricinus* tick as vector of *Borrelia burgdorferi* in Slovenia. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 396–400.
5. Stanek G, Burger I, Hirschl A, Wewalka G, Radda A. *Borrelia* transfer by ticks during their life cycle. *Zbl Bakt Hyg A* 1986; 263: 29–33.
6. Gern L, Burgdorfer W, Aeschlimann A, Krampitz HE. The ecology of Lyme borreliosis in Europe. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer, 1993: 59–69.
7. Strle F. Lymska boreliozna. *Med Razgl* 1990; 29: 197–221.
8. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586–96.
9. Strle F, Maraspin-Čarman V, Furlan-Lotrič S, Ružič-Sabljić E, Pleterski-Rigler D, Cimperman J. Epidemiološke značilnosti Lymske borelioze v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 145–50.
10. Benedik J. Ugotavljanje prekuženosti z Lymsko boreliozo pri populaciji odraslih bolnikov z akutno črvesno boleznijo. *Med Razgl* 1992; 31: 143–50.
11. Paul H, Gerth HJ, Ackerman R. Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zbl Bakt Hyg A* 1986; 263: 473–6.

12. Schmutzhard E, Stanek G, Pletschette M, et al. Infections following tick bites. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis – a prospective epidemiological study from Tyrol. *Infection* 1988; 16: 269–72.
13. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder MH. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 136–9.
14. Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child* 1993; 147: 945–7.
15. Korenberg EI, Moskvitina GG, Vorobeyeva NN. Prevention of human borreliosis after infected ticks bite. In: Cevenini R, Sambri V, La Placa M, eds. *Advances in Lyme borreliosis research*. Bologna: The University of Bologna, 1994: 209–11.
16. Schmidt R, Kabatzki J, Hartung S, Ackermann R. Erythema migrans Borreliosis in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 1803–7.
17. Fahrer H, Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991; 163: 305–10.
18. Strle F, Cheng Y, Nelson JA, Picken MM, Bouseman JK, Picken RN. Infection rate of *Ixodes ricinus* ticks with *Borrelia Afzelii*, *Borrelia garinii* and *Borelia sensu stricto* in Slovenia. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1995, v tisku.
19. Anderson JF, Barthold SW, Magnarelli LA. Infectious but nonpathogenic isolate of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2693–9.
20. Steere AC, Taylor E, Wilson ML, Levine JF, Spielman A. Longitudinal assesment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J Infect Dis* 1986; 154: 295–300.
21. Fikrig E, Telford SR, Wallich R, et al. Vaccination against Lyme disease caused by diverse *Borrelia burgdorferi*. *J Exp Med* 1995; 181: 215–21.
22. Piesman J, Mather T, Sinsky JR, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 557–8.
23. Piesman J, Maupin GO, Campos EG, Happ CM. Duration of adult female *Ixodes dammini* attachment and transmission of *Borrelia burgdorferi* with description of a needle aspiration isolation method. *J Infect Dis* 1991; 163: 895–7.
24. Piesman J. Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. *J Infect Dis* 1993; 167: 1082–5.
25. Anon. Case definitions for public health surveillance. *MMWR* 1990; 39: 19–21.
26. Adamič Š. *Temelji biostatistike*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1989: 80–122.
27. Rockstroh T, Mochmann HP, Stanek G. Lyme boreliosis by contact infection. *Zbl Bakt Hyg* 1989; 18; *Suppl 1*: 40–1.
28. Piesman J. Dispersal of *Borrelia burgdorferi* to the salivary glands of nymphal ticks during the act of feeding. In: Cevenini R, Sambri V, La Placa M, eds. *Advances in Lyme borreliosis research*. Bologna: The University of Bologna, 1994: 220–3.
29. Burgdorfer W, Hayes SF, Corwin D. Patophysiology of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* in *Ixodid* ticks. *Rev Infect Dis* 1989; 11; *Suppl 6*: 1442–50.
30. Benach JL, Coleman JL, Skinner RA, Bosler EM. Adult *Ixodes dammini* on rabbits: a hypothesis for the development and transmission of *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 1987; 155: 1300–6.
31. Burkot TR, Piesman J, Wirtz RA. Kinetics of the *Borrelia burgdorferi* outer surface protein (Osp A) in the tick, *Ixodes scapularis*. In: Cevenini R, Sambri V, La Placa M, eds. *Advances in Lyme borreliosis research*. Bologna: The University of Bologna, 1994: 224–7.
32. Barthold SW. Animal models for Lyme disease. *Lab Invest* 1995; 72: 127–30.
33. Baranton G, Postic D, Saint Giron I, et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS 641 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42: 378–83.
34. Wilske B, Preac Mursic V, Bobel UB, et al. An Osp A serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and Osp A sequence analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 340–50.
35. Shih CM, Spielman A. Accelerated transmission of Lyme disease spirochete by partially fed vector ticks. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2878–81.
36. Leuba-Garcia S, Kramer MD, Wallich R, Gern L. Characterisation of *Borrelia burgdorferi* isolated from different organs of *Ixodes ricinus* ticks collected in nature. *Zbl Bakt Hyg A* 1994; 280: 468–75.

37. Gern L. Certainty and uncertainty about ecology, epidemiology and control of Lyme borreliosis. In: *Advances in Lyme borreliosis research*. Bologna: The University of Bologna, 1994: 199–204.
38. Magid D, Schwartz SE, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bite: a cost effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1992; 327: 534–41.
39. Matuschka FR, Spielman A. Risk of infection and treatment of tick bite. *Lancet* 1993; 342: 529–30.

Prispelo 10. 4. 1996