

Bolezni, ki jih prenašajo klopi Tick-borne diseases

Stanka Lotrič Furlan*, Vera Maraspin Čarman**

Ključne besede
bolezni prenašane s klopi

Key words
tick-borne diseases

Izvleček. Klopi so znani prenašalci številnih bolezní, ki jih povzročajo bakterije, virusi in praživali. Zadnja leta število teh bolezní po svetu narašča. Slovenija je endemsko področje za klopni meningoencefalitis in Lymsko boreliozo. Avtorici podajata pregled novjših dognanj na področju epidemiologije, patogeneze, klinične slike in zdravljenja bolezní, ki jih prenašajo klopi. Želita poudariti pomen teh bolezní in možnost okužbe v Sloveniji.

Abstract. Ticks are well-known vectors of numerous diseases caused by bacteria, viruses and protozoa. In the recent years, the incidence of these illnesses has increased worldwide. Tick-borne meningoencephalitis and Lyme borreliosis are endemic in Slovenia. The authors review the latest findings in epidemiology, pathogenesis, clinical picture and treatment of tick-borne diseases, and stress their significance and the risk of acquiring these diseases in Slovenia.

Uvod

Zoonoze so posebna skupina nalezljivih bolezní. Vzdržujejo se v naravnih žariščih, kjer se na omejenem področju patogeni organizmi prenašajo z ene živali na drugo. Povzročitelje teh bolezní prenašajo različni členonožci, ki se najpogosteje prehranjujejo s sesanjem krvi. Različne vrste klopov so med členonožci najpogostejši prenašalci patogenih organizmov (virusov, bakterij, praživali). Zoonoze so primarno bolezni živali, na ljudi se prenašajo samo izjemoma. To so sezonske bolezni, ki se pojavljajo od pozne pomladi do zgodnje jeseni, kar je povezano z aktivnostjo klopov. Ogrožene so osebe, ki se poklicno ali rekreativno zadržujejo v naravi (1).

Bolezni, ki jih klopi prenašajo na ljudi, so prikazane v tabeli 1.

Po svetu narašča število bolezní, ki jih prenašajo klopi (2). Slovenija je endemsko področje za klopni meningoencefalitis in Lymsko boreliozo (3). Domnevava, da so v Sloveniji prisotne tudi nekatere druge bolezni, vendar še niso bile dokazane.

Vrste klopov pri nas

Klopi so ektoparaziti živali in človeka. Razširjeni so po vsem svetu. Uvrščajo jih v skupino členonožcev (*Arthropoda*), v razred pajkovcev (*Arachnida*). Poznamo tri družine klopov, med njimi sta dve pomembni za prenos povzročiteljev bolezní na ljudi: *Ixodidae* ali ščitasti klopi in *Argasidae* ali mehki klopi. Medicinski pomen imajo naslednji rodovi štíttastih klopov: *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma* in *Rhipicephalus*. Med mehкими klopi imajo pomen samo klopi iz rodu *Ornithodoros* (4).

*Stanka Lotrič Furlan, dr. med., Klinični center, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

**Vera Maraspin Čarman, dr. med., Klinični center, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

Tabela 1. Bolezni, ki jih prenašajo klopi na ljudi.

Bolezen	Povzročitelj	Razširjenost
Tularemija*	<i>Francisella tularensis</i>	Severna hemisfera (med 30 in 71 vzporednikom)
Vročica Skalnega pogorja	<i>Rickettsia rickettsii</i>	ZDA (centralni, južni del)
Sredozemska vročica*	<i>Rickettsia conorii</i>	Meditersko področje, Bližnji in srednji vzhod, Afrika, Indija
Asian (Siberian) tick typhus	<i>Rickettsia sibirica</i>	Sibirija, centralna Azija, Mongolija, Pakistan
Queensland tick typhus	<i>Rickettsia australis</i>	Avstralija
Vročica Q*	<i>Coxiella burnetii</i>	Po vsem svetu
Lymska borelijoza*	<i>Borrelia burgdorferi</i>	ZDA, Evropa, nekdanja Sovjetska zveza
Povratna mrzlica**	<i>Borrelia (duttoni, hermsii, turicatae)</i>	Sredozemske države, centralna in Južna Amerika, Afrika
Humana monocitna erlihioza (HME)	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Jugovzhodni in centralni del ZDA
Humana granulocitna erlihioza** (HGE)	Neimenovana vrsta erlihij	ZDA (Wisconsin, Minnesota), Evropa?
Klopni meningoencefalitis*	Flaviviridae/Flavivirus	Centralna in južna Evropa, Skandinavija, Rusija
Kyasanar forest fever	Flaviviridae/Flavivirus	Indija
Hemoragična vročica Omsk	Flaviviridae/Flavivirus	Sibirija
Kongo-krimska hemoragična mrzlica**	Bunyaviridae/Nairovirus	Azija, vzhodna Evropa, Afrika
Okužba z virusom** Bhanja (meningitis, encefalitis)	Bunyaviridae/ni uvrščen	Sredozemlje
Colorado tick fever	Reoviridae/Orbivirus	Zahodni del ZDA, jugozahodni del Kanade
Babezijoza**	<i>Babesia</i> spp (<i>B. microti</i> , <i>B. divergens</i> , <i>B. bovis</i> , WAI)	ZDA, Evropa

*Bolezni, ki so v Sloveniji zanesljivo prisotne

**Bolezni, ki so morebiti prisotne pri nas

V Sloveniji so razširjeni klopi iz rodu *Ixodes*. Zajedajo na pticah, domačih in divjih živalih ter na človeku. Klopi iz rodu *Ixodes* predstavljajo pri nas poleg malih glodalcev tudi naravni rezervoar za virus klopnega meningoencefalitisa in bakterijo *Borrelia burgdorferi* (3). Povzročitelji bolezni se lahko v klopah razmnožujejo in ohranijo, dokler je klop živ. Možen je transovarialen prenos povzročitelja ali skozi ciklus metamorfoze iz ene razvojne oblike v drugo. Sesanje krvi je najvažnejši pogoj za življenje in razvoj klopa.

D. Tovornikova (5) je proučevala razširjenost posameznih vrst klopov v Sloveniji in nekdanji Jugoslaviji. Ugotovila je, da na različnih vrstah ptic pri nas zajeda 8 vrst klopov. Najštevilnejša je bila med klopi vrsta *Ixodes ricinus* Linne' (87,5 %). Znatno manj so razširjeni klopi *I. trianguliceps*.

Ptiči (spomladanski selilci) vnašajo v predele osrednje Slovenije nekatere vrste klopov, npr. *Hyalomma marginatum*, ki so specifični za mediteranski bazen, so pa tuji za živalsstvo celinske osrednje Slovenije. Pri prehranjevanju in razširjanju klopov *I. ricinus* imajo pri nas pomembno vlogo veeverice (6) in srne, manj pa polhi (7).

Psi lahko занесejo k nam klope iz vrste *Rhipicephalus sanguines*. Le-ti so pomembni pri prenosu rikacij in so razširjeni na celotnem priobalnem in otočnem območju osrednje Dalmacije. V naših ekosistemih so prisotni še klopi *R. bursa*, *Dermacentor* in *Boophilus calcaratus*, ki pa imajo manjši pomen pri prenosu povzročiteljev bolezni (8).

Bakterijske okužbe

Tularemija

Tularemija je akutna vročinska bolezen, ki jo povzroča gramnegativen, pleomorfen kokobacil *Francisella tularensis*. Poznamo dva tipa sevov *F. tularensis*. Tip A (Jellison tip A – Nearctica), so osamili iz glodalcev in klopov in je zelo virulenten za človeka in zajca. Drugi, manj virulenten tip B (Jellison tip B – Palearctica), so osamili iz vode (9). Oba tipa lahko prenaša klop. Znana sta še dva manj raziskana biotipa *F. novocida* in *F. philomiragia* (10).

Tularemija je razširjena po severni hemisferi med 30 in 71 stopinjami severne širine. Z bacilom *F. tularensis* je okuženih več kot 100 vrst divjih in domačih živali, različne vrste ptičev, nekatere vrste rib, različne vrste klopov in komarjev. Epidemiološki rezervoar predstavljajo zajci in klopi. V ZDA so najpogosteje našli bacil tularemije v klopih *Amblyomma americanum*, *D. andersoni* in *D. variabilis* (11).

Obolevata oba spola vseh starosti, več obolenj je pri odraslih moških. Za okužbo je pomembno število bacilov, virulenca bacila ter imunsko stanje gostitelja. Pri aerogeni okužbi ali pri vstopu preko kože zadostuje za nastanek bolezni že 10–50 bacilov (12).

V ZDA letno prijavijo 150–300 primerov, več kot 50 % jih nastane zaradi vboda klopa (13). V Sloveniji je tularemija redka bolezen. V letih 1989 in 1990 sta bila prijavljena po en primer in leta 1995 še dva primera (14). Možno je, da blagih oblik pri nas ne spoznamo.

Glede na vstopno mesto povzročitelja in klinično sliko poznamo več oblik tularemije: ulceroglandularna (21–87 %), glandularna (3–20 %), tifusna (5–30 %), pljučna (7–30 %), orofaringealna in črevesna.

Najbolj pogoste oblike tularemije po vbodu klopa so ulceroglandularna in glandularna, manj pa tifusna oblika (15). Na mestu okužbe na koži nastane eritematozna sprememba; iz nje se razvijeta papula in kasneje neboleča razjeda z dvignjenimi robovi. Bacil se razširi s krvjo in limfo v makrofagni fagocitni sistem, kjer se razmnožuje. S ponovnim vdorom v kri se razseje v različne organe, kjer nastanejo vnetni infiltrati z žariščno ne-

krozo, nevtrofilnimi levkociti, makrofagi, kasneje pa še z epiteloidnimi celicami in limfociti (16).

3–5 dni po vnosu povzročitelja se bolezen začne nenadno z vročino, mrzlico, glavobolom, utrujenostjo in bruhanjem. 20 % bolnikov ima po koži različne izpuščaje. Vranica in jetra so pogosto povečana. Z retrospektivno raziskavo so ugotovili, da ima 83 % bolnikov s tifusno obliko in 31 % bolnikov z ulceroglandularno obliko tularemije pljučne infiltrate (15). Pri tifusni obliki bolniki nimajo značilnih kožnih sprememb in limfadenitisa, pogosto pa imajo hude vodene driske. Pri nezdravljenih bolnikih traja vročina 2–3 tedne (17). Možni so zapleti, kot npr. sekundarna bakterijska okužba prizadetih bezgavk, ledvična odpoved, znaki diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), zlatenica in hepatitis. Krvna slika je normalna, hitrost sedimentacije eritrocitov je lahko pospešena (15). Bolezen dokažemo z osamitvijo bacila iz odvzetih kužnin (18) in z dokazom aglutinacijskih protiteles (19). Ta se pojavijo pri 50–70 % bolnikov na koncu drugega tedna bolezni. Najvišji titer dosežejo v 4–5 tednih. Akutno okužbo potrjuje 4-kraten porast titra specifičnih protiteles v parnih vzorcih seruma v razmiku dveh tednov ali enkratni titer protiteles $> 1 : 160$. Možna je navzkrižna reaktivnost z *Brucelo*, *Proteusom OX19* in *Yersinijo*.

Zdravilo izbora je še vedno streptomycin. Pri bolnikih brez prizadetosti osrednjega živčevja (OŽ) priporočajo kot alternativno zdravilo gentamicin (20). Bolnike z meningitisom so uspešno zdravili s kombinacijo streptomicina in kloramfenikola (21). Po zdravljenju s tetraciklinom ali kloramfenikolom, ki na *F. tularensis* delujeta bakteriostatsko, so možne ponovitve.

Imunost po preboleli bolezni je le delna, možna so ponovne okužbe (22).

Rikecioze

V zadnjem desetletju so ugotovili, da narašča število rikecijskih okužb po vsem svetu in ne samo v endemskih žariščih. Boljše prometne zveze in večja migracija ljudi so omogočile, da so se rikecioze razširile v popolnoma nova okolja (23, 24). Rikecioze predstavljajo diagnostični problem, ker se kažejo kot vročinske bolezni z izpuščajem, ki lahko potekajo povsem neznačilno.

Rikecije so majhni gramnegativni znotrajcelični kokobacili (0,3–0,5 μm). Red *Rickettsiales* so razdelili na dve družini *Rickettsiaceae* in *Erlichiaaceae*. V družino *Rickettsiaceae* poleg rodu *Rickettsia* uvrščajo še dva rodova: rod *Orientia* (predstavnik *O. tsutsugamushi*) in rod *Coxiella* (predstavnik *C. burneti*) (25). Predstavnike rodu *Rickettsia* delijo v dve skupini:

- skupina pegavic: *R. typhi*, *R. prowazekii* in *R. canada*,
- skupina vročic: *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. africana*, *R. israeli*, *R. australis*, *R. japonica* in *R. acari*, ki so patogene za človeka. Druge vrste rikecij kot so npr. *R. slovacica*, *R. helvetica*, *R. montana*, *R. parkeri* in *R. sharonii* so osamili samo iz kloпов (25).

Rikecije uspevajo le na tkivnih kulturah ali na oplojenih jajcih. V okuženih celicah so pogosto v parih. Vsebujejo DNA in RNA. Razmnožujejo se z delitvijo na dvoje. Rikecije

posameznih rodov vsebujejo topne, za rod specifične antigene, znotraj rodov pa vrstno specifične, korpuskularne antigene (26).

Vsem rikeciozom so skupna klinična znamenja: vročina, glavobol, bolečina v mišicah in izpuščaj po telesu. To so akutne bolezni, le nekatere med njimi povzročajo kronične okužbe (Brill-Zinserjeva bolezen, vročica Q) (23).

Opisali bova samo tiste rikecijske okužbe, ki jih prenašajo klopi (skupino vročic in vročico Q, kjer je vbod klopa le eden od možnih načinov okužbe).

Skupina vročic

Vročica Skalnega pogorja (Rocky Mountain spotted fever), ki jo povzroča *R. rickettsii*, je v ZDA najhujša in najpogostejša bolezen iz te skupine. Rikecijske koze so izjema glede prenosa, ker *R. acari* prenašajo pršice (27). Druge vrste rikecij iz skupine vročic povzročajo naslednje bolezni:

- *R. conorii*: sredozemsko vročico (marsejska mrzlica, *fièvre boutonneuse*, sredozemska pegasta mrzlica),
- *R. sibirica* (Severnoazijski klopni tifus),
- *R. australis* (Quenslandski klopni tifus).

Zadnje desetletje poročajo o novoodkritih vrstah rikecij v centralni Afriki, Izraelu, na Kitajskem, Japonskem in v Avstraliji, katerih pomen pri ljudeh še ni popolnoma raziskan (28–32).

Iz kože se rikecije z limfnim in krvnim obtokom razširijo po telesu. Vstopajo v endotelijske celice kapilar, kjer se tudi razmnožujejo. Osnovna patomorfološka sprememba je vaskulitis malih žil z limfocitnimi infiltrati. Povečana propustnost privede do edema, hipovolemije, hipotenzije in znižane koncentracije beljakovin v serumu (33).

Rikecije lahko osamijo v oplojenih kurjih jajcih ali na stalni celični liniji (celice VERO), za kar so usposobljeni le določeni laboratoriji po svetu (34). Retrogradno diagnozo potrdimo s serološkimi preiskavami. Weil-Felixov test, s katerim dokažemo aglutinine proti *Proteusu OX 19* in *OX 2* v prvih 7 dneh, je nespecifičen in se ne uporablja več (27). Najbolj specifična serološka testa sta indirektni imunofluorescenčni (IF) in imunoenzimski (ELISA) test, ki omogočata določanje specifičnih protiteles IgM v akutni fazi bolezni (35). V akutni fazi bolezni rikecije najhitreje dokažejo v biopsijskem vzorcu (koža, endotelijske celice) z IF-testom z uporabo monoklonskih protiteles (36) ali z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) (37). Posamezne vrste rikecij ločijo med seboj s polimorfizmom restrikcijskih fragmentov (PCR/RFLP) (38).

Vročica Skalnega pogorja

Letno prijavijo v ZDA 600–1200 primerov. Število bolnikov narašča, ogroženi so otroci, stari od 5 do 9 let (39). Od leta 1930 se je vročica Skalnega pogorja (VSP) razširila v južne in jugozahodne predele ZDA, kjer je njena incidenca celo večja kot v endemskem področju Skalnega pogorja (27).

V odraslih klopih *Dermacentor* so dokazali *R. rickettsii* s hemolimfnim testom po Burgdorferju (40). Človek se okuži z vbodom klopa ali pa si rikecije vtre v kožo pri odstra-

njevanju klopa iz kože ali živali (psov) (41). Možne so laboratorijske okužbe z aerosoli ali s parenteralno inokulacijo (42).

Inkubacija bolezní je 2–14 dni (povprečno 7 dni). Bolniki zbolijo nenadno z vročino, utrujenostjo, hudim glavobolom, bolečinami v mišicah in bruhanjem. V prvih treh dneh bolezní se izpuščaj pojavi samo pri 49 % bolnikov. Pokaže se najprej okrog zapestij in skočnih sklepov, zajame tudi stopala in dlani in se razširi na trup. Izpuščaj je lahko makulopapulozen, petehialen ali hemoragičen. Možne so tudi nekroze kože. Lahko so povečana jetra in vranica (41).

VSP je multiorganska bolezen. 10–40 % bolnikov ima spremembe na pljučih, infiltrate v alveolih, edem, intersticijsko pljučnico ali plevralni izliv (43). Okvara ledvic je posledica hipovolemije, razvije se lahko tubularna nekroza (44). Pogosto je prizadeto srce, 7–16 % bolnikov ima motnje srčnega ritma (45). Prizadetost OŽ se kaže kot encefalitis, stupor ali delirij, ataksija, krči in koma (46).

Rezultati laboratorijskih testov niso značilni. Število levkocitov je normalno ali znižano. Bolniki imajo lahko anemijo, trombocitopenijo, hiponatriemijo in hipoalbuminemijo. Redko so povišane vrednosti jetrnih encimov (41).

Na VSP posumimo na osnovi epidemioloških podatkov (endemsko področje, vbod klopa, sezona) in kliničnih znakov. Od 4. do 8. dneva bolezní lahko dokažemo *R. rickettsii* z IF-testom v vzorcu kože (47). Določanje DNA *R. rickettsii* s PCR se je obneslo le pri fulminantnih primerih (37).

Napoved izhoda bolezní je odvisna od zgodnjega zdravljenja. Smrtnost je nižja (5 %), če so bolniki zdravljeni v prvih 5 dneh od začetka bolezní. Zdravilo izbora je tetraciklin ali doksiciklin. Pri nosečnicah in otrocih, mlajših od devet let, priporočajo uporabo klo-ramfenikola (48, 49).

VSP lahko poteka fulminantno, predvsem pri moških, starejših ljudeh, alkoholikih in bolnikov s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (50). Prebolela bolezen pušča trajno imunost (39).

Sredozemska vročica (marsejska vročica, mediteranska pegasta mrzlica, *fièvre boutonnese*, *tick bite fever*)

Sredozemsko vročico (SV) so prvič opisali v Tunisu leta 1910 (27), v nekdanji Jugoslaviji pa brez serološke potrditve leta 1935 (51). Ker so v Sloveniji podobni ekosistemi kot v drugih sredozemskih deželah, domnevamo, da je SV razširjena tudi pri nas.

Novakovič in sodelavci (52) so v preiskanih serumih bolnikov, pri katerih so sumili na rikecijsko okužbo, našli protitelesa proti *R. conorii* v 20 %. Pri zdravih osebah iz Vipave so ugotovili večjo prekuženost (z IFT v 38,4 %) kot pri prebivalcih Novega mesta (z IFT v 15,4 %). Preiskovali so tudi glodalce. Več glodalcev je bilo okuženih v okolici Vipave, kar se ujema tudi z večjo prekuženostjo ljudi na tem področju. V naših ekosistemih sta najpogostejša prenašalca *R. conorii* pasji klop *R. sanguineus* in *I. ricinus*.

Incidenca SV v področju severne Dalmacije narašča (53). Z epidemiološkimi raziskavami so ugotovili nesorazmerje med visoko prekuženostjo prebivalstva na *R. conorii* in *R. slovaca* ter kliničnimi znaki bolezní (54).

SV ima veliko blažji potek kot VSP. Inkubacija bolezni je 5–7 dni. Poteka kot kratkotrajna vročinska bolezen z glavobolom ter bolečinami v mišicah in sklepih. Poleg makulopapuloznega izpuščaja, ki zajame celo telo, je značilna primarna okvara (*tache noire*) na mestu vboda klopa (55). Območne bezgavke otečejo. Vsi bolniki nimajo značilnih sprememb na koži, kar otežuje zgodnje razpoznavanje bolezni (56).

Diagnozo postavimo podobno kot pri VSP z osamitvijo *R. conorii* iz krvi, pogosteje pa z IFT v biopsijskem vzorcu kože ali v endotelijskih celicah (57). Protitelesa se pojavijo v krvi po drugem tednu bolezni, lahko pa ostanejo v serumu več mesecev ali let (58).

Zdravljenje je enako kot pri VSP. Opisani so tudi smrtni primeri pri starejših ljudeh, otrocih in pri imunsko oslabljenih osebah (od 1 do 5 %) (59).

Vročica Q

Na vročico Q moramo pomisliti pri bolniku z nenadnim nastankom vročine, glavobolom in znaki jetrne okvare (27). *Coxiella burnetii* je znotrajcelična gramnegativna bakterija, ki se razlikuje od drugih rikacij:

- izredno je odporna na zunanje vplive;
- za prenos okužbe na ljudi ni potreben prenašalec;
- redko povzroča izpuščaj;
- Weil-Feliksova reakcija je negativna.

Koksiela je zelo patogena, že ena bakterija zadošča za okužbo (60). Za razvojni krog koksiele je značilen polimorfizem. V naravi se nahaja v fazi I, med gojenjem *in vitro* pa izgubi površinski antigen I in preide v fazo II (61).

Vročica Q je najbolj razširjena zoonoza. Naravni rezervoar predstavljajo predvsem domače živali, kot so govedo, ovce, koze, psi in mačke in tudi divje živali (jelenjad). Koksielo prenaša z živali na žival klop, okužba pa poteka večinoma brez kliničnih znakov. Po okužbi živali še dolgo časa izločajo koksiele v okolico (s posteljico, mlekom, urinom, iztrebki) (27). Pri prenosu okužbe z živali na človeka imajo klopi manjši pomen (62). Najpogosteje se človek okuži z vdihavanjem okuženih aerosolov ali s krvjo in deli živalske posteljice ter z okuženo volno, senom, mesom in mlekom. Niso redke okužbe med delavci v klavnicah in mlekarnah, med veterinarji in laboratorijskimi delavci (63).

Inkubacija traja 20 dni. Vročica Q poteka najpogosteje kot kratkotrajna vročinska bolezen (64), kot atipična pljučnica (65) ali kot hepatitis (66). Pri bolnikih z atipično pljučnico je lahko fizikalni izvid pljuč normalen. Na rentgenski sliki pljuč so pogosto vidni obsežni infiltrati s prizadetostjo intersticija ali brez nje. Le tretjina bolnikov suho kašlja (65). V nekaterih sredozemskih državah so ugotovili, da ima največ bolnikov, okuženih s koksielo, klinično sliko akutnega hepatitisa (62). Skoraj pri vseh bolnikih so našli 2–3-krat povišane vrednosti jetrnih encimov. V jetrih lahko nastanejo značilni granulomi (66).

Pri 0,2–1,3 % bolnikov so ugotovili serozni meningitis ali encefalitis (67). Opisani so posamezni primeri s prizadetostjo malih možganov, parezo perifernih živcev, ekstrapiramidnimi znaki in Miller-Fisherjevim sindromom. Možne so rezidualne okvare (64).

Koksiela lahko povzroča kronične okužbe več mesecev ali let po akutni okužbi (endokarditis, okužbo žilnih protez in anevrizem, osteomielitis, hepatitis, intersticijsko fibrozo pljuč in nejasno vročinsko bolezen) (68). V Angliji povzroča koksiela 3 % vseh endokarditsov (69), v Franciji pa celo 15 % (68). Hemokulture so sterilne. Možna je purpura zaradi vaskulitisa (20 %). Vegetacije na zaklopkah so veliko večje kot pri okužbah s pirogenimi bakterijami. Pri tretjini bolnikov nastanejo embolije. Za kronično okužbo so bolj dovzetni imunsko oslabljeni bolniki (70).

Osamitev koksiele iz kužnin je nevarna zaradi izrazite patogenosti bakterije (63). Diagnozo potrdimo serološko z reakcijo vezave komplemeta (RVK) ali z mikroimunofluorescenčnim in ELISA testom, ki sta bolj specifična (71). Akutno okužbo dokažemo s porastom titra protiteles IgM in IgG proti antigenu faze II. Za kronično okužbo so značilna protitelesa IgG proti antigenu faze I. Ne priporočajo določanja titra IgM protiteles proti antigenu faze II v akutni fazi bolezni, ker lahko vztrajajo v serumu celo 2 leti.

Večina bolnikov ozdravi spontano. Tetraciklini so zdravilo izbora pri bolnikih s pljučnico. Učinkoviti so še kinoloni, kloramfenikol in rifampin (72). Pri zdravljenju endokarditisa priporočajo kombinacijo doksiciklina s trimetoprim-sulfametoksazolom ali rifampinom (68). V poskusih *in vitro* je bil uspešen sparfloksacilin (73). Bolnike z endokarditisom je treba zdraviti tudi več let. Kljub dolgotrajnemu zdravljenju so koksiele osamili iz prizadete srčne zaklopke po nekaj letih. Večkrat je treba tudi zamenjati prizadete srčne zaklopke. Priporočajo spremljanje titra protiteles vsakih 6 mesecev med zdravljenjem in vsake tri mesece še dve leti po končanem zdravljenju (68).

Lymška borelioz

Lymsko boreliozo (LB) povzroča svedrasta gramnegativna bakterija *Borrelia burgdorferi* iz redu *Spirochetales*, družine *Spirochetaceae* in rodu *Borreliae* (74). V Evropi povzročajo bolezen tri vrste borelij: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* in *B. afzelii*, skupno jih označujemo kot *B. burgdorferi sensu lato* (75–77). Vse tri so prisotne tudi v Sloveniji, kjer je LB endemična (78–80). Epidemiološki rezervoar predstavljajo mali glodalci, prenašalci pa so klopi: v Evropi *I. ricinus*, v ZDA *I. scapularis* in *I. pacificus* ter redko *A. americanum*, v Aziji *I. persulcatus* (76, 81). V ZDA je okuženih okrog 50 % klopov (76), pri nas pa približno 27 % odraslih klopov in 13 % nimf (78). *B. burgdorferi* prenašajo tudi žuželke (75, 80). Obolenjajo ljudje vseh starosti, pogosteje ženske (60 %) kot moški (40 %). Okužba pri človeku nastopi, ko klop med sesanjem krvi vbrižga v kožo tudi povzročitelja. Možnost za nastanek okužbe je majhna, kadar je klop prisesan manj kot 24 ur, izrazito pa se poveča, kadar je klop prisesan 48 ur ali dlje (75, 82). Ocenjeno je, da je v naših krajih približno 1 % možnosti, da po vbodu klopa zbolimo za LB (83).

Od vstopa povzročitelja v kožo do nastanka prvih kliničnih znakov bolezni poteče od nekaj dni do nekaj let. LB se kaže s prizadetostjo različnih organskih sistemov in zato s pestro klinično sliko. Poteka v treh obdobjih in se, podobno kot sifilis, kaže kot zgodnja lokalizirana, zgodnja diseminirana in pozna okužba. Na mestu vstopa *B. burgdorferi* skozi kožo se v obdobju enega meseca razvije za zgodnjo lokalizirano obliko LB značilna

kožna sprememba – *erythema migrans*, ki jo včasih spremljajo splošni simptomi in znaki. V nekaj dneh ali tednih se spirohete hematogeno ali limfogeno razširijo iz kože v notranje organe in povzročijo zgodnjo diseminirano obliko bolezni. Ta se kaže s prizadetostjo kože, živcev, sklepov, srca, mišic ali oči. Pozna okužba se razvije v enem letu ali več od začetne okužbe in se kaže s kroničnimi spremembami, ki prizadenejo kožo, sklepe ali živčni sistem. Bolezen lahko poteka tudi asimptomatsko (3, 76). Diagnozo postavimo na podlagi značilnih kožnih sprememb in/ali s serološkimi preiskavami. Specifična protitelesa razreda IgM in IgG določamo z IFT z absorpcijo ali brez nje ali z ELISA metodo (76, 84). Borelije lahko osamimo iz kože, likvorja, krvi in iz drugih tkiv, dokažemo pa jih lahko tudi s PCR. Laboratorijske preiskave so praviloma v normalnem območju.

LB zdravimo z antibiotiki, ki so se izkazali učinkoviti zlasti v zgodnjem, manj pa v poznem obdobju bolezni, ko so prisotne kronične spremembe v tkivih. Za zdravljenje zgodnje lokalizirane oblike bolezni uporabljamo peroralne antibiotike (penicilin, tetraciklin, amoksisicilin, azitromicin, cefuroksim), izjemo predstavljajo le nosečnice, kjer se zaradi možnosti prenosa bolezni preko posteljice odločimo za parenteralni antibiotik. Zgodnjo diseminirano in pozno obliko bolezni zdravimo s parenteralnim antibiotikom (penicilin, ceftriakson, cefotaksim) (76, 85–86).

Izid bolezni je zlasti v zgodnjem obdobju praviloma ugoden, v poznem obdobju pa je pogosta nepopolna ozdravitev. Smrtni izid je izjema. Možne so ponovne okužbe.

Povratna mrzlica

Povratna mrzlica (PM) ali *febris recurrens* je akutna nalezljiva bolezen, ki jo povzročajo različne spirohete iz rodu *Borrelia*. Le-te imajo genetsko sposobnost, da znatno spreminjajo svoje površinske antigene (87).

Epidemiološko ločimo dve veliki skupini PM: eno prenašajo uši in se pojavlja v epidemijah, drugo pa prenašajo klopi ter se pojavlja endemično in sporadično. PM, ki jo prenašajo klopi iz rodu *Ornithodoros*, je razširjena na treh velikih področjih: v centralni Afriki, v deželah ob Sredozemskem morju ter na ameriški celinii (južni del Južne Amerike, južni del ZDA, Srednja Amerika). Epidemiološki rezervoar predstavljajo mali glodalci in njihovi ektoparaziti – klopi. PM povzroča vsaj 15 vrst borelij. Bolezen se v naravi vzdržuje, ker okuženi klopi preživijo do 15 let brez hranjenja, spirohete pa prenašajo tudi na potomstvo (88).

Inkubaciji, ki traja 4–18 dni, sledi nenaden začetek bolezni z mrzlico, visoko vročino, glavobolom, bolečinami v mišicah in sklepih, splošnim slabim počutjem, fotofobijo, kašljem in bolečinami v trebuhu. Težave trajajo običajno 3–6 dni, nato nastopi desetdnevni interval brez vročine. Bolniki imajo povprečno 3–5 ponovitev, največ do 13. Prvi napad bolezni je najhujši, vsi ostali so krajši in lažji. Pri 4–50 % bolnikov so našli izpuščaji, možna je tudi zlatenica. Najpogostejši zaplet bolezni je vnetje šarenice, ki se pojavi navadno v eni izmed ponovitev bolezni. V 5–10 % so možni nevrološki zapleti, kot so npr. vnetje možganskih open, žariščne okvare možgan in paralize možganskih živcev (89–90).

Laboratorijske preiskave kažejo pospešeno sedimentacijo eritrocitov, levkocitozo, pri nevrološki prizadetosti patološki likvorski izvid (89).

Diagnozo postavimo z najdbo spirohet v razmazu periferne krvi, barvanem po Wrightu ali Giemsi. Občutljivost te metode znaša 70 %, kadar je kri odvzeta v obdobju povišane temperature, in se poveča z barvanjem fiksiranih razmazov z akridin oranžem, z mikroskopiranjem v temnem polju ali s fazno kontrastnim mikroskopom (91). Serološke preiskave (IF, ELISA test) za določanje protiteles proti borelijam so sicer na razpolago, vendar niso standardizirane in se uporabljajo, kadar sumimo na lažne rezultate kljub navzkrižnim reakcijam z drugimi spirohetami (92).

PM zdravimo s tetraciklini, penicilinom, eritromicinom ali ceftriaksonom. Pri tretjini bolnikov se v prvih treh urah po uvedbi antibiotičnega zdravljenja pojavi preobčutljivostna (*Jarisch-Herxheimerjeva*) reakcija, katere patogeneza še ni povsem pojasnjena, poteka pa težje kot pri sifilisu (93–94). Smrtni izid je redek, praviloma pri dojenčkih ali starejših bolnikih (88). Okužba v nosečnosti lahko povzroči prenos preko posteljice ali sproži spontani splav (90).

Erlihioze

Erlihije so gramnegativne obligatno intracelularne bakterije, ki so jih uvrstili v družino rikacij (95). Od leta 1935 je znano, da povzročajo bolezen pri živalih (96). Z opisom prvega bolnika leta 1987 v ZDA so ugotovili, da so erlihije patogene tudi za ljudi (97). Do sedaj je bilo prijavljenih približno 400 bolnikov v ZDA (98). Za človeka so patogene le tri vrste erlihij: *Ehrlichia sennetsu*, *E. chaffeensis* in neimenovana *granulocitna vrsta* erlihij. Našli so jih v monocitih ali granulocitih v krvi bolnikov, odvisno od vrste erlihij.

Povzročajo neznačilno vročinsko bolezen z levkopenijo, trombocitopenijo in povišanimi jetrnimi encimi (96).

Glede na do sedaj opisane epidemiološke in klinične značilnosti erlihioz v ZDA in Evropi, domnevava, da so okužbe z erlihijami možne tudi pri nas (99).

Virusne bolezni

Klopni meningoencefalitis

Klopni meningoencefalitis (KME) je bolezen osrednjega živčevja. Povzročitelj je RNA virus, ki spada v družino *Flaviviridae*, v rod *Flavivirus* (100).

Glede na antigenske lastnosti ločimo dva podtipa virusa. V azijskem delu bivše Sovjetske zveze prevladuje daljnovzhodni podtip, ki ga prenaša klop *I. persulcatus* in povzroča ruski pomladno poletni encefalitis. V centralni in vzhodni Evropi je endemičen evropski ali zahodni podtip, ki povzroča KME in ga prenaša klop *I. ricinus* (101). Virus je okroglast, velik 40–50 µm in vsebuje enovijačno RNA. Na zunanje vplive je zelo odporen, občutljiv pa je na vročino, izsušitev in na nekatere kemične snovi. Leta 1953 so virus osamili iz krvi bolnice, kasneje pa tudi iz klopa (102).

KME ima v Evropi več naravnih žarišč, v Sloveniji je endemičen. Obolevajo osebe vseh starosti, pogosteje moški (60 %) kot ženske (40 %). Epidemiološki rezervoar virusa so mali gozdni sesalci, ptiči, plazilci in klopi iz rodu *I. ricinus*, ki so tudi glavni prenašalci bolezni. Okužen je približno vsak tisoči klop (103). Človek se okuži najpogosteje preko

klopa, redkeje z uživanjem okuženega in neprekuhanega kozjega mleka. Opisane so tudi laboratorijske okužbe. Po vbodu okuženega klopa se virus po limfni ali krvni poti prenese do celic monocitno makrofagnega sistema, kjer se razmnoži. Po določenem obdobju, ko se zopet pojavi v krvi, potuje v možgansko tkivo in neposredno litično deluje na možganske celice.

Pri veliki večini okuženih z virusom KME poteka bolezen brez kliničnih znakov (104). Pri nekaterih bolnikih se pokaže kot neznačilna vročinska bolezen (le prva faza bolezni). Inkubacija traja 7–14 dni. V prvem obdobju bolezni, tj. v času viremije, imajo bolniki povišano temperaturo, glavobol, splošno slabo počutje, slabost, včasih tudi drisko. Prostemu intervalu, ki traja povprečno 10 dni, sledi drugo obdobje bolezni s pojavom znakov prizadetosti OŽ. Pri dveh tretjinah okuženih bolnikov poteka bolezen s tipičnim dvofaznim potekom in se pokaže kot meningitis ali meningoencefalitis, redkeje kot meningoencefalomielitis s spremljajočimi ohlapnimi paralizami (105–107).

V prvem obdobju bolezni najdemo levkopenijo s trombocitopenijo, likvorski izvid je normalen (108). V drugem obdobju pa bolniki imajo običajno nevtrofilno levkocitozo, v likvorju limfocitno pleocitozo.

Diagnozo KME je mogoče ugotoviti pri odraslih bolnikih že po klinični sliki in/ali epidemioloških podatkih, kar pa ne velja pri otrocih (105). V času viremije je možna osamitev virusa iz krvi, urina ali blata bolnika (109). Hitro in zanesljivo metodo za dokaz in tipizacijo virusa KME predstavlja PCR (110). Bolezen lahko potrdimo serološko z RVK s štikratnim porastom titra specifičnih protiteles v dveh vzorcih seruma, vzetih v razmiku 4–6 tednov (105). Novejša metoda je ELISA, ki je hitrejša in občutljivejša in omogoča določitev specifičnih IgM in IgG protiteles v serumu in likvorju (109). Zdravljenje je simptomatsko. Smrtnost znaša 1 %, ohromitve se pojavljajo v 5 % (106).

V Sloveniji so možne sočasne okužbe s *Flavivirusom* in *B. burgdorferi* (111).

Colorado tick fever

Colorado tick fever (CTF) so prvič opisali v ZDA leta 1950 (112). Letno prijavijo v ZDA 200–300 primerov, predvsem v poletnih mesecih (113). Virus CTF prenašajo klopi *Dermacentor*. Ugotovili so še najmanj dve antigenski različici virusa v Idaho (*Salmon River virus*) ter v klopah *Ixodes* v Franciji in Nemčiji (*Eyach virus*). Glavni rezervoar virusa CTF so veeverice, lahko tudi zajci in srnjad (114).

Celice kostnega mozga, predvsem eritroblasti, so dovzetni za virus. Viremijo so ugotovili v 2. in 3. tednu bolezni, pri 50 % bolnikov pa še v 4. tednu (115). Zato so možne tudi okužbe s transfuzijami krvi, ki pa so redke (116).

Inkubacija znaša povprečno 3–4 dni (povprečno 1–14). Polovica bolnikov ima dvofazni potek bolezni podobno kot pri KME. Začetek je nenaden z vročino, hudim glavobolom, fotofobijo in bolečinami v mišicah. Pogosto imajo bolniki hude bolečine v trebuhu, drisko ter bruhanje. Prvi fazi bolezni, ki traja nekaj dni, sledi obdobje okrevanja. Bolniki imajo lahko makularni ali petehialni izpuščaj ali purpuro. Redkeje nastopijo zapleti, kot so meningitis ali encefalitis, krvavitev, znaki DIK-a, perikarditis, orhitis, pljučnica ali hepatitis (112).

V akutni fazi bolezni so virus CTF osamili iz eritrocitov ali iz likvorja (113). S testom IF ali ELISA dokažemo v serumu specifična protitelesa IgM in IgG (117).

Potek bolezni je praviloma ugoden. Pri bolnikih s hemoragično diatezo priporočajo uporabo ribavirina (118). Zaradi dolgotrajne viremije bolniki ne bi smeli biti darovalci krvi vsaj 6 mesecev po preboleli bolezni (116).

Kongo-krimsko hemoragična mrzlica

V Sloveniji do sedaj še niso zasledili bolnika s Kongo-krimsko hemoragično mrzlico (KKHF). Avšič-Županc in sodelavci (119) so v serumih gozdnih delavcev dokazali specifična protitelesa proti virusu KKHF le v enem primeru.

Virus prenašajo larve in nimfe različnih klopov (najpogosteje iz roda *Hyalomma*), ki zajedajo predvsem na pticah in malih živalih. Odrasli klopi prenašajo virus na ovce, koze, govedo in ljudi (120). Okužimo se lahko tudi s krvjo bolnika.

Kakor pri drugih hemoragičnih mrzlicah imajo bolniki vročino in so nagnjeni h krvavitvam. Patogeneza KKHF ni popolnoma pojasnjena. Virus se razmnožuje v celicah retikuloendotelijskega sistema. Nastane okvara žilnega endotelija, poveča se propustnost kapilar, nastanejo krvavitve v različne organe, znaki DIK-a in šoka. Prisotni so klinični znaki prizadetosti jeter, ledvic in OŽ (121).

V akutni fazi so virus osamili na tkivni kulturi ali z vnašanjem kužnin v poskusno miško v zato posebej opremljenih laboratorijih. Specifična protitelesa IgM so v serumu prisotna od 5. do 14. dneva bolezni (122).

Po navodilih Centra za nadzor bolezni (CDC) je potrebna stroga osamitev bolnika s KKHF in pazljivost pri delu s kužninami (123). Možne so bolnišnične okužbe, posebno če bolniki hudo krvavijo (121).

Zdravljenje je simptomatsko. Smrtnost je od 20 do 50 %. Poročajo o uspešnem zdravljenju bolnikov z ribavirinom (124).

Klopi prenašajo še virusa hemoragične mrzlice Omsk in bolezni kiasanurskega gozda, ki sta omejeni na določeno področje. Obe bolezni imata zelo ugoden klinični potek (125).

Okužba z virusom Bhanja

Virus Bhanja (BH) je bil prvič osamljen iz klopov *Haemaphysalis punctata* v srednji Italiji (126). Ugotovili so visoko pogostnost protiteles v serumih koz in ovac (od 30 do 87 %), medtem ko je bila pri ljudeh prekuženost nizka.

Vesenjak Hirjan in sodelavci (127) so leta 1975 opisali prvo osamitev virusa BH iz klopa *H. punctata* na otoku Braču. Dokazan je bil tudi primer okužbe pri bolniku z meningoencefalitisom in kvadriparezo (128).

V Sloveniji je prekuženost z virusom BH pri gozdnih delavcih 0,9 % (120). Najvišjo stopnjo prekuženosti (9 %) so zasledili na področju Kočevja.

Zdravljenje je simptomatsko.

Okužbe s praživalmi

Babezioza

Prvo okužbo pri bolniku je opisal Skrabalo leta 1957 na Hrvaškem (129). *Babesia* je pražival, velika 1–5 µm, ovalne ali okrogle oblike, ki se nahaja ob robu eritrocita (130). Zato so jo pogosto zamenjali s plazmodijem malarije *falciparum*. Znanih je več kot 70 vrst. Le posamezne vrste babezij kot so *B. microti*, *B. divergens* in *B. bovis* so patogene za ljudi (131). Pred kratkim so v ZDA odkrili novo vrsto babezije, ki so jo označili kot WA1 (132).

V ZDA babezije z glodalcev na ljudi prenaša klop *I. scapularis*, v Evropi pa z goveda *I. ricinus* (133). Obe vrsti klopov prenašata tudi *B. burgdorferi* (134). Naravni rezervoar so glodalci in bele miši, na katerih se hrani larva klopa (135). Možne so okužbe s transfuzijami trombocitne plazme in zmrznjenih eritrocitov (136).

V ZDA je bilo prijavljenih več sto primerov okužbe z *B. microti* pri zdravih ljudeh (132). Mislijo, da je število bolnikov večje. Nasprotno se v Evropi pogosteje okužijo bolniki, ki so jim zaradi različnih vzrokov odstranili vranico (137).

Pri vbodu klop s slino izloča sporozoite, ki pridejo v kri gostitelja in vstopijo v eritrocite. V eritrocitu nastanejo trofozoiti, ki se nespolno delijo v dva ali štiri merozoite (hčerinke celice). Odrasel parazit izstopi iz eritrocita in poškoduje njegovo membrano. Nastane hemoliza (130).

Babezioza je vročinska bolezen, ki traja nekaj dni. Inkubacija znaša od 1 do 3 tednov. Bolniki so utrujeni, imajo hud glavobol, slabost in bruhanje. Imajo temno barvo seča. Lahko so povečana jetra in vranica, nikoli pa bezgavke. Redkejši zaplet boleznii je dihalna stiska (138). Bolniki imajo pospešeno sedimentacijo, normalno ali znižano število levkocitov, trombocitopenijo, hemolitično anemijo in retikulocitozo (139).

Diagnozo potrdimo z najdbo zajedalca v razmazu krvi, barvanem po Giemsi ali Wrightu, ali v gosti kaplji, podobno kot pri malariji (130). Od plazmodijev se babezije ločijo po tem, da nimajo pigmenta (hemozoina) in da imajo večji prstani centralno vakuolo. Merozoiti so lahko v tetradah (*Maltese cross*). Serološko dokažemo okužbo s testom IF (značilen je titer, večji od 1: 64) (140).

Pogoste so asimptomatske okužbe (149). Večina bolnikov ozdravi spontano. Težje oblike babezioze, predvsem pri imunsko oslabljenih bolnikih, zdravijo s kombinacijo klinedamicina in kinina (141). Po končanem zdravljenju imajo lahko bolniki tedne in mesece subfebrilno temperaturo in utrujenost.

Smrtni primeri so pogosti pri starejših splenektomiranih bolnikih (v Evropi 77 %) in okuženih s HIV (137).

V ZDA niso redke sočasne okužbe z *B. burgdorferi* (20 %) (142).

Ohromelost po vbodu klopa (*tick paralysis*)

Znano je, da najmanj 5 vrst klopov lahko povzročajo ohromelost pri ljudeh, veliko večje število pa pri živalih. V ZDA so ugotovili, da klopi, kot so *D. andersoni* in *D. variabilis* ter *A. ame-*

ricanum in *A. maculatum* izločajo nevrotoksin, ki povzroča ohromelost (143). Posebno težko obliko ohromelosti naj bi povzročal nevrotoksin *I. holocyclusa* v Avstraliji (144).

Oplojene klopove samice tvorijo v žlezah slinavkah nevrotoksin, ki naj bi zaviral sproščanje acetilholina na motoričnih ploščicah ali zmanjšal hitrost prevajanja dražljajev po motoričnih vlaknih (145). Patogeneza ohromelosti po vbodu klopa ni popolnoma jasna.

Klinični znaki se pokažejo 2–7 dni po vbodu klopa, ki mora na koži ostati prisesan. Ohromelost prizadene simetrično spodnji okončini in se razširi v nekaj urah na trup, zgornji okončini in glavo. Zaradi ohromitve dihalnih mišic nastopi dihalna stiska (143). Bolniki nimajo senzibilitetnih motenj. Lahko nastopi tudi akutna ataksija brez prizadetosti mišic (146). Po odstranitvi klopa simptomi hitro minejo, redkeje trajajo nekaj mesecev. Smrt-nost je 10–12 % (143).

Preprečevanje bolezni, ki jih prenašajo klopi

V poštev pridejo nespecifični ukrepi, s katerimi lahko zmanjšamo možnost okužbe:

- Zaščita pred vbodom klopa: z uporabo zaščitne obleke in repelentov preprečimo ali otežkočimo klopu, da se prisesa. Pomembno je, da prisesanega klopa čim prej odstranimo. Po vrnitvi iz narave je treba skrbno pregledati telo, oblačila in predmete, ki so bili izpostavljeni.
- Preprečevanje alimentarne okužbe: s pravilno toplotno obdelavo mleka in mlečnih izdelkov preprečimo širjenje KME (104).
- Pasivna imunizacija: za preprečevanje okužbe z virusom KME imamo na razpolago hiperimune globuline gama. Uporabimo jih lahko 24 ur pred izpostavitvijo ali do 48 ur po izpostavitvi. Odmerek je odvisen od časa, ki je pretekel od vboda klopa, ter od telesne teže prizadete osebe (147). Pri ohromitvi po vbodu klopa *I. holocyclus* se uspešno uporablja hiperimuni serum (143).
- Aktivna imunizacija: cepivo iz inaktiviranega virusa KME je varno in učinkovito (147). V Sloveniji je obvezno cepljenje za določene skupine prebivalcev, ki so pri svojem delu ali praktičnih vajah izpostavljeni okužbi (148).

Na razpolago je še cepivo za zaščito laboratorijskih delavcev pred okužbo s *F. tularensis* (149) in cepivo proti vročici Q, ki se uporablja le v Avstraliji za zaščito delavcev v kavnih ter v Rusiji in na Slovaškem pri laboratorijskih delavcih (27).

Zaključek

S tem prispevkom želiva opozoriti na neznailne vročinske bolezni z izpuščajem ali brez njega, ki se pojavljajo pri bolnikih od pozne pomladi do zgodnje jeseni, ko je aktivnost klopov največja. Vbodi klopov pri nas niso nikakršna redkost, kar pa ne pomeni, da bi se morali odreči prijetnim sprehodom po gozdu.

Dokazano je, da je Slovenija endemsko področje za klopni meningoencefalitis in Lymsko boreliozo (3, 104). Pri bolnikih z neznailno vročinsko boleznijo, ki navajajo vbod klopa, moramo pomisliti tudi na katero izmed drugih bolezni, opisanih v članku.

Literatura

1. Youmans GP. Zoonoses. In: Youmans GP, Paterson PY, Sommers HM, eds. *The biologic and clinical basis of infectious diseases*. Philadelphia: Company, 1985: 717–28.
2. Spach DH, Liles WC, Campbell GL, Quick RE, Anderson DE, Fritsche TR. Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 936–45.
3. Strle F. Lymška borelijoza. *Med Razgl* 1990; 29: 197–220.
4. Black WC, Piesman J. Phylogeny of hard- and soft-tick taxa (Acari: Ixodida) based on mitochondrial 16S rDNA sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10034–8.
5. Tovornik D. The significance of birds (Aves) as the host and disseminators of ixodid ticks in Slovenia (Yugoslavia). *Biol Vestn* 1989; 37: 83–96.
6. Tovornik D. Red squirrels (*Sciurus vulgaris* Linne, 1758) and fat dormice (*Glis glis* Linne, 1758) as hosts of ixodid ticks in Slovenia (Yugoslavia). *Biol Vestn* 1989; 37: 97–105.
7. Tovornik D. The significance of the Roe-deer (*Capreolus capreolus* Linne, 1758) kot gostiteljice in diseminatorice iksodidnih kloпов v SR Sloveniji (Jugoslaviji). *Biol Vestn* 1988; 36: 85–94.
8. Tovornik D. Podatki o klopih (Acarine, Ixodidae) slovenskega primorja. *Zdrav Vestn* 1961; 9–10: 213–8.
9. Eigelsbach HT, McGann VG. Gram-negative aerobic cocci. In: Krieg NR, Holt JG, eds. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984: 394–9.
10. Hollis DG, Weaver RE, Steigerwalt AG et al. *Francisella philomiragia* comb. nov. (formely *Yersinia philomiragia*) and *Francisella tularensis* biogroup novocida (formely *Francisella novocida*) associated with human disease. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1601–8.
11. Taylor JP, Istre GR, McChesney TC et al. Epidemiologic characteristics of human tularemia in the south-west-central states, 1981–1987. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1032–8.
12. Quan SF, McManus AG, Von Fintel H. Infectivity of tularemia applied to intact skin and ingested drinking water. *Science* 1956; 123: 942–3.
13. Centers for disease control and prevention. Summary of notifiable diseases. United States. *MMWR* 1990–1991; 123: 942–3.
14. *Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v SR Sloveniji*. Ljubljana: Univerzitetni zavod za zdravstveno in socialno varstvo, 1993: 22–3.
15. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W et al. Tularemia: A 30-year experience with 88 cases. *Medicine* 1985; 64: 251–69.
16. Ohara Y, Sato T, Fujita H et al. Clinical manifestations of tularemia in Japan – analysis of 1355 cases observed between 1924 and 1987. *Infection* 1991; 19: 14–7.
17. Marcus DM, Frederik AR, Hodges T, Allan JD, Albert DM. Typhoidal tularemia. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 118–9.
18. Provenza JM, Klotz SA, Penn RL. Isolation of *Francisella tularensis* from blood. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 453–5.
19. Sato T, Fujita H, Ohara Y et al. Microagglutination test for early and specific serodiagnosis of tularemia. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2372–4.
20. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 42–7.
21. Hutton JP, Everett ED. Response of tularemic meningitis to antimicrobial therapy. *South Med J* 1985; 78: 189–90.
22. Koskela P, Salminen A. Humoral immunity against *Francisella tularensis* after natural infection. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 973–9.
23. Wilson ME. Rickettsiae disease. *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7: 564–9.
24. Editorials. Bitten, hot, and mostly spotty. *Lancet* 1991; 337: 143–4.
25. Roux V, Raoult D. Phylogenetic analysis of the genus *Rickettsia* by 16S rDNA sequencing. *Res Microbiol* 1995; 146: 385–96.
26. Weiss E. The biology of the rickettsia. *Annu Rev Microbiol* 1982; 32: 345.
27. Saah AJ. Rickettsiosis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1719–27.

28. Kelly P, Matthewman L, Beati L et al. African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. *Lancet* 1992; 340: 982–3.
29. Manor E, Ighbarieh J, Sarov B et al. Human and tick spotted fever group rickettsia isolates from Israel: a genotypic analysis. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2653–6.
30. Yu X, Jin Y, Fan M, Xu G, Liu Q, Raoult D. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 83–8.
31. Uchida T, Uchiyama T, Kumano K, Walker DH. Rickettsia japonica sp. nov., the etiological agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42: 303–5.
32. Baird RW, Lloyd M, Stenos J, Ross BC, Stewart RS, Dwyer B. Characterization and comparison of Australian human spotted fever group rickettsiae. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2896–902.
33. Walker DH, Mattern WD. Rickettsial vasculitis. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 100: 896–906.
34. Anon. Laboratory diagnosis of rickettsial diseases (news and activities). *WHO Bulletin* 1988; 66: 403–4.
35. Kaplan JE, Schonberger LB. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 840–4.
36. Raoult D, de Mico C, Gallais H, Toga M. Laboratory diagnosis of Mediterranean spotted fever by immunofluorescent demonstration of Rickettsia conorii in cutaneous lesions. *J Infect Dis* 1984; 150: 145–8.
37. Carl M, Tibbs CW, Dobson ME, Paparello S, Dasch GA. Diagnosis of acute typhus infections using the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1990; 161: 791–3.
38. Beati L, Finidori JP, Gilot B, Raoult D. Comparison of serologic typing, sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis protein analysis, and genetic restriction fragment length polymorphism analysis for identification of rickettsiae: characterization of two new rickettsial strains. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1922–30.
39. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: A seasonal alert. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1111–7.
40. Burgdorfer W, Lackman D. Identification of Rickettsia rickettsii in the wood tick, Dermacentor andersoni, by means of fluorescent antibody. *J Infect Dis* 1960; 107: 241.
41. Kirk JL, Fine DP, Sexton DJ, Muchmore HG. Rocky Mountain spotted fever: a clinical review based on 48 confirmed cases, 1943–1986. *Medicine* 1990; 69: 35–45.
42. Johnson JE, Kadull PJ. Rocky Mountain spotted fever acquired in a laboratory. *N Engl J Med* 1967; 227: 842–6.
43. Donohue JF. Lower respiratory tract involvement in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1980; 140: 223–7.
44. Walker DH, Mattern WD. Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1979; 139: 443–8.
45. Feltes TF, Wilcox WD, Feldman WE et al. M-mode echocardiographic abnormalities in Rocky Mountain spotted fever. *South Med J* 1984; 787: 1136–8.
46. Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, Silpapojakul K. Rickettsial meningitis and encephalitis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1753–7.
47. Walker DH, Cain BG, Olmstead PM. Laboratory diagnosis of Rocky Mountain spotted fever by immunofluorescent demonstration of Rickettsia rickettsii in cutaneous lesions. *AJCP* 1978; 69: 619–24.
48. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1118–21.
49. Wisseman CL, Ordenez SV. Actions of antibiotics on Rickettsia rickettsii. *J Infect Dis* 1986; 153: 626–8.
50. Walker Dh, Hawkins HL, Hudson P. Fulminant Rocky Mountainspotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 121–5.
51. Punda V, Milas I, Bradarić N, Kačić A, Kišmanović Z. Mediteranska pjegava groznica u Jugoslaviji. *Liječ Vjesn* 1984; 106: 286–8.
52. Novaković S, Avšič-Županc T, Hren-Vencelj H. Sredozemska vročica v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 509–11.
53. Radulović S, Walker DH, Weiss K, Dzelalija B, Morović M. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae along the eastern coast of the Adriatic sea. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2225–7.
54. Boris Dželalija, Morović M, Stanković S, Vukić L, Dobec M, Dujella J. Klinični spektar riketioze na zadarskom području. *Liječ Vjesn* 1990; 112: 102–5.

55. Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E et al. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 635–42.
56. Mansueto S, Tringali G. Subclinical infections with Boutonneuse fever in western Sicily. *J Infect Dis* 1985; 152: 651.
57. De Micco C, Raoult D, Toga M. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by using an immunofluorescence technique. *J Infect Dis* 1986; 153: 136–8.
58. Mansueto S, Vitale G, Bentivegna M, Tringali G, Di Leo R. Persistence of antibodies to Rickettsia conorii after an acute attack of boutonneuse fever. *J Infect Dis* 1985; 151: 377.
59. Raoult D, Zuchelli P, Weiller J et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. *J Infect Dis* 1986; 12: 111–6.
60. Raoult D. Host factors in the severity of Q fever. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 33–8.
61. McCaul TF, Williams JC. Development cycle of Coxiella burnetii: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol* 1981; 147: 1063–76.
62. Dupont HT, Raoult D, Brouqui P et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992; 93: 427–34.
63. Johnson JE II, Kadull PJ. Laboratory acquired Q fever. A report of fifty cases. *Am J Med* 1966; 41: 391–403.
64. Raoult D, Marrie TJ. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 489–96.
65. Marrie TJ. Coxiella burnetii (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: Suppl 3: 253–64.
66. Hofmann CER, Heaton JW. Q fever hepatitis. Clinical manifestations and pathological findings. *Gastroenterology* 1982; 83: 474–9.
67. Ferrante MA, Dolan MJ. Q fever meningoencephalitis in a soldier returning from the persian gulf war. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 489–96.
68. Brouqui P, Tissot H, Drancourt M et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 642–8.
69. Palmer SR, Young SE. Q-fever endocarditis in England and Wales 1975–1981. *Lancet* 1982; 2: 1448–9.
70. Raoult D, Brouqui B, Marchou B, Gastaut JA. Acute and chronic Q fever in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 127–30.
71. Waag D, Chulay J, Marrie T, England M, Williams J. Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 421–7.
72. Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1733–6.
73. Raoult D, Bres P, Drancourt M, Vestris G. In vitro susceptibilities of Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii, and Rickettsia conorii to the fluoroquinolone sparfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 88–91.
74. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick borne spirochetosis? *Science* 1992; 216: 1317–9.
75. Stanek G, Satz N, Strle F, Wilske B. Epidemiology of Lyme borreliosis. In: Weber K, Burgdorfer W eds. *Aspects of Lyme borreliosis*. New York: Springer-Verlag, 1993: 358–70.
76. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586–96.
77. Baranton G, Postic D, Saint Girons et al. Delineation of Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii sp. nov., and group VS641 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42: 378–83.
78. Strle F, Cheng Y, Nelson JA, Picken MM, Bouseman JK, Picken RN. Infection rate of Ixodes ricinus ticks with Borrelia afzelii, Borrelia garinii, and Borrelia burgdorferi sensu stricto in Slovenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 994–1001.
79. Strle F, Pejovnik-Pustinek A, Stanek G, Pleterski D, Rakar R. Lyme borreliosis in Slovenia in 1986. In: Stanek G, Kristoferitsch W, Pletschette M, Barbour AG, Flamm F, eds. *Lyme borreliosis II*. Stuttgart: Gustav Fischer, 1989: 50–4.
80. Strle F, Maraspin-Čarman V, Lotrič-Furlan S, Ružič-Sabljic E, Pleterski-Rigler D, Cimperman J. Epidemiološke značilnosti lymске boreliozе v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 86–91.
81. 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*. New York: Springer-Verlag, 1993: 59–69.
82. Matuschka FR, Spielman A. Risk of infection from and treatment of tick bite. *Lancet* 1993; 342: 529–30.

83. Strle F. Kakšna je možnost, da po vbodu klopa dobimo lymsko boreliozo? *Zdrav Vestn* 1991; 60: 140.
84. Ružič-Sabljić E. Vrednotenje imunofluorescenčnega testa za dokazovanje lymške borelioze. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 63–7.
85. Sigal LH. Current recommendations for the treatment of Lyme disease. *Drugs* 1992; 43: 683–99.
86. Maraspin V, Cimperman J, Lotrič-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 788–93.
87. Barbour AG. Antigenic variation of a relapsing fever *Borrelia* species. *Annu Rev Microbiol* 1990; 44: 155–71.
88. Burgdorfer W. The epidemiology of relapsing fevers. In: Johnson RC, ed. *The biology of parasitic spirochetes*. New York: Academy Press, 1976: 191.
89. Southern PM Jr, Sanford JP. Relapsing fever: a clinical and microbiological review. *Medicine* 1969; 48: 129–49.
90. Horton JM, Blaser MJ. The spectrum of relapsing fever in the Rocky Mountains. *Arch Intern Med* 1985; 145: 871–5.
91. Sciotto CG, Lauer BA, White WL et al. Detection of *Borrelia* in acridine orange-stained blood smears by fluorescence microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 384–6.
92. Johnson WD. *Borrelia* species (relapsing fever). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Principles and practise of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2141–3.
93. Butler T. Relapsing fever: new lessons about antibiotic action. *Ann Intern Med* 1985; 145: 871–5.
94. Nassif X, Dupont B, Fleury J, Lapresle C. Ceftriaxone in relapsing fever. *Lancet* 1988; 2: 394.
95. Rikihisa Y. The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. *J Infect Dis* 1990; 161: 609–17.
96. Donatien A, Lestoquard F. Existence en Algérie D'une Rickettsia du chien. *Bull Soc Pathol Exot* 1935; 28: 418–9.
97. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, Ristic M, Cox D, McDade JE. Human infection with ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med* 1987; 316: 853–6.
98. Dumler JS, Bakken JS. Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1102–10.
99. Lotrič-Furlan S, Vidmar L. Humana erlihioza. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 127–30.
100. Gresikova M, Calisher CH. Tick-borne encephalitis. In: Monath TP, ed. *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton: CRC Pr, 1989: 177–202.
101. Holzmann H, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and far eastern subtypes. *Vaccine* 1992; 10: 345–9.
102. Likar M, Kmet J. Virus meningo-encephalitis in Slovenia. 4. Isolation of the virus from the ticks *Ixodes ricinus*. *Bull World Health Organ* 1956; 15: 275.
103. Tovornik D. *Ekosistemi arbovirusnih infekcij v Sloveniji in nekaterih drugih predelih Jugoslavije*. Ljubljana: Razprave SAZU, 1970; 14: 1–81.
104. Likar M, Mozetič M. Neopazne infekcije z virusom centralno evropskega encefalitisa v endemskem žarišču. *Zdrav Vestn* 1962; 31: 11–2.
105. Lešničar J. Klopni meningoencefalitis. In: Lešničar J, Strle F, eds. *Klopni meningoencefalitis, lymška boreliozoza*. Celje, 1992: 3–73.
106. Pikelj F, Tomažič J, Matičič M, Sočan M, Muzlovič I. Težke oblike klopne meningoencefalitisa v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 283–5.
107. Kraigher A, Avšič-Županc T, Kovačević M, Matjašič M, Matičič M. Tick-borne encephalitis in Slovenia. *Ellipse* 1991; 29: 462–3.
108. Lotrič-Furlan S, Strle F. Thrombocytopenia – a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. *Infection* 1995; 23: 203–6.
109. Avšič-Županc T, Poljak M. Uporaba metod molekularne virologije pri raziskovanju etiologije klopne meningoencefalitisa. In: *Klopni meningoencefalitis*. Dobrna: Infektološka sekcija SZD, 1993: 61–6.
110. Persing DH. Diagnostic molecular microbiology. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 159–63.
111. Cimperman J, Strle F, Maraspin-Čarman V, Lotrič-Furlan S, Ružič-Sabljić E, Avšič-Županc T. Cocomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Acta Dermatologica A.P.A.* 1994; 3: 121–5.

112. Emmons RW. An overview of Colorado tick fever. *Prog Clin Biol Res* 1985; 178: 47–52.
113. Monath TP. Colorado tick fever. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill, 1995: 1446–7.
114. Goodpasture HC, Poland JD, Francy DB, Bowen GS, Horn KA. Colorado tick fever: clinical, epidemiologic, and laboratory aspects of 228 cases in Colorado in 1973–1974. *Ann Intern Med* 1978; 88: 303–10.
115. Hughes LE, Casper EA, Clifford CM. Persistence of Colorado tick fever virus in red blood cells. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23: 530–2.
116. Randall WH, Simmons J, Casper EA, Philip RN. Transmission of Colorado tick fever virus by blood transfusion-Montana. *MMWR* 1975; 24: 422–7.
117. Calisher CH, Poland JD, Calisher SB, Warmoth LA. Diagnosis of Colorado tick fever virus infection by enzyme immunoassays for immunoglobulin M and G antibodies. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 84–9.
118. Smee DF, Sidwell RW, Clark SM et al. Inhibition of bluetongue and Colorado tick fever orbiviruses by selected antiviral substances. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20: 533.
119. Avšič-Županc T, Petrovec M, Jelovšek M, Strle F. Medicinsko pomembni arbovirusi v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 111–159.
120. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307–417.
121. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M et al. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever – Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 941.
122. Saluzzo JF, LeGuanno B. Rapid diagnosis of human Crimean-congo hemorrhagic fever and detection of the virus in naturally infected ticks. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 922.
123. Centers for disease control and prevention. Hantavirus infection-southwestern United States: Interim recommendations for risk reduction. *MMWR* 1993; RR-11: 1–12.
124. Peters CJ, Reynolds JA, Slone TW et al. Prophylaxis of Rift Valley fever with antiviral drugs, immune serum, an interferon inducer, and a macrophage activator. *Antiviral Res* 1986; 6: 285.
125. Tesh RB. Arboviruses of central Asia and the Soviet Union. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: Saunders, 1992: 1495–502.
126. Verani P, Balducci M, Lopes MC. Isolation of Bhanja virus from *Haemaphysalis* ticks in Italy. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19: 103–5.
127. Vesenjak-Hirjan J, Punda-Polić V, Dobec M. Geographical distribution of arboviruses in Yugoslavia. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology* 1991; 35: 129–40.
128. Vesenjak-Hirjan J, Calisher CH, Beus I, Marton E. First natural human Bhanja virus infection. In: Vesenjak-Hirjan J, Porterfield JS, Arslanagić J eds. *Arboviruses in the Mediterranean Countries*. Stuttgart – New York: Gustav Fisher Verlag, 1980: 297–301.
129. Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmosis in man: report on a case. *Doc Med Geogr Trop* 1957; 9: 11–6.
130. Healy GR, Ruebush TK. Morphology of *Babesia microti* in human blood smears. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 107–9.
131. Allsopp MT, Cavalier-Smith T, De Wall DT, Allsopp BA. Phylogeny and evolution of the piroplasm. *Parasitology* 1994; 108: 147–52.
132. Quick RE, Herwaldt BL, Thomford JW et al. Babesiosis in Washington State: A new species of babesia? *Ann Intern Med* 1993; 119: 284–90.
133. Oliveira MR, Kreier JP. Transmission of *Babesia microti* using various species of ticks as vectors. *J Parasitol* 1979; 65: 816–7.
134. Piesman J, Mather TN, Telford SR III, Spielman A. Concurrent *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* infection in nymphal *Ixodes dammini*. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 446–7.
135. Meldrum SC, Birkhead GS, White DJ, Benach JL, Morse DL. Human babesiosis in New York State: an epidemiological description of 136 cases. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1019–23.
136. Carnham PCC. Human babesiosis: European aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980; 74: 153–5.
137. Mintz ED, Anderson JF, Cable RG, Hadler JL. Transfusion-transmitted babesiosis: a case report from a new endemic area. *Transfusion* 1991; 31: 365–8.
138. Benach JL, Habicht GS. Clinical characteristics of human babesiosis. *J Infect Dis* 1981; 144: 481.

139. Ruebush TK II, Juranek DD, Chisholm ES, Snow PC, Healy GR, Sulzer AJ. Human babesiosis on Nantucket Island: evidence for self-limited and subclinical infections. *N Engl J Med* 1977; 297: 825–7.
140. Krause PJ, Telford SR III, Ryan R et al. Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. *J Infect Dis* 1994; 169: 923–6.
141. Center for disease control and prevention. Clindamicyn and quinine treatment for *Babesia microti* infections. *MMWR* 1983; 32: 65–71.
142. Benach JL, Coleman JL, Habicht S, MacDonald A, Grunwaldt E, Giron JA. Serological evidence for simultaneous occurrences of Lyme disease and babesiosis. *J Infect Dis* 1985; 152: 473–7.
143. Kincaid JC. Tick bite paralysis. *Semin Neurol* 1990; 10: 32–4.
144. Kaire GH. Isolation of tick paralysis toxin from *Ixodes holocyclus*. *Toxicon* 1966; 4: 91–7.
145. Gothe R, Kunze K, Hoogstral H. The mechanisms of pathogenicity in the tick paralyses. *J Med Entomol* 1979; 16: 357–69.
146. Lagos JC, Thies RE. Tick paralysis without muscle weakness. *Arch Neurol* 1969; 21: 471–4.
147. *Tick-borne encephalitis (TBE) and its immunoprophylaxis*. Wien: Immuno AG production division: Osterreichisches institut fur Haemoderivate Ges., 1991: 38–48.
148. Program imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 1996. *Uradni list Republike Slovenije* 1996; 1: 29–30.
149. Waag DM, Galloway A, Sandstrom G et al. Cell-mediated and human immune responses induced by scarification vaccination of human volunteers with a new lot of the live vaccine strain of *Francisella tularensis*. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2256–64.

Prispelo 7. 5. 1996