



**UNIVERZITET U NIŠU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**



**Jovan Lj. Mladenović**

**Epidemiološki aspekti lajmske bolesti na  
teritoriji grada Beograda**

---

-Doktorska disertacija-

**NIŠ 2014.godine**



**UNIVERSITY OF NIS  
FACULTY OF MEDICINE**



**Jovan Lj. Mladenovic**

**Epidemiological aspects of Lyme disease on  
the territory of Belgrade city**

---

- Doctoral Dissertation -

**NIS 2014**

## **INFORMACIJE O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE**

Prof. dr Branislav Tiodorović, predsednik, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Prof. dr Zoran Veličković, mentor i član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Prof. dr Radovan Čekanac, član, Univerzitet odbrane u Beogradu, Vojnomedicinska akademija, Medicinski fakultet

DATUM ODBRANE:

\_\_\_\_.\_\_\_\_. 2014. godine

## ZAHVALNOST

*Posebno se zahvaljujem prof. dr Radovanu Čekancu na nesebičnoj pomoći i usmeravanju u svim fazama izrade ove disertacije, kao i na ukazanom poverenju i posvećenosti mom naučnoistraživačkom radu, veštom usmeravanju i strpljivom razvijanju moje samostalnosti.*

*Najiskrenije se zahvaljujem mentoru prof. dr Zoranu Veličkoviću i prof. dr Branislavu Todoroviću na stalnom podsticanju, dragocenoj pomoći i korisnim sugestijama tokom izrade ove disertacije.*

*Duh prijateljstva i tolerancije koji vlada u Institutu za epidemiologiju Vojnomedicinske akademije doprineo je zadovoljstvu bavljenja naučno-istraživačkim radom.*

*Svojim prijateljima, kolegama i rođacima se zahvaljujem na bezuslovnoj podršci tokom izrade ove doktorske disertacije.*

*Autor*

## REZIME

**Cilj:** Utvrditi rizik obolevanja od lajmske bolesti u odnosu na način odstranjivanja krpelja i vremena koje je krpelj proveo u koži pacijenta. Utvrditi zastupljenost kliničkih manifestacija kod obolelih od LB registrovanih na teritoriji Beograda. Utvrditi vrednosti ekološkog i entomološkog indeksa rizika na odabranim lokalitetima i postojanje korelacije sa brojem obolelih od lajmske bolesti.

**Metode i ispitanici:** Istraživanjem je obuhvaćen desetogodišnji period od 2000. do 2009. godine. U studiju je uključeno 5366 osoba sa ubodom krpelja koji su se javljali na Institut za epidemiologiju VMA i 1178 osoba obolelih od lajmske bolesti na teritoriji grada Beograda. Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su podaci o mestu i vremenu uboda krpelja, načinu odstranjivanja krpelja, vremenu provedenom u koži, ostacima krpelja u koži i ispoljavanju kliničkih manifestacija LB. Sa 5 lokaliteta na teritoriji 5 opština grada Beograda, izabranih na osnovu epidemiološko-ekoloških indikacija, je sakupljeno i pregledano 9648 jedinki krpelja. Krpelji su determinisani do vrste po ključu Pomeranceva, a razvojni stadijum i pol po metodologiji Furmana i Kattsa. Prisustvo *B. burgdorferi* u krpeljima je utvrđivano mikroskopiranjem nativnih preparata u vlažnom tamnom polju mikroskopa po metodi Kovalevskij-a. Entomološki indeks rizika se određivao po metodologiji Mathera i sar, a ekološki indeks rizika se određivao po metodologiji Schulza i sar.

**Rezultati:** Kliničke manifestacije lajmske bolesti ispoljene u vidu EM zabeležene su kod 29/5366 (0,5%) osoba sa ubodom krpelja. Rizik za razvoj lajmske bolesti je bio značajno veći kod ispitanika kod kojih je krpelj boravio u koži od 48-72 časa (RR, 28,67; CI 95%, 3,21-255,83;  $p=0,001$ ) i kod ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži duže od 72 časa (RR, 37,64; CI 95%, 4,22-335,7;  $p=0,0004$ ). Osobe koje su samostalno odstranjivale krpelja bile u većem riziku od pojave LB (RR=7,01; CI 95%, 3,11-15,79;  $\chi^2 = 30,01$ ;  $p<0,0001$ ) kao i osobe kod kojih krpelj nije odstranjen u potpunosti (RR=10,78; CI 95%, 4,93-23,60;  $p<0,0001$ ; Fišerov test egzaktne verovatnoće).

Kod obolelih od lajmske bolesti su najzastupljenije bile kožne manifestacije 1098/1178 (93,21%), dok su ostale kliničke manifestacije bile zastupljene u daleko manjem broju: neurološke u 33/1178 (2,80%) slučajeva, reumatološke u 29/1178

(2,46%) slučajeva i kardiološke u 13/1178 (1,10%).

Entomološki indeks rizika je pokazao značajnu korelaciju sa brojem obolelih posmatrano u odnosu na vreme praćenja tj. po godinama ( $\rho=0,628$ ;  $p=0,026$ ) i mesecima ( $\rho=0,900$ ;  $p<0,0001$ ), ali nije pokazao značajnu korelaciju u odnosu na lokalitete ( $\rho=0,553$ ;  $p=0,167$ ). Ekološki indeks je pokazao značajnu korelaciju sa obolevanjem u odnosu na lokalitete ( $\rho=0,918$ ;  $p<0,014$ ).

**Zaključak:** Na osnovu rezultata studije može se zaključiti da rano i pravilno odstranjivanje krpelja predstavljaju važnu meru u prevenciji lajmske bolesti.

Entomološki i ekološki indeksi rizika mogu poslužiti kao koristan metod za procenu rizika od transmisije LB na određenim područjima ukazujući na neophodnost preduzimanja odgovarajućih preventivnih mera kako na pojedinačnom nivou tako i na nivou šire društvene zajednice.

**Ključne reči:** lajmska bolest, erythema migrans, krpelji, ixodes ricinus, Borrelia burgdorferi, entomološki indeks rizika, ekološki indeks.

**Naučna oblast:** Medicinske nauke

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

## ABSTRACT

**Aim:** To evaluate risk from Lyme disease regarding way of removing ticks and time of ticks attachment on the skin. Evaluate clinical manifestations among patients with Lyme disease registered in Belgrade. Calculate values of ecologic and entomologic risk index in selected sites and existence of correlation with number of Lyme disease cases.

**Methods and subjects:** The study covered a ten-year period from 2000 through 2009 year. The study included 5366 persons with the tick bite in the Institute of Epidemiology MMA and 1178 patients with Lyme disease registered on the territory of Belgrade. Epidemiological questionnaire was used to collect information about time and place of a tick bite, the method of removing the tick, the time spent in the skin, the remnants of the tick in the skin and the appearance of clinical manifestations of LB. On 5 sites in the territory of the five municipalities of Belgrade, selected on the basis of epidemiological ecological indications, 9648 ticks were collected and determined. Ticks were determined by the type by key of Pomerancev and developmental stage and gender according to the methodology of Furman and Katts. The presence of *B. burgdorferi* in ticks was determined by microscopy of native preparations in moist dark field microscopy by Kovalevsky's method. Entomological risk index is determined by the methodology Mather et al, and ecological index is determined by the methodology of Schulz et al.

**Results:** Clinical manifestations of Lyme disease manifested in the form of EM were recorded in 29/5366 (0.5%) persons with a tick bite. The risk of developing Lyme disease was significantly higher in patients who had tick attached on skin from 48-72 hours (RR 28.67, 95% CI, 3.21 to 255.83,  $p = 0.001$ ) and in patients with tick attached longer than 72 hours (RR, 37.64; 95% CI, 4.22 to 335.7,  $p = 0.0004$ ). People who were removing ticks by themselves were at greater risk of developing LB (RR = 7.01, 95% CI, 3.11 to 15.79;  $\chi^2 = 30.01$ ,  $p < 0.0001$ ) as well as those in whom the tick was not completely removed (RR = 10.78, 95% CI, 4.93 to 23.60,  $p < 0.0001$ , Fisher's exact probability test).

In patients with Lyme disease are the most common skin manifestations were 1098/1178 (93.21%), while the other clinical manifestations were present in much

smaller numbers: neurological in 33/1178 (2.80%) cases, rheumatic in 29/1178 (2.46%) cases and cardiology in 13/1178 (1.10%).

Entomological risk index showed a significant correlation with the number of patients observed by age ( $\rho = 0.628$ ,  $p = 0.026$ ) and months ( $\rho = 0.900$ ,  $p < 0.0001$ ), but showed no significant correlation regarding the areas ( $\rho = 0.553$ ,  $p = 0.167$ ). Ecological index showed a significant correlation with the disease regarding areas ( $\rho = 0.918$ ,  $p = 0.014$ ).

**Conclusion:** Based on the results of the study it can be concluded that an early and proper removal of ticks are an important measure for the prevention of Lyme disease. Entomological and ecological risk index can be a useful tool for assessing the risk of transmission of LB in certain areas indicating the necessity of taking appropriate preventive measures at both the individual level and at the level of the wider community.

**Key words:** Lyme disease, erythema migrans, ticks, *Ixodes ricinus*, *Borrelia burgdorferi*, entomological risk index, ecological index.

**Scientific Field:** Medical Sciences

**Scientific subfield:** Epidemiology



## SADRŽAJ

1	UVOD .....	1
1.1	Istorijat .....	1
1.2	Vektor i rezervoar lajmske bolesti .....	4
1.3	Infektivni agens .....	7
1.4	Patogeneza .....	11
1.5	Klinička slika .....	14
1.5.1	<i>Rani stadijum</i> .....	14
1.5.2	<i>Sekundarni stadijum</i> .....	15
1.5.3	<i>Kasni stadijum</i> .....	15
1.6	Dijagnoza .....	16
1.6.1	<i>Mikrobiološka dijagnostika</i> .....	17
1.7	Terapija .....	19
1.8	Epidemiologija .....	21
1.9	Prevenција.....	23
2	PROBLEM.....	27
3	HIPOTEZE.....	29
4	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	29
5	METODE I ISPITANICI .....	30
5.1	Ispitanici sa ubodom krpelja .....	30
5.2	Oboleli od lajmske bolesti.....	31
5.3	Izbor lokaliteta za terenska ispitivanja .....	32
5.3.1	Osnovne karakteristike izabranih lokaliteta .....	32
5.4	Sakupljanje krpelja i njihova determinacija .....	35
5.5	Detekcija B. burgdorferi.....	35
5.6	Određivanje entomološkog indeksa rizika .....	36
5.7	Određivanje ekološkog indeksa rizika .....	36
5.8	Statistička obrada podataka.....	39
6	REZULTATI.....	40
6.1	Karakteristike ispitanika sa ubodom krpelja .....	40
6.1.1	Lokalizacija uboda na telu .....	43
6.1.2	Karakteristike krpelja odstranjenih sa pacijenata.....	45
6.1.3	Sezona uboda krpelja .....	48
6.1.4	Lokaliteti na kojima je došlo do uboda krpelja .....	50

6.1.5	Vreme koje je krpelj proveo na koži .....	52
6.1.6	Način odstranjivanja krpelja .....	55
6.2	Oboleli od lajmske bolesti sa teritorije Beograda .....	57
6.2.1	Uzrast i pol obolelih.....	57
6.2.2	Obolevanje po godinama praćenja .....	58
6.2.3	Obolevanje u odnosu na opštinu stanovanja i lokalitet .....	59
6.2.4	Sezona obolevanja od LB.....	61
6.2.5	Lokalizacija uboda krpelja kod obolelih od LB .....	62
6.2.6	Zanimanje obolelih.....	63
6.2.7	Kliničke manifestacije LB.....	64
6.3	Terenska istraživanja na teritoriji Beograda.....	65
6.3.1	karakteristike prikupljenih i pregledanih krpelja.....	65
6.3.2	Entomološki indeks rizika.....	75
6.3.3	Ekološki indeks .....	82
7	DISKUSIJA .....	85
8	ZAKLJUČAK .....	108
9	LITERATURA.....	109
	PRILOG 1: EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK – UBOD KRPELJA .....	128
	PRILOG 2: EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK – OBOLELI OD LAJMSKE BOLESTI	129

# 1 UVOD

## 1.1 Istorijat

Lajmska bolest je prepoznata kao novi klinički entitet 1977. godine, posle epidemijske pojave “juvenilnog artritisa” u Lajmu. Godine 1975. zabrinute majke iz Lajma, država Konektikat (SAD), prijavile su Ministarstvu zdravlja države Konektikat da je 12 dece u njihovom malom gradu od 5000 stanovnika obolelo od bolesti koja je dijagnostikovana kao juvenilni reumatoidni artritis. Otprilike u isto vreme majka iz obližnjeg okruga, Istočnog Hedema, prijavila je lekaru klinike za reumatologiju u Jelu, da je u njenoj porodici i kod suseda došlo do epidemije artritisa. Na ove informacije su istraživači reagovali tako što su uspostavili sistem nadzora u zajednicama istočno od reke Konektikat, da bi registrovali sve slučajeve „lajmskog artritisa“, i da pokušaju da utvrde uzrok ove nove bolesti, sumnjajući na infektivnu etiologiju. Registrovali su 51 osobu (39 dece i 12 odraslih) sa sličnim simptomima artritisa [1].

Početak bolesti kod ovih osoba je opisivan kao nagla pojava bolova i otečenosti kolena ili drugog velikog zgloba. Prvi napad artritisa je trajao oko nedelju dana, ali su mnoge osobe imale rekurentne napade artritisa, obično velikih zglobova, sa istom distribucijom kao i inicijalni napad. Više od polovine ispitanika imalo je simptome slične gripu (glavobolja, drhtavica, jeza i malaksalost) što je upućivalo na infektivno oboljenje. Trinaest pacijenata je izjavilo da je oko mesec dana pre znakova artritisa primetilo crvenu papulu na koži, koja se razvila u prstenastu leziju sa crvenom periferijom i bledim centrom, koja se širi. Ova jedinstvena kožna lezija je obično bila na jednom ekstremitetu, nije bila bolna, perzistirala je 2 do 3 nedelje i odgovarala je opisu ranije prepoznate bolesti, erythema migrans (EM). EM, primarno prepoznat u Evropi, bio je povezan sa ubodom ovčijeg krpelja, *Ixodes ricinus*, ali nije bio povezan sa posledičnim artritisom [2]. Jedan pacijent se setio uboda krpelja na mestu gde se kasnije razvila lezija. Ovi podaci su upućivali na to

da je bolest, koja često ima i druge manifestacije osim artritisa, najverovatnije izazvana infektivnim agensom, verovatno posredovanjem vektora i da je moguće da je povezana sa bolesti prethodno opisanoj u Evropi [1].

Na kraju ove studije istraživači su objavili 1977.godine, da su se susreli sa neobičnom formom artritisa, oboljenjem koje ranije nije identifikovano, i koje su nazvali “lajmski artritis” po gradu Lajmu u kome su registrovali prva oboljenja [1].

Neurolozi, sa Univerziteta u Jelu, svojim istraživanjima doprineli su razjašnjavanju neuroloških oštećenja. U 1979. godini objavili su prvi opis neuroloških komplikacija u 18 bolesnika, koje su pratili od 1976. godine. Oštećenja su otkrili u toku trajanja eritema ili jednu do šest sedmica posle njegovog povlačenja [3].

Godine 1979. opisan je hronični lajmski artritis kao još jedna od kliničkih manifestacija lajmske bolesti [4], a kardiološke komplikacije lajmske bolesti su definisane 1980. godine [5].

Od 1980. godine interesovanje za lajmsku bolest raste i u Evropi. Prvi radovi u kojima se povezuje lajmski artritis i *Erythema chronicum migrans* su objavljeni u Francuskoj [6].

Oktobra 1981. godine entomolog Burgdorfer uspeo je da iz krpelja izoluje spirohetu, mikroskopiranjem suspenzije crevnog sadržaja krpelja u tamnom polju [7].

Novoizolovana spiroheta je uspešno kultivisana u modifikovanoj Kelijevoj podlozi, što je kasnije omogućilo sva laboratorijska ispitivanja, potvrdu dijagnoze i klinička i epidemiološka istraživanja [8].

U nezavisnim istraživanjima, u Jelu [9] i na Long Ajlendu [10], uspela je 1982. godine, izolacija spirohete iz uzoraka biopsije kože, krvi i likvora akutnih bolesnika.

Najranije klinički opisana promena na koži je *Acrodermatitis chronica atrophicans* [11]. U Nemačkoj, 1883. godine, je prvi put opisan slučaj promene na

koži koja je 1902. godine nazvana *Acrodermatitis chronica atrophicans*. Godine 1984. je izolacijom spirohete iz lezije kože bolesnika utvrđeno da je *Acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA) kasna klinička manifestacija lajmske bolesti [12], što je zatim potvrđeno i pozitivnim serološkim testovima [13, 14].

*Lymphadenosis benigna cutis* (*Lymphacytoma cutis*) je još jedna kožna manifestacija, koja je prvi put opisana krajem prošlog veka [15, 16].

*Erythema chronicum migrans*, danas poznata kao osnovni klinički marker lajmske bolesti, prvi put je opisana 1910. godine u Švedskoj, kao promena na koži koja nastaje posle uboda krpelja [2]. U Austriji, slična kožna promena je opisana 1913. godine [17], i zbog dužine trajanja, nazvana je *Erythema chronicum migrans*.

Grupa američkih istraživača je 1983. godine objavila da *Erythema chronicum migrans* nastaje posle uboda krpelja, i da se bolest u daljem razvoju može komplikovati promenama na srcu, nervnom sistemu i zglobovima, koje su zajedno sa eritemom nazvane lajmska bolest, čiji je uzročnik *Borrelia burgdorferi*.

Godine 1983., umesto naziva *Erythema chronicum migrans* predlaže se, i usvaja, samo *Erythema migrans*, jer promena na koži nema hroničan tok [18].

U periodu od 1982-1985. godine, istraživači su otkrili osnovne artropodne vektore koji prenose spirohetu *B. burgdorferi*, i potvrdili pretpostavku da su to krpelji iz vrste *Ixodes ricinus*. Tu pripada već otkriveni *Ixodes dammini* [7], odgovoran za transmisiju spirohete u severoistočnim i zapadnim državama SAD [19, 20]. Godine 1983. Izolovana je borelija i iz *Ixodes ricinus* u Evropi [21]. Dve godine kasnije, spiroheta je izolovana i iz *Ixodes persulcatus* u Aziji [22] i *Ixodes pacificus* u zapadnim državama SAD [23]. U Srbiji prvi slučaj lajmske bolesti je otkriven 1987, a izolacija *B. burgdorferi* iz krpelja urađena 1991. godine. Od tada na našim prostorima traju intenzivna istraživanja lajmske bolesti sa aspekta ekologije i epidemiologije uzročnika, dijagnostike, kliničkih manifestacija i profilakse. Veliki broj radova je posvećen izučavanju faktora rizika obolevanja od lajmske bolesti. Međutim, i kod nas i u svetu, po ovoj problematici postoji veliki

broj nejasnoća. Posebno je važna antigenska varijabilnost borelije, putevi i brzina njenog prenosa i zaštita od ubadanja vektora i zaražavanje domaćina.

## 1.2 Vektor i rezervoar lajmske bolesti

Slučajevi EM kožnog osipa javljali su se najčešće leti, što je upućivalo na to da je bolest sezonskog karaktera, i išlo je u prilog pretpostavci koju je dao jedan od prvih pacijenata, da je bolest povezana sa ubodom krpelja. Zato su u toku leta 1976. i 1977. godine proučavani krpelji i pacijenti u područjima oko reke Konektikat [24] [25, 26]. Četrdeset i tri nova slučajeva lajmske bolesti je zabeleženo, većinom na istočnoj obali reke Konektikat, gde je incidencija bila 2,8 na 1000, za razliku od zapadne strane reke gde je incidencija bila 0,1 na 1000, što je gotovo tridesetostruka razlika. Od 43 slučajeva, 9 (21%) je dalo anamnestički podatak o ubodu krpelja na mestu inicijalne kožne lezije unutar prethodnih tri nedelja. Jedna osoba je sačuvala krpelja i on je identifikovan kao jelenski krpelj, *Ixodes scapularis*. Epidemiološka istraživanja su ustanovila da su oboleli od lajmske bolesti imali više mačaka i domaćih životinja, i da su mnogo češće zapažali prisustvo krpelja na sebi i svojim ljubimcima, nego njihove komšije koje nisu obolele [25].

Analiza prikupljenih krpelja je pokazala da je *Ixodes scapularis* mnogo više prisutan na istočnoj nego na zapadnoj strani reke. Niži razvojni stadijumi *I. scapularis* su bili 13 puta češće prisutni na miševima vrste *Peromyscus leucopus*, a adulti *I. scapularis* su bili 16 puta češće prisutni na jelenima vrste *Odocoileus virginianus* u područjima sa istočne strane reke u odnosu na područja sa zapadne strane reke. Iako patogen nije izolovan ni iz krpelja, ni kod obolelih od lajmske bolesti, ovi podaci su obezbedili jake epidemiološke dokaze da se agens koji izaziva lajmsku bolest prenosi preko krpelja [26].

*B. burgdorferi* se u krpeljima nalazi u crevnom traktu, limfi, pljuvački i drugim organima. Između krpelja i borelije postoji adaptivna evolutivna interakcija.

Inficiranost krpelja borelijom može se kretati i do 100% [27] . Medjutim, visoka inficiranost krpelja ne znači i visok procenat obolelih, s obzirom da sve vrste borelija nisu virulentne. Prilikom pretrage macerata srednjeg creva krpelja (u vlažnom tamnom polju mikroskopa pod uveličanjem 400x), stepen inficiranosti krpelja *B. burgdorferi* može biti: 1) nizak: do 10 *B. burgdorferi* na 100 vidnih polja; 2) srednji: 11-50; 3) visok: 51-250; i 4) veoma visok: preko 250 *B. burgdorferi* na 100 vidnih polja [28].

*I. scapularis*, kao i većina iksodidnih krpelja, ima složen životni ciklus koji u optimalnim ekološkim uslovima sredine traje 2 godine i pri tome prolaze kroz stadijume: jaje, larva sa šest nogu, lutka sa osam nogu i adult sa osam nogu, koji je reproduktivno zreo. U svakom stadijumu neophodan je krvni obrok radi morfogeneze i prelaska u sledeći stadijum. Zrele ženke krpelja u rano proleće polažu jaja iz kojih se izležu larve. Iksodidni krpelji, kao i ostale vrste krpelja, kreću se do vrha listova trave ili drveća, gde podižući prednje noge traže domaćina. Krplji ne lete i ne skaču na domaćina. Larve se hrane samo jednom, a ostatak godine miruju. Sledećeg proleća prelaze u lutke i opet se jednom hrane. Belostopi miš, *Peromyscus leucopus*, je prvenstveno domaćin nezrelih stadijuma krpelja, mada se oni hrane i na drugim malim sisarima i pticama, koji mogu da se inficiraju *B. burgdorferi*. Oko polovina svih ptica je osetljivo na infekciju *B. burgdorferi*. One mogu biti značajan rezervoar u nekim sredinama. Na jugoistoku SAD, nezreli stadijumi *I. scapularis* se hrane i na gušterima, kao i na sisarima. Gušteri nisu kompetentni nosioci *B. burgdorferi* [29], jer njihova krv deluje borelicidno. Lutke i adulti mogu da se hrane i na ljudima, i da prenose lajmsku bolest. Pošto se nahrane, lutke prelaze u adulte, i hrane se jednom u leto ili u jesen. Obično se adulti hrane na velikim sisarima kao što su kućni ljubimci, ljudi, rogata stoka i jeleni. Mužjaci krpelja uginu, dok ženke prezime i polažu jaja sledećeg proleća.

Transovarijalna transmisija *B. burgdorferi* je retka (<0,1%), tako da jaja nisu često inficirana *B. burgdorferi* [29]. Larva može da se inficira spirohetom pri prvom hranjenju. Verovatnoća da domaćin bude inficiran zavisi od njegove kompetentnosti da nosi *B. burgdorferi*, i od njegove ekspozicije. Ekspozicija se zasniva na ubodu inficiranog krpelja roda *Ixodes*. Belostopi miš, na primer, ima

desetak mladunaca svake godine. Pošto je vertikalna transmisija retka, prethodno inficirani miševi, neće preneti infekciju na sledeću generaciju. Lutke koje se pojave posle zime su odgovorne za prenos infekcije *B. burgdorferi* na novu generaciju miševa. Ako se lutke pojave i hrane pre nego što se larve izlegu, kao što je slučaj na severu SAD, populacija domaćina ima veću prevalenciju infekcije nego na jugu SAD, gde larve mogu da se izlegu i hrane pre lutki. Ovaj redosled hranjenja, u kombinaciji sa hranjenjem na *B. burgdorferi* nekompetentnom domaćinu na jugoistoku SAD, objašnjava veću prevalenciju *B. burgdorferi* u krpeljima na severoistoku (50%) u poređenju sa jugoistokom SAD (1%) [29].

Distribucija *I. scapularis* je verovatno određena potrebom za većom vlagom i prisustvom domaćinskih vrsti, pre svega jelena [30]. Populacija ovih krpelja je u velikom broju prisutna na severoistoku i u gornjem delu srednjeg zapada SAD.

Vrsta krpelja roda *Ixodes* koja je povezana sa transmisijom lajmske bolesti na severoistoku i srednjem zapadu i dalje ostaje predmet diskusije. Krpelj je na početku identifikovan kao severnjačka forma *I. scapularis*, [25] a zatim je reklasifikovan kao posebna vrsta, *I. dammini*, na osnovu morfologije i ekoloških karakteristika. Kasnije je zbog kompatibilnosti pri uparivanju i zbog genetske sličnosti krpelj determinisan kao *I. scapularis* [30-32]. Oba naziva se mogu naći u literaturi. *I. pacificus*, crnonogi krpelj, je primarni vektori lajmske bolesti duž obale Pacifika SAD [29], *I. ricinus*, ovčiji krpelj, u Evropi, a u Aziji *I. persulcatus* [30, 33].

Krpelji u toku hranjenja sa domaćina preuzimaju, održavaju i prenose infektivne agense ukoliko je domaćin zaražen. Dakle, krpelji nisu samo vektori infektivnih agenasa, već i rezervoari i izvori infekcije. Brojni infektivni agensi u populaciji krpelja se mogu prenositi vertikalno i horizontalno, a među njima i borelija [34]. Pored borelije, krpelji istovremeno mogu da prenesu i druge agense kao što su uzročnici meningoencefalitisa, babezioze, erlihioze i tularemije [35].

Nije isključena mogućnost prenošenja *B. burgdorferi* i drugim vrstama krpelja i insekata koji se hrane krvlju, ali ova pojava kod njih nije dovoljno dokumentovana i pretpostavka je da za održavanje borelije kao vrste imaju manji značaj [36].



U Evropi i Aziji, rezervoari *B. burgdorferi* se intenzivno izučavaju i po dosadašnjim saznanjima ovu funkciju preuzimaju vrste mišolikih glodara iz rodova *Apodemus* i *Clethrionomys*. Kao mogući rezervoari ističu se jež (*Erinaceus europeus*) i crvena lisica (*Vulpes vulpes*), ali i neke druge divlje životinje [37].

U ekologiji *B. burgdorferi* poseban značaj se pridaje pticama koje su domaćini nižih razvojnih stadijuma krpelja. Iz krvi nekih vrsta ptica je izolovana borelija. Ostaje sporno koliko dugo borelija može da opstane u organizmu ptica [38].

Postoji jedan broj gmizavaca koji doprinosi redukciji *B. burgdorferi*. Naime, vrsta guštera *Sceloporus occidentalis* predstavlja idealnog domaćina za ishranu nižih razvojnih stadijuma iksodidnih krpelja, ali njegova krv deluje borelicidno na boreliju u telu krpelja. Ovi se gušteri na pojedinim endemskim područjima lajmske bolesti u Nemačkoj koriste u zooprofilaktičke svrhe [39].

### 1.3 Infektivni agens

Ekstenzivna potraga za etiološkim agensom lajmske bolesti, upotrebom raznih kulturalnih tehnika, dugo je bila neuspešna. Ipak, agens je identifikovan u leto 1981.godine, kada je Burgdorfer, medicinski entomolog, analizirao krpelje sa različitih delova Long Ajlanda u Njujorku. U toku istraživanja on je primetio prisustvo spiroheta u srednjem crevu većine krpelja prikupljenih na Šelter Ajlandu, poznatom žarištu lajmske bolesti, koje se nalazi nasuprot ušća reke Konektikat. Pri indirektnoj imunofluorescenciji za ove spirohete su se vezivala obeležena antitela iz seruma pacijenata koji su imali lajmsku bolest, ali ne i antitela iz seruma osoba koje nisu imale lajmsku bolest, što je dalo etiološku vezu sa oboljenjem [7]. Pre ovog otkrića, mikroorganizmi, morfoloških karakteristika spiroheta ,bili su povezani sa EM u Evropi još 1948. godine [40] . Zatim je spiroheta izolovana iz krvi i tkiva obolelih od lajmske bolesti [9, 10] i označena je kao nova vrsta borelije, *Borrelia burgdorferi* [41] .

Vrste borelije su spirohete koje se održavaju u zoonoznom ciklusu u koji su uključeni razni divlji sisari i ptice kao rezervoari. Krpelji, pre svega rod *Ixodes*, su

vektori. Po definiciji rezervoar je domaćin koji je najčešće inficiran mikroorganizmom i koji duže vreme ostaje infektivan za vektore. Vektorska kompetentnost se ogleda u sposobnosti artropode da bude inficirana mikroorganizmom i da zatim prenese infektivni agens na novog domaćina, kičmenjaka. *B. burgdorferi* je izolovana iz krvi belostopih miševa što je epidemiološki ukazalo na vrstu koja je rezervoar i prelazni domaćin *I. scapularis* u ranom stadijumu životnog ciklusa [42]. Dalja istraživanja su pokazala da se larve krpelja inficiraju *B. burgdorferi* kada se hrane na inficiranim miševima. Uspostavlja se perzistentna infekcija u krpelju i svi sledeći razvojni stadijumi krpelja ostaju inficirani. Inficirane lutke zatim prenose *B. burgdorferi* na neinficirane miševe. Tako da svi podaci ukazuju da su miševi najvažniji rezervoar za održavanje beskičmenjačkog ciklusa infekcije, iako su i jeleni važni za životni ciklus krpelja i takođe mogu biti inficirani [43].

Spiroheta *B. burgdorferi* pripada redu *Spirochetales*, porodici *Spirochetaceae* i rodu *Borrelia* [41]. Borelije ove vrste su Gram negativni, pokretni, vitki, nepravilno i spiralno zavijeni štapići, dužine 10-40 mikrometara ( $\mu\text{m}$ ) i promera 0,2-0,3  $\mu\text{m}$ . *B. burgdorferi* ima spoljašnju membranu koja okružuje periplazmatski prostor, kompleks peptidoglikan-citoplazmatska membrana i protoplazmatski cilindar. U periplazmatskom prostoru se nalazi 7-11 flagela, subterminalno pričvršćenih na oba kraja protoplazmatskog cilindra, odgovornih za kretanje spirohete [44, 45]. Na površini spoljašnje membrane nalazi se nekoliko lipoproteina. Glavni lipoprotein spoljašnje membrane (Osp) antigenski se razlikuje među sojevima i može da prođe kroz faznu izmenu, što predstavlja važan način adaptacije mikroorganizma na rast u kičmenjačkom i beskičmenjačkom domaćinu. OspA, koji ima najmanje sedam antigenskih varijanti [46] i OspB se eksprimiraju na površini spiroheta u srednjem crevu nehranjenih krpelja.

Kada inficirane lutke uzmu krvni obrok, borelije počinju da eksprimiraju OspC i prekidaju ekspresiju OspA (slika 4). Ovo prekopčavanje je uzrokovano, barem delimično, povećanjem temperature koje je uzrokovano uzimanjem krvnog obroka [47-49]. Inficirani krpelji imaju po nekoliko stotina *B. burgdorferi* u lumenu creva. Kada krpelj uzme krvni obrok, mikroorganizmi počinju da se umnožavaju,

uvećavajući svoj broj stotinu puta. Oko 48 sati od početka hranjenja krpelja, on se vidno uvećava, a populacija Borelija, koja eksprimira OspC, počinje da migrira kroz epitel creva u hemolimfu, a zatim u pljuvačne žlezde. Pojavljivanje borelija u pljuvačnim zlezdama krpelja dovodi do transmisije mikroorganizama u domaćina na kome se hrani krpelj i do infekcije domaćina [50]. OspC je glavni površinski antigen koji borelija eksprimira u domaćinu [47].

Preko 100 polipeptida, koliko je otkriveno kod *B. Burgdorferi*, svrstano je u četiri grupe [51]. U **prvoj grupi** su proteini toplotnog šoka (66-73 kilodaltona - kDa), koji se sintetišu pri nepovoljnim uslovima (promena temperature, nedostatak hranljivih materija i kiseonika). Njihova osnovna uloga je da sačuvaju intraćelijske proteine. Javljaju se rano u toku infekcije [52, 53]. S obzirom da imaju zajedničke epitope sa drugim bakterijskim vrstama, mogu biti uzrok lažno pozitivnih reakcija, te nemaju većeg značaja u imunodijagnostici [54].

**Drugoj grupi** pripadaju proteini specifični za porodicu - flagelarni protein p41 (41 kDa). Ovaj protein ulazi u sastav endoflagela i snažan je imunogen. Antitela na njega sintetišu se rano u imunskom odgovoru [55]. Pokazuje visok nivo homologije sa flagelarnim proteinima drugih bakterijskih vrsta. Unakrsne reakcije na ove zajedničke epitope su uzrok niske specifičnosti imunodijagnostičkih testova, koji koriste flagelarni protein p41 [56].

U **treću grupu** svrstani su proteini specifični za vrstu: OspA (31-32 kDa), OspB (34-35 kDa), OspC (22-24 kDa), OspD (28 kDa), OspE (19kDa), OspF (26 kDa), p39, p100, i proteini na koje se sintetišu antitela kod obolelih od lajmske borelioze p58, p43, p30 i p21. To su važni proteini *B. burgdorferi* koji imaju značaj u imunodijagnostici. Lipoproteini spoljašnjeg omotača, OspA i OspB mogu biti prisutni i u periplazmatskom prostoru, protoplazmatičnom prostoru i citoplazmatičnoj membrani [57]. Iz različitih izolovanih sojeva borelija ovi proteini mogu varirati u molekularnoj masi, kao i u reaktivnosti sa monoklonskim antitelima. Za njih se vezuju antitela koja inhibiraju rast borelije in vitro ili ubijaju bakterije u prisustvu komplementa [58]. Antitela na ove antigene se javljaju kasno u toku infekcije, dok se u toku eksperimentalnih infekcija kod životinja javljaju rano [59]. OspC protein se sintetiše rano u toku infekcije *B. burgdorferi*. Takođe,

ustanovljeno je njegovo prisustvo i u kasnoj fazi lajmske bolesti. Sojevi izolovani u Evropi imaju veću zatupljenost ovog proteina u odnosu na izolate iz Amerike [60]. OspD protein eksprimira se na površini *B. burgdorferi* koja ima manji broj pasaža u kulturi. U nekih sojeva ovaj protein vezuje transferin koji je značajan kao izvor gvožđa za bakteriju u toku infekcije domaćina. Proteini OspE i OspF su visoko specifični za *B. burgdorferi*. Značaj proteina OspD, OspE i OspF u imunodijagnostici poslednjih godina se intenzivno istražuje [58, 61]. Protein p39 nalazi se na površini borelije i predstavlja jak imunogen. Humana monoklonska antitela koja prepoznaju ovaj protein, mogu da ubiju boreliju bez prisustva komplementa. Antitela na ovaj protein se javljaju u ranoj i kasnoj fazi lajmske bolesti što ga čini značajnim za imunodijagnostiku u svim fazama bolesti [62]. Antitela na protein protoplazmatskog cilindra p100, nalaze se kod obolelih od lajmske bolesti u kasnoj fazi [63].

**Četvrtoj grupi** pripadaju proteini male molekulske mase, ispod 20 kDa. Antitela na protein p14 se nalaze kod bolesnika od lajmske bolesti. Protein p17 ima značaja u imunodijagnostici imunoblotom. U dijagnostici lajmske bolesti novija istraživanja ukazuju na značaj proteina DbpA (Osp17) i VlsE [64, 65].

Genom *B. burgdorferi* se sastoji od linearnog hromozoma, superuvijenih cirkularnih plazmida i linearnih plazmida. Geni koji kodiraju lipoproteine spoljašnjeg omotača borelije, lokalizovani su na cirkularnim i linearnim plazmidima. Analizom plazmidskih profila različitih izolata dokazano je da se oni međusobno razlikuju, a da do promene u broju plazmida dolazi i za vreme kultivacije. Plazmidi su za boreliju veoma važni, jer nose gene koji kodiraju metaboličke enzime. Sadržaj plazmida u izolovanim sojevima može biti korišćen za klasifikaciju sojeva u okviru vrste [66].

*B. burgdorferi* je primarno definisana kao jedna vrsta *B. burgdorferi sensu lato*. Danas, zahvaljujući imunološkim i molekularnim istraživanjima, poznato je da postoji preko 13 vrsta *B. burgdorferi sensu lato*, a da su samo tri po dosadašnjim saznanjima patogene za čoveka: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* i *B. garinii*. U Severnoj Americi su identifikovana tri genospeciesa: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. andersonii* i *B. bissettii*, u Evropi pet: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B.*

*afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana* i *B. lusitaniae*, i sedam u Azijskim zemljama: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi* i *B. sinica* [67]. U Evropi lajmsku boreliozu izazivaju najmanje tri genotipa Borelije: *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* i *B. garinii*, dok je u SAD *B. burgdorferi* sensu stricto jedina vrsta koja je patogena za ljude [68]. Kod pomenute tri vrste koje su u Evropi patogene za ljude može se naći najmanje 7 OspA serotipova [46]. Izolati iz kože uglavnom pripadaju *B. afzelii* (OspA-tip 2), posebno kod pacijenata sa ACA, hroničnim oboljenjem kože koje nije prisutno u Americi [46,69,70]. Izolati iz cerebrospinalne tečnosti i krpelja su heterogeni, sa dominacijom *B. garinii* [46, 71, 72].

Iako je lajmska bolest prvi put opisana 1975.godine, *B. burgdorferi* je u SAD bila prisutna i ranije. Muzejska kolekcija krpelja prikupljenih na Long Ajlandu 1940.god pokazala je prisustvo DNK *B. burgdorferi*, kada je ispitivana uz pomoć PCR-a [73]. Slučaj lekara iz Viskonsina kod koga se razvio EM na mestu uboda krpelja je opisan 1970. godine [74]. Do sada su otkrivene tri glavne varijante sekvence 16S rRNK i *B. burgdorferi* sensu lato je podeljena u *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii*, i *B. garinii* [75]. Verovatno su različiti sojevi povezani sa različitim kliničkim manifestacijama infekcije.

#### 1.4 Patogeneza

Posle ulaska *B. burgdorferi* u kožu dolazi do njenog lokalnog širenja, što se u najvećem broju obolelih manifestuje karakterističnom EM. Nakon toga bakterije se diseminuju (hematogeno i limfogeno), a ispoljena klinička slika zavisi od zahvaćenih tkiva i organa. Regstruje se čitav niz inflamatornih procesa, najčešće na nervnom, koštanozglobnom i kardiovaskularnom sistemu. *B. burgdorferi* ima sposobnost da prolazi kroz endotelne ćelije i prodire u ekstracelularni prostor različitih tkiva [76].

Brojni mehanizmi bi mogli da imaju ulogu u diseminaciji *B. burgdorferi*. Npr. OspC sekvenca se razlikuje među sojevima i samo nekoliko grupa sekvenci je povezano sa diseminovanim oboljenjem [77]. Širenje kroz kožu i druga tkiva može

biti olakšano vezivanjem humanog plazminogena i njegovih aktivatora za površinu spirohete [78]. Za vreme diseminacije i vezivanja za predilekciona mesta, mikroorganizam se vezuje za određene integrine, matriksne glikozaminoglikane i ekstracelularne matriksne proteine [79, 80]. Npr. *Borrelia burgdorferi* vezujući proteini A i B vezuju dekorin, glikozaminoglikan na kolagenim fibrilima, što može biti objašnjenje zašto se mikroorganizam obično nalazi na kolagenim fibrilima ekstracelularnog matriksa u srcu, nervnom sistemu ili zglobovima [79]. U jednom istraživanju kod dekorin-deficijentnih miševa je kolonizacija zglobova spirohetom bila ograničenija, a artritis blaži, u odnosu na miševе iste vrste koji su normalno ekspimirali dekorin [81]. Kao što je definitivno dokazano kod miševa, inflamatorni odgovor nespecifičnog imunog sistema je kritičan u kontroli rane diseminovane infekcije. Lipoproteini spirohete, koji se vezuju za CD14 molekule i „toll-like 2“ receptore na makrofagima, su potentni aktivatori nespecifičnog imunog odgovora, što dovodi do produkcije inflamatornih citokina od strane makrofaga [82]. Th1 subset T helper limfocita, koji su deo specifičnog imunog odgovora, rano su prisutni u infekciji kod miševa [83]. Kod ljudi, infiltrati makrofaga i T ćelija u EM lezijama ekspimiraju mRNA i za inflamatorne i antiinflamatorne citokine [84]. Posebno u diseminovanoj infekciji, T i B ćelijski odgovor u limfnim čvorovima, dovodi do produkcije antitela protiv mnogih komponenti mikroorganizma [85].

Uprkos nespecifičnom i specifičnom imunom odgovoru, *B. burgdorferi* može ponekad da preživi u određenim tkivima. Kod pacijenata u Evropi, posebno starijih žena sa *B. afzelii* infekcijom, hronično, sporo progresivno, kožno oboljenje, nazvano *acrodermatitis chronica atrophicans* može se razviti na akralnim površinama izloženim suncu. Mikroorganizam je bio izolovan iz ovakvih lezija čak 10 godina nakon početka bolesti [11]. U jednoj studiji, infiltrati T ćelija i makrofaga u ovakvim lezijama imali su restriktivan citokinski profil, sa malom produkcijom ili bez produkcije interferona  $\gamma$  [84], što može da objasni zašto je imuni sistem neefikasan u eradikaciji spirohete.

Za razliku od većine drugih bakterija koje se šire iz kože ili mekih tkiva, *B. burgdorferi* ne poseduje sopstvene proteaze za razgradnju ekstracelularnih proteina matriksa, već koristi humane proteaze. Na mestu vaskularne povrede, nastale

ubodom krpelja, *B. burgdorferi* vrši subverziju fibrinolitičkog sistema domaćina i stvoreni humani plazmin vezuje za sebe, da bi ga koristila za destrukciju proteina ekstracelularnog matriksa. Ovaj mehanizam patogene „krađe“ daje spirohetama neprimetan imunološki mehanizam za širenje i invaziju [86]. U okviru patogeneze lajmske bolesti opisani su mehanizmi smanjene efikasnosti fagocitoze, skrivanje *B. burgdorferi* unutar ćelija i izbegavanje imunog odgovora domaćina, oslobađanje inflamatornih medijatora, stvaranje antitela i dr. Elektronskom mikroskopijom dokazano je da prisustvo spiroheta izaziva promene u fagocitima, što verovatno dovodi do neadekvatnog imunog odgovora [87]. U literaturi su opisane studije na miševima sa masovnom degradacijom neopsonizovanih *B. burgdorferi* u makrofagnim lizozomima. Neke spirohete su opstale intracelularno, zbog greške u ćelijskom razvrstavanju ili zahvaljujući svojim karakteristikama, koje im omogućavaju da izbegnu mehanizam degradacije. Perzistencija ovih spiroheta bi mogla da usmeri na dalja ispitivanja značaja ovog mehanizma u smislu razvoja hronične ili rekurentne lajmske bolesti [88]. U laboratorijskim uslovima dokazano je da spirohete *B. burgdorferi* mogu da ostanu izolovane unutar fibroblasta, čime uspevaju da izbegnu imuni odgovor. Ovako sačuvane spirohete bi mogle ukazivati na hroničnu infekciju ljudi [89].

Identifikovan je veliki broj antigena *B. burgdorferi* i njihova velika proteinska heterogenost. Generalno, prvi protein koji se serološki prepoznaje u inficiranih je flagelarni antigen (41 kDa), a potom OspC. Vrlo je verovatno da flagelarni protein, zajedno sa toplotnim šok proteinima (60 i 70 kDa), koji imaju ulogu da sačuvaju proteine *B. burgdorferi* od nepovoljnih uslova sredine, stvara kompleks koji ovu kombinaciju čini nedostupnom antitelima [90].

*B. burgdorferi* ima sposobnost vezivanja za rastvorljive proteoglikane hrskavice, galaktocerebrozide, sfingozine i ceramide u CNS, što ima ulogu u lokalizaciji procesa i patogenezi oštećenja ovih tkiva i organa. Nađena su autoantitela na flagelin *B. burgdorferi*, koja mogu unakrsno da reaguju sa aksonom, tj. da učestvuju u stvaranju aksonopatije [91-93]. Fenomen autoimunosti se navodi kao medijator oštećenja tkiva, ali nije sa sigurnošću utvrđen kao deo patogeneze lajmske bolesti. Smatra se da se u infekciji koju izaziva *B. burgdorferi sensu*

*stricto* u genetski preosetljivih osoba (HLA-DRB1 0401) pokreće autoimuni fenomen sa perzistentnom inflamacijom zglobova [94] .

Direktno dejstvo *B. burgdorferi*, njeno aktivno vezivanje za T i B limfocite i njihova liza, skrivanje spiroheta u organizmu i njihova sposobnost izbegavanja imunog odgovora, pokretanje autoimunog odgovora i oslobađanje inflamatornih medijatora je samo deo složenih mehanizama lajmske bolesti [95-97] .

## 1.5 **Klinička slika**

### 1.5.1 **Rani stadijum**

*B.burgdorferi* dospeva u kožu osetljivog domaćina preko salive inficiranog krpelja. Najraniju manifestaciju infekcije obično predstavlja kožna lezija koja se javlja u periodu od 3 do 30 dana i više, a najčešće 7 do 14 dana nakon uboda krpelja. *Erythema migrans* je najčešća klinička manifestacija lajmske bolesti [94] [98]. Kod najmanje 80% pacijenata u SAD, lajmska bolest započinje kožnom lezijom koja nastaje na mestu uboda krpelja i potom se širi [99]. Prvo se pojavljuje crvena makula ili papula. Kasnije se razvija karakteristična EM lezija sa eritematoznom ivicom na periferiji i centrom koji bleđi. Lezija se brzo širi, može biti okrugla ili ovalna i nalazi se u ravni kože ili je blago izdignuta [100-102] . *B. burgdorferi* se može izolovati iz ove lezije [50] . Eritem može da nastavi da se širi više dana i da postane veoma veliki. Lezija je obično topla ali nije bolna i ne izaziva svrab. Ovaj stadijum lajmske bolesti najčešće prate i simptomi koji podsećaju na grip (povišena temperatura, groznica, malaksalost, ukočenost vrata i glavobolja). Čak i bez tretmana, rani znaci i simptomi se uglavnom povuku unutar 4 nedelje [103] . Za vreme ove faze bolesti, *B. burgdorferi* se može izolovati iz krvi [9, 10], (spirohetemija se može naći u oko 45% pacijenata sa EM, u vreme postojanja kožne lezije, bez obzira na njenu veličinu i trajanje) [104] i može se transplacentarno preneti sa majke na fetus, sa potencijalno ozbiljnim posledicama po fetus [70, 105]. U oko 60% nelečenih pacijenata sa EM razvije se monoartikularni ili oligoartikularni artritis, koji u tipičnim slučajevima zahvata koleno; u oko 10% razvije se neurološke manifestacije, od kojih je najčešća



facijalna paraliza; i u oko 5% razviće se kardiološke komplikacije, najčešće AV blok [106].

### **1.5.2 Sekundarni stadijum**

Sekundarna faza bolesti, obično otpočinje unutar mesec dana do šest meseci posle ekspozicije i može se manifestovati generalizovanim EM lezijama [107], karditisom [5] ili neurološkim oboljenjem [3]. Diseminacija agensa koja uzrokuje multiple sekundarne anularne kožne lezije je obično udružena sa mnogo intenzivnijim sistemskim manifestacijama, koje uključuju tešku letargiju, encefalopatiju, mijalgiju, generalizovanu limfadenopatiju i splenomegaliju [107]. Drugi tip kožnih lezija koji se može javiti, pogotovu u Evropi, nazvan je *lymphcytoma* ili *lymphadenosis benigna cutis*. Ova promena se sastoji od solitarne crvene ili ljubičaste lezije koja je obično lokalizovana na ušnoj resici kod dece ili na bradavici kod odraslih. Može biti udružena sa regionalnom limfadenopatijom, kao i sa drugim manifestacijama lajmske bolesti. Karditis se javlja u oko 8% nelečenih, inficiranih osoba i manifestuje se palpitacijama koje su udružene sa abnormalnostima provodljivosti u AV čvoru i elektrokardiografskim promenama u S-T segmentu i T talasu. Ovi simptomi i znaci se obično povlače unutar 6 nedelja [5].

### **1.5.3 Kasni stadijum**

Kasni stadijum lajmske bolesti se javlja više nedelja, ili meseci nakon infekcije. Najčešće manifestacije su artritis, koji može biti monoartikularni ili oligoartikularni, i javlja se u oko 60% nelečenih pacijenata. Najčešće su pogođeni veliki zglobovi, posebno kolena, ali mogu biti zahvaćeni i mali zglobovi. Napadi artritisa traju nedeljama ili mesecima i mogu se ponovo javljati godinama [4]. *B.burgdorferi* se može detektovati u aspiratu sinovijalne tečnosti pogođenih zglobova uz pomoć PCR metode [108].

Kasni stadijum lajmske bolesti, takođe, ima karakterističnu kožnu leziju, ACA, koja se češće viđa u Evropi i povezana je sa infekcijom sa *B. afzelii*. Ovo hronično

oboljenje kože ima podmukao početak na distalnim delovima ekstremiteta koji se manifestuje crvenilom i otokom, a praćen je atrofijom i na kraju gubitkom prstiju. Udruženo je sa perzistentnom infekcijom, često, i sa deformitetima zglobova i polineuropatijom [109].

Neurološke manifestacije kasnog stadijuma lajmske bolesti uključuju hronični progresivni leukoencefalitis, koji može da liči na multiplu sklerozu, generalizovanu encefalopatiju, i generalizovanu polineuropatiju. Ove bolesti, koje mogu da otpočnu više godina nakon primarne infekcije, često je teško dijagnostikovati [110-112].

## 1.6 Dijagnoza

Dijagnoza lajmske bolesti, u ranoj fazi, prvenstveno se zasniva na karakterističnoj kliničkoj slici. Podatak o ubodu krpelja je često od pomoći, iako zbog male veličine krpelja, ubod krpelja i ne mora da bude registrovan od strane pacijenta. Zbog toga treba uzeti u obzir i godišnje doba, kao i podatak o boravku pacijenta u endemskom žarištu. EM lezija je karakteristična i dovoljna za dijagnozu primarne bolesti [100, 101]. Kožna lezija je dovoljno karakteristična, tako da nije neophodno serološko testiranje na antitela protiv *B. burgdorferi*. Takvo testiranje je i nedovoljno osetljivo, sa lažno negativnim rezultatima u čak 60% slučajeva [67]. Međutim, kožna lezija se ne može smatrati patognomoničnom za lajmsku bolest. Slična kožna lezija- STARI (southern tick-associated rash illness) nastaje nakon uboda krpelja *Amblyomma americanum* (*lone star tick*), koji ne prenosi *B.burgdorferi* [113, 114]. EM kožna lezija, tipično, u najširem dijametru ima najmanje 5cm [115]. Manje lezije mogu da nastanu samo kao rezultat hipersenzitivne reakcije na salivu krpelja. Rane EM lezije mogu biti homogeno eritematozne i da često nemaju centralno bledilo koje im daje karakterističan izgled mete [101, 102]. Trebalo bi obaviti kompletan pregled kože kod pacijenata koji su bili eksponirani krpeljima i koji imaju simptome slične onima kod virusne infekcije, ili imaju druge potencijalne manifestacije lajmske bolesti, uključujući facijalnu paralizu, aseptični meningitis, radikulopatiju ili srčani blok. Klinička slika

sekundarne bolesti, posebno kombinacija meningitisa i kranijalne ili periferne neuropatije, trebalo bi da uputi na lajmsku bolest kao na vodeću dijagnozu [116].

### **1.6.1 Mikrobiološka dijagnostika**

Osim u slučajevima kada se bolest manifestuje karakterističnom kožnom lezijom EM, obično je potrebna mikrobiološka potvrda dijagnoze. U ove svrhe se najčešće koriste metode detekcije antitela, dok se direktne metode za dokazivanje kauzativnog agensa izolacijom ili metode koje se zasnivaju na dokazivanju nukleinskih kiselina primenjuju samo u posebnim situacijama.

Kultivisanje *B. burgdorferi* je otežano i nije praktično da se koristi u rutinskoj dijagnostici [117]. Može se kultivisati na modifikovanoj Kelijevoj podlozi [118]. To je međutim dugotrajan metod (vreme generacije za *B. burgdorferi* je oko 7-20 časova) koji karakteriše niska senzitivnost, posebno za telesne tečnosti [119]. Jedino pod posebnim uslovima (3 uzorka plazme od 3ml kultivisana u 70ml podloge u trajanju od 12 nedelja) dobijene su pozitivne kulture u oko 50% pacijenata sa EM [120].

Metoda kultivisanja može biti od pomoći u pojedinim slučajevima ako klinička slika upućuje na lajmsku bolest uprkos negativnom serološkom testu, kod atipičnih EM lezija, pri sumnji na akutnu neuroboreliozu bez detekcije intratektnih antitela ili kod sumnje na lajmsku bolest kod imunodeficijentnih pacijenata.

DNK *B.burgdorferi* se može detektovati uz pomoć PCR-a u sinovijalnoj tečnosti, cerebrospinalnoj tečnosti i krvi, sa različitim stepenom uspeha. Borelija se mnogo teže detektuje u telesnim tečnostima nego u tkivnim uzorcima [121-123]. Kultura i PCR imaju najveću stopu detekcije (50-70%) u materijalu dobijenom biopsijom kože pacijenata sa EM ili ACA [72, 119]. Nasuprot tome, kod pacijenata sa akutnom neuroboreliozom stopa je svega 10-30% [71, 123, 124]. Izolacija iz cerebrospinalne tečnosti (CST) je mnogo češća kod pacijenata sa kraćim trajanjem oboljenja nego kod pacijenata sa dužim trajanjem bolesti [123]. Tako da je PCR-CST pozitivan u preko 50% kod pacijenata kod kojih je bolest trajala manje od 2

nedelje u odnosu na samo 13% pacijenata kod kojih je trajanje bolesti duže od 2 nedelje [125]. Borelije su detektovane uz pomoć PCR-a u 50%-70% u sinovijalnoj tečnosti pacijenata sa lajmskim artritismom, ali je kultura bila retko uspešna [108]. Najbolji rezultati PCR analize su dobijeni iz sinovijalnog tkiva, a ne iz tečnosti [121].

Za amplifikaciju DNK pod eksperimentalnim uslovima su korišćene različite ciljne sekvence, od plazmidskih gena kao što su *ospA* i *ospB*, do hromozomskih gena kao što su geni za flagelarni protein ili p66, ili genskih segmenata 16S rRNK ili 5S/23S rRNK regioni [67].

Antitela na *B. burgdorferi* se pojavljuju posle više nedelja nakon infekcije i često IgM antitela nisu prisutna u ranoj fazi bolesti [9, 126]. Kod nelečene bolesti antitela, merena ELISA testom, su obično, mada ne uvek, prisutna u vreme ispoljavanja karditisa, neuroloških simptoma ili diseminovanih kožnih lezija [9]. Enzimski test koji koristi antigen sačinjen od periplazmatskog flagelina je specifičniji od testova koji kao antigen koriste celu ćeliju *B. burgdorferi*. Međutim, ukrštene reakcije antitela sa drugim bakterijama, pre svega sa drugim spirohetama, i dalje predstavljaju problem [127]. Najbolji rezultati se postižu kombinacijom ELISA skrining testa sa potvrdnim, imunoblot testom, koristeći strategiju sličnu onoj koja se primenjuje u serološkoj dijagnostici HIV infekcije [128]. Rani tretman primarne bolesti može da smanji ili spreči pojavu antitela, a da ne spreči kasne manifestacije bolesti, čime se još više otežava dijagnostika [9, 129].

ELISA test, koji se koristi kao skrining test, trebalo bi da bude barem test druge generacije, koji je unapređen sa aspekta ukrštenih reakcija sa drugim bakterijama [130] ili da sadrži prečišćeni flagela antigen [131] ili da bude test treće generacije koji koristi specifične i senzitivne rekombinantne antigene ili sintetisane peptide. Sojevi koji se koriste kao izvor antigena treba da eksprimiraju *OspC*, imunodominantni antigen u IgM imunom odgovoru, i *DbpA*, imunodominantni antigen u IgG imunom odgovoru. Specifični rekombinantni antigeni (*VlsE*, *DbpA*, *BBK23* i *OspC*) ili sintetički peptidi (*pepC10*, peptid dobijen iz *OspC* i *C6*, peptid dobijen iz *VlsE*) su se pokazali kao dobri antigeni za izradu testova. Najveća senzitivnost testova je postignuta korišćenjem *OspC* antigena (ili *pepC10* peptida)

za detekciju IgM antitela i VlsE antigena (ili C6 peptida) za detekciju IgG antitela [130, 132].

Interpretacija seroloških testova mora uvek da bude u kontekstu sa kliničkim nalazom. U prvom stadijumu bolesti samo je 20%-50% pacijenata seropozitivno za IgM i/ili IgG antitela. IgM antitela obično prevlađuju [133, 134]. Kod američkih pacijenata sa EM IgG imuni odgovor protiv VlsE antigena se ranije javlja nego IgM odgovor. Kod evropskih pacijenata rani IgG odgovor na VlsE je zapažen kod 20 od 23 (87%) slučajeva EM potvrđenih pozitivnom kulturom na boreliju. U drugom stadijumu ( akutna neuroborelioza) seropozitivnost (IgM i/ili IgG antitela) raste na 70%-90%. U principu, pacijenti sa ranim manifestacijama mogu biti seronegativni, posebno u slučaju kratkog trajanja simptoma. Preporučuje se serološko praćenje, a u slučaju neuroloških simptoma treba odrediti i CST/serum index. Posle šest i više nedelja od početka simptoma, 100% pacijenata sa neuroboreliozom je bilo seropozitivno [131]. Kod slučajeva sa kasnim stadijumom oboljenja (stadijum III, ACA i artritis) IgG antitela su detektovana kod svih testiranih pacijenata [135]. Negativan IgG test služi za odbacivanje dijagnoze kasne lajmske borelioze. Prisustvo specifičnih antitela ne znači obavezno i postojanje oboljenja, jer pozitivan serološki test može da se javi i zahvaljujući kliničkim ili subkliničkim infekcijama u prošlosti [132].

## 1.7 Terapija

Opšte prihvaćena terapija za primarnu bolest je kod odraslih oralna primena tetraciklina (obično doksiciklina), a kod trudnica, dojilja i male dece amoksicilina [136]. Terapija najčešće traje 21 dan. Može se koristiti i eritromicin kod pacijenata koji su alergični na tetracikline i penicilin. Terapija skraćuje trajanje EM i smanjuje incidenciju kasnog artritisa, karditisa i neurološkog oboljenja [103, 136, 137].

Pacijenti sa manjim kardiološkim (npr. A-V blok I stepena) ili neurološkim (npr. Belova paraliza) poremećajima, bez drugih značajnih simptoma, mogu biti

tretirani na isti način kao i rana faza bolesti. Pacijente sa ozbiljnijim kardiološkim ili neurološkim oboljenjem, ili sa artritismom treba tretirati intravenskom primenom antibiotika, obično ceftriaksonom [138].

Primena doksiciklina (100 mg, dva puta dnevno) ili amoksicilina (500mg, tri puta dnevno) u trajanju od 14 do 21 dan se preporučuje u terapiji rane lokalizovane ili rane diseminovane lajmske bolesti, udružene sa EM, u odsustvu neuroloških simptoma i AV bloka III stepena.

Primena ceftriaxona (2g, jednom dnevno, i.v. u trajanju od 14 do 28 dana) u ranoj fazi lajmske bolesti se preporučuje u slučaju akutnog neurološkog oboljenja koje se manifestuje meningitisom ili radikulopacijom. Parenteralna terapija penicilinom G ili cefotaximom može biti zadovoljavajuća alternativa.

Pacijente sa AV blokom III stepena treba hospitalizovati i lečiti parenteralno antibioticima kao što je ceftriaxon. U nekim slučajevima može biti potrebno i postavljanje pejsmejкера.

Lajmski artritis može biti uspešno tretiran primenom antibiotika per os ili i.v.; primena doksiciklina ili amoksiciklina u trajanju od 28 dana se preporučuje kod pacijenata bez znakova neurološkog oboljenja.

Za pacijente sa kasnim neurološkim oboljenjem koje zahvata CNS ili periferni nervni sistem preporučuje se terapija ceftriaksonom (2g jednom dnevno u trajanju od 2 do 4 nedelje).

Nakon epizode lajmske bolesti koja nije adekvatno lečena, kod nekih osoba se mogu javiti različiti simptomi (mijalgija, artralgiya, slabost i malaksalost). Neke od ovih osoba su dijagnostikovani kao oboleli od „hronične lajmske bolesti“ ili „post-Lyme disease“ sindroma što su nejasno definisani entiteti [139].

## 1.8 Epidemiologija

Lajmska bolest je endemska u SAD, istočnoj i centralnoj Evropi i u Rusiji [140]. Agens, *B. burgdorferi*, prenose krpelji roda *Ixodes*, čiji su prirodni domaćini miševi i jeleni. Krpelji u stadijumu lutke su veličine glave čiode, i najveća verovatnoća je da baš oni ubodu čoveka. Incidencija lajmske bolesti i seropozitivnost kao dokaz o ranijoj infekciji se, dramatično, razlikuju među regionima, što je nesumnjivo u korelaciji sa prevalencijom *Ixodes* krpelja i sa proporcijom inficiranih krpelja, kao i sa ekspozicijom ljudi inficiranim krpeljima [141, 142].

Područja SAD koja su endemska za lajmsku bolest su severoistok, gornji srednji zapad, i severni regioni obale Pacifika. Međutim lajmska bolest je prisutna širom SAD, zbog putovanja tokom letnjih odmora i sporadične transmisije u neendemskim područjima [143]. Svi slučajevi lajmske bolesti u SAD su prouzrokovani infekcijom *B. burgdorferi sensu stricto* [46, 75], mada unutar ove vrste postoji regionalna genska heterogenost [144]. Odnos manifestne prema inaparentnoj infekciji je 1:1 [142]. Vektor za humanu infekciju na severoistoku i srednjem zapadu je *I. scapularis*, dok je, duž obale Pacifika, vektor *I. pacificus*. Do transmisije i pojave ranog stadijuma bolesti uglavnom dolazi u proleće i početkom leta, kada su krpelji najprisutniji i najaktivniji. Incidencija lajmske bolesti u SAD se stalno uvećava počevši od njenog otkrića 1975.godine, a zone sa visokom incidencijom se šire. U nekim područjima je skoro 100% krpelja inficirano. Lajmska bolest sada predstavlja najčešće vektorsko oboljenje u SAD [31].

EM lezija je prvi put opisana u Švedskoj 1909. godine [2]. Distribucija bolesti u Evropi je u korelaciji sa distribucijom *Ixodes ricinus*, vektorom lajmske bolesti, i proteže se od severne i centralne Evrope do istočne Evrope i Rusije [22, 140]. Bolest je najzastupljenija u centralnoj Evropi i Skandinaviji, pre svega u Nemačkoj, Austriji, Sloveniji i Švedskoj [145]. Bolest je prisutna i u Rusiji, Kini i Japanu. Za razliku od SAD, u Evropi su zastupljena sva tri genotipa *B. burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii* i *B. afzelii* [46, 75].

U studijama izvedenim u južno delu Švedske, gde je 10-30% krpelja inficirano, najveća stopa EM je nađena među decom uzrasta 4-9 godina i kod odraslih starosti od 60 do 74 godina. Nije nađena razlika u incidenciji u odnosu na pol. Kod dece češće dolazi do uboda krpelja u predelu glave i vrata nego kod odraslih, i ubodi u ovim regionima povećavaju rizik od razvoja neuroborelioze [146].

U Srbiji su prva istraživanja lajmske bolesti obavljena 1987. godine na području Beograda [147]. Istovremeno sa kliničkim i epidemiološkim istraživanjima, od 1987. godine sprovode se i akarološka istraživanja na području Beograda [148].

S obzirom da lajmsku bolest primarno prenose krpelji, nije iznenađujuće što su osobe koje žive, rade ili provode odmor u šumovitim i ruralnim sredinama u povećanom riziku od oboljevanja. Verovatnoća oboljevanja od lajmske bolesti nakon uboda krpelja, u područjima gde je bolest endemska, kreće se od 0,012 do 0,05 [149].

Da bi došlo do infekcije domaćina, mora doći do uboda krpelja, što zavisi od više faktora: brojnosti populacije krpelja, inficiranosti krpelja *B. burgdorferi*, prisustva domaćina (vrste, broja), ekspozicije krpeljima i vremena koje krpelj provede u koži. Svaki ubod krpelja ne znači i lajmsku bolest. To zavisi od endemičnosti područja, stepena inficiranosti krpelja i ekspozicije staništima krpelja [150].

Pri ubodu, krpelji luče materije antikoagulantnog, inflamatornog, anestetičkog i imunosupresivnog dejstva. Na ubod krpelja domaćin reaguje imunološki i alergijski. Ukoliko je inficiran patogenom *B. burgdorferi*, krpelj vrste *Ixodes ricinus* u toku hranjenja putem salive ili crevnog sadržaja može da inficira domaćina. U periodu 24 -72 h, pošto se krpelj nasisao krvi, *B. burgdorferi* penetrira kroz mukozu creva krpelja, diseminira u druga tkiva i salivarne žlezde i pri ubodu se inokuliše domaćinu [151].

Pri ekspoziciji inficiranom krpelju, verovatnoća transmisije zavisi od vremena koje je krpelj proveo u koži. Kod miševa je zabeleženo da je za prenos infekcije potrebno da krpelj provede najmanje 36 sati u koži [152]. Kod lutki *I. ricinus*,



migracija spiroheta u krpelju i transmisija na osetljivog domaćina sisara je zabeležena i nakon što se krpelj hranio svega 17 časova [153]. Incidencija lajmske bolesti je značajno veća (20% naspram 1,1%) , ako krpelj provede više od 72 sata u koži domaćina [154]. Ovo se objašnjava time da je potrebno vreme da se *B. burgdorferi* umnoži u crevu krpelja, da dođe do promene u ekspresiji antigena sa OspA u OspC, i da migrira u salivatorne žlezde, da bi došlo do transmisije.

Brzina infekcije nije uslovljena samo vremenom koje krpelj provede u koži domaćina, već zavisi i od razvojnog stadijuma krpelja i sezone u kojoj je ubod nastao. U nekim sredinama je ustanovljeno da najveći rizik od infekcije dolazi od lutke (oko 80%), zbog brojnosti prisustva ovog razvojnog stadijuma u prirodi, njegove pokretljivosti, manje uočljivosti od odraslih, inficiranosti borelijom između 10% i 30%, i što im je do potpune sitosti potrebno manje vremena za konzumiranja krvi iz domaćina, nego što je to slučaj sa odraslim jedinkama krpelja [34] .

## 1.9 **Prevenција**

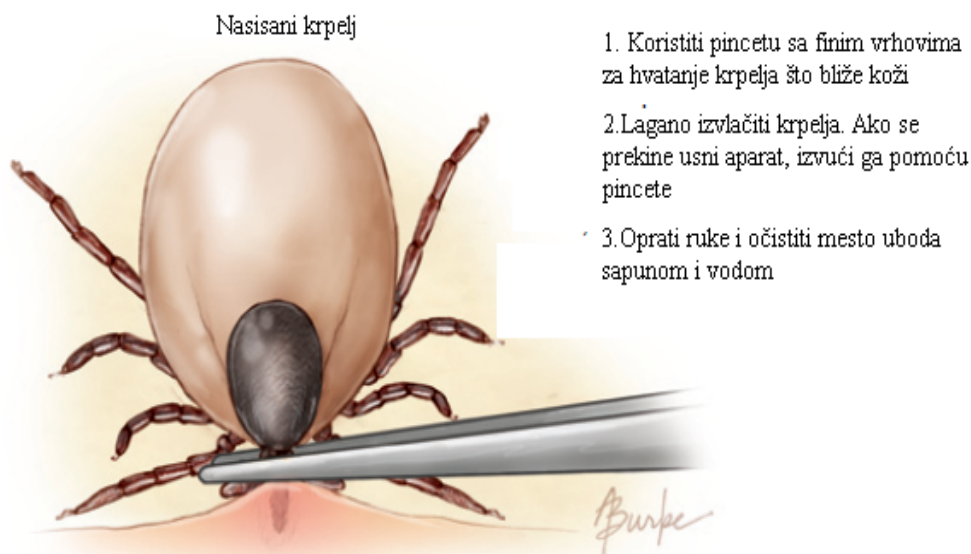
Prevenција vektorske zoonoze, kao što je lajmska bolest, može da se sprovodi na više nivoa i obuhvata mere usmerene prema rezervoaru (miševima), mere usmerene prema domaćinu koji je neophodan za održavanje vektora (jeleni), mere usmerene prema vektoru (krpelji), prevenција ekspozicije ljudi vektorima, i profilaksa ili imunizacija ljudi.

Mere usmerene na domaćinske vrste životinja nisu se pokazale uspešnim. Populacija miševa, *Peromyscus fluktuira* u zavisnosti od zaliha hrane, a prisustvo žireva i druge hrane u šumovitim krajevima nije moguće kontrolisati [155]. U mnogim regionima je došlo do uvećanja populacije jelena što je povezano sa uvećanjem populacije krpelja i povećanim oboljevanjem od lajmske bolesti. Jedna mala studija je pokazala da je smanjenje populacije jelena za 70% imalo mali uticaj na populaciju krpelja sledeće godine [156]. Osim toga postoji i otpor javnosti prema merama koje bi bile usmerene na smanjenje populacije jelena.

Strategija direktnog smanjivanja populacije krpelja pokazala se uspešnom na ograničenom području. Najbolje se pokazao pristup koji se sastojao u razbacivanju loptica od vate natopljenih permetrinom (insekticid) po određenom području. Belostopi miševi skupljaju ovakve loptice, i nose ih u svoja legla. Ekspozicija permetrinu dovodi do uginuća krpelja koji se nađu na miševima. Kada je testiran u Masačusetsu, ovaj metod je potpuno eliminisao lutke *I. scapularis* na tretiranom području [157]. Međutim, kada je testiran u Konektikatu i Njujorku, nije došlo do smanjenja broja lutki *I. scapularis*, čak ni posle tri godina primene. To ukazuje da ova metoda može biti korisna u nekim ekosistemima, ali ne i u drugim [158, 159]. Osim toga, ovaj pristup je skup i nepraktičan za veća područja.

Prevenција ekspozicije vektoru je mera koja nije skupa, a univerzalno je primenjiva. Nošenje svetle odeće čini krpelje vidljivim; izbegavanje trave i žbunja, gde se obično nalaze krpelji u potrazi za domaćinom; primena insekticida; ograničavanje pristupa koži nošenjem košulja sa dugim rukavima i pantalona sa dugim nogavicama uvučenim u čarape. Sve ove mere smanjuju verovatnoću da dođe do uboda krpelja. Dnevni pregledi tela na prisustvo krpelja omogućavaju da se krpelji uklone što ranije tj. pre isteka vremena potrebnog da se prenese agens na domaćina.

Centar za suzbijanje i prevenciju bolesti (CDC), odsek za vektorske infektivne bolesti iz SAD, preporučuje da se krpelj što pre ukloni iz kože. Pri tome voditi računa da ne dođe do gnječenja krpelja i ne primenjivati nikakva hemijska sredstva, već ga odstraniti mehaničkim putem uz pomoć odgovarajuće pincete (slika 1 ) [160].



**Slika 1. Odstranjivanje krpelja [161]**

Iako ranije studije efikasnosti profilaktičkog tretmana uboda krpelja nisu uspele da pokažu značajan protektivni efekat, jedna randomizirana klinička studija je pokazala da samo jedna doza doksiciklina od 200 mg, data unutar 72 sata nakon uboda krpelja *I. scapularis*, ima efikasnost od 87% u prevenciji EM [162]. Niko od ljudi tretiranih antibioticima u ovoj ili nekoj od prethodnih kliničkih studija nije imao asimptomatsku infekciju *B. burgdorferi* ili neke kasne manifestacije lajmske bolesti, za vreme perioda praćenja koji se kretao od 6 nedelja do tri godine [162-165]. Neki autori preporučuju profilaksu sa jednokratnim davanjem 200 mg doksiciklina u područjima SAD, gde je lajmska bolest endemska, ako je prošlo manje od 72 sata od uboda krpelja i ako je krpelj bio nasisan, odnosno ako je bio u koži domaćina više od 36 sati [166, 167]. Profilaktički tretman, naravno, ne prevenira lajmsku bolest kod ljudi koji nisu registrovali ubod krpelja (čak do 75% pacijenata sa EM nije primetilo ubod krpelja) [101, 168, 169]. Mogući efekti profilaktičkog tretmana na druge infekcije koje prenose iksodidni krpelji kao i na infekcije sojevima Borelije u Evropi i Aziji, kao i njegovo korišćenje u prevenciji lajmske bolesti kod dece, još uvek nije ispitano.

Vakcina protiv lajmske bolesti je povučena sa tržišta od strane proizvođača februara 2002.godine, sa obrazloženjem da je prodaja vakcine slaba. Od nekoliko preventivnih strategija koje su evaluirane jedino je za vakcinaciju empirijski potvrđeno da preventivno deluje na pojavu lajmske bolesti [170]. Zahtev za vakcinom je očigledno opao zbog sumnje u njenu bezbednost i njeno zaštitno dejstvo. Vakcina je bila preskupa da bi bila isplatljiva iz perspektive društva [171]. Da bi se postigao optimalan nivo zaštite bio je potreban veći broj doza [172, 173]. Efikasnost vakcine u prveniji lajmske bolesti je bila 49% nakon dve doze vakcine , a 76% posle tri doze vakcine [173]. Postojala je i zabrinutost zbog teoretske mogućnosti da bi vakcina mogla da izazove autoimuni artritis, iako dostupni podaci nisu podržavali ovakvu mogućnost [172-174]. Nova vakcina ne bi smela da ostavlja sumnju u vezi njene bezbednosti, trebala bi da bude jeftina, da pruža dugotrajan imunitet posle samo nekoliko doza i da bude veoma efikasna.

## 2 PROBLEM

Lajmska bolest je potencijalno teško oboljenje i može da stvara diferencijalno - dijagnostičke probleme. Ima znatan uticaj na smanjenje radne sposobnosti i povećanja invalidnosti obolelih. Lečenje ove bolesti je efikasno u ranim fazama, ali u kasnim fazama bolesti je neophodna dugotrajna terapija, koja ne dovodi uvek do potpunog izlečenja.

Dosad objavljene studije pokazuju da sa porastom vremena koje krpelj provede u koži, raste i rizik od nastanka infekcije kod eksperimentalnih životinja. Većina ovih studija je sprovedena sa krpeljima vrste *I. scapularis*, dok su u Evropi, a samim tim i u našoj zemlji, zastupljeni krpelji *I. ricinus*. Rezultati pomenutih studija se često ne slažu kada je u pitanju uticaj načina odstranjivanja krpelja na rizik od pojave infekcije *B. burgdorferi*. Zbog svega toga ne postoji jasno definisana strategija prevencije LB, a mišljenja stručnjaka u ovoj oblasti su podeljena u vezi profilaktičke upotrebe antibiotika nakon uboda krpelja. Mada se većina njih slaže da antibiotike ne treba rutinski propisivati svim osobama sa ubodom krpelja, i dalje ne postoje jasno definisani kriterijumi na osnovu kojih bi se moglo odrediti kojim osobama treba propisati antibiotsku profilaksu.

Mnogobrojna istraživanja lajmske bolesti do današnjeg dana nisu razrešila nedoumice vezane za ekologiju uzročnika lajmske bolesti, profilaksu, dijagnostiku i lečenje obolelih. I pored brojnih saznanja o ovoj bolesti još uvek se nedovoljno zna o faktorima rizika obolevanja, a oni su često uslovljeni staništem, vrstom borelije, aktivnostima domaćina i vrstom vektora i domaćina na staništu. Proučavanje ekoloških, entomoloških i epidemioloških faktora, kao doprinos spoznaji ove problematike, nije kompletirano. Dosadašnja istraživanja, koja su se odnosila na utvrđivanje prisustva vektora, njihovu zaraženost *B. burgdorferi*, prisustva antitela na boreliju kod ljudi i životinja, nisu bila dovoljna za potpuno sagledavanje transmisije uzročnika i rizika od infekcija, pa se postavlja pitanje da li se to može postići primenom metoda za procenu rizika, koje se zasnivaju na vrednostima ekološkog i entomološkog indeksa. Osim toga, nedovoljno se zna i o faktorima koji favorizuju pojavu lajmske bolesti kod osoba sa ubodom krpelja. Poznavanje ovih faktora je neophodno da bi se preporučile odgovarajuće mere prevencije lajmske

bolesti kod osoba kod kojih je već došlo do uboda krpelja. Malo se zna i o zastupljenosti različitih kliničkih manifestacija lajmske bolesti u Srbiji, a to je neophodno da bi se sagledao značaj ovog oboljenja. Poznavanje najčešćih manifestacija je važno u cilju postavljanja rane i brze dijagnoze i što ranijeg otpočinjanja terapije jer se najbolji rezultati u lečenju lajmske bolesti postižu ukoliko se što ranije započne sa lečenjem.

### 3 HIPOTEZE

Rizik od infekcije *B. Burgdorferi* na određenom lokalitetu je u korelaciji sa vrednostima ekološkog i entomološkog indeksa.

Nestručno odstranjivanje krpelja i vreme boravka krpelja u koži povećavaju rizik od transmisije *B.burgdorferi* na osetljivog domaćina i obolevanja od lajmske bolesti.

### 4 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Polazeći od navedene pretpostavke sa namerom da se proceni rizik obolevanja od lajmske bolesti nakon uboda krpelja postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi zaraženost odstranjenih krpelja u odnosu na lokalitete i razvojni stadijum krpelja.
2. Utvrditi vrednosti ekološkog i entomološkog indeksa rizika na pojedinim lokalitetima po utvrđenim kriterijumima.
3. Utvrditi broj obolelih osoba od lajmske bolesti inficiranih na ispitivanim lokalitetima.
4. Ustanoviti stepen korelacije između obolevanja od lajmske bolesti i vrednosti ekološkog i entomološkog indeksa.
5. Utvrditi zastupljenost kliničkih manifestacija kod obolelih od LB registrovanih na teritoriji Beograda.
6. Utvrditi broj obolelih osoba od lajmske bolesti u odnosu na način odstranjivanja krpelja i vreme koje je krpelj proveo u koži pacijenta.
7. Ustanoviti korelaciju između obolevanja od lajmske bolesti i vremena koje je krpelj proveo u koži pacijenta.
8. Ustanoviti rizik od pojave rane faze lajmske bolesti u odnosu na način odstranjivanja krpelja.

## 5 METODE I ISPITANICI

### 5.1 Ispitanici sa ubodom krpelja

U periodu od 2000. do 2009. godine obavljeno je prospektivno istraživanje kojim su obuhvaćene osobe, koje su se javile u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA zbog uboda krpelja.

Podatak o ubodu krpelja evidentiran je na osnovu prisustva krpelja ili njegovih ostataka (usnog aparata) u koži ispitanika.

U odnosu na pojavu rane faze LB ispitanici su praćeni do šest meseci nakon uboda krpelja. Beležena je pojava lokalizovane infekcije kože u vidu EM i pojava simptoma diseminovane infekcije u vidu multiplih EM lezija, kardiovaskularnih simptoma, neuroloških simptoma, simptoma od strane muskuloskeletnog sistema ili promena na očima. Dijagnoza EM je postavljana na osnovu kliničke slike i epidemioloških podataka.

Stručno odstranjivanje krpelja je podrazumevalo da je krpelj iz kože odstranjen mehaničkim putem (pomoću pincete i igle), da je izvršena dezinfekcija mesta uboda alkoholom i da je odstranjivanje obavljeno u zdravstvenoj ustanovi, od strane stručnog lica. Odstranjivanje je smatrano nestručnim kada je krpelj odstranjen samostalno ili od strane drugog nestručnog lica na razne načine (čupanjem, upotrebom raznih hemikalija, pincetom i dr.). Osobe sa ubodom krpelja su podeljene u dve grupe: prvu grupu ispitanika činile su osobe kod kojih su krpelji iz kože odstranjivani stručno, a drugu grupu kod kojih je krpelj odstranjen nestručno.

Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su podaci o mestu boravka i vremenu uboda krpelja, načinu odstranjivanja krpelja, vremenu provedenom u koži, ostacima krpelja u koži i ispoljavanju kliničkih manifestacija LB. Vreme koje je krpelj proveo u koži procenjivano je na osnovu nasisanosti krpelja pregledom pod mikroskopom i epidemioloških podataka (ekspozicija prirodnim staništima krpelja).



Odstranjeni krpelji su determinisani do vrste po ključu Pomeranceva [175], a razvojni stadijum i pol po metodologiji Furmana i Kattsa [176]. Mikroskopski su pregledani u tamnom polju na prisustvo *B.burgdorferi* [177].

## 5.2 Oboleli od lajmske bolesti

Podaci o lokalitetu na kome je došlo do uboda i vreme uboda /sezona/ obolelih od LB dobijeni su iz anketnog lista o ubodu krpelja, pripremljenog pre istraživanja u Institutu za epidemiologiju ZPM VMA i Gradskog zavodu za zaštitu zdravlja Beograd. Dijagnoza LB je postavljana u zdravstvenim ustanovama na teritoriji Beograda od strane lekara raznih specijalnosti, na osnovu anamnestičkog podatka o ubodu krpelja, kliničkih manifestacija lajmske bolesti, povišenog titra antitela prema *B. burgdorferi*, povoljnog odgovora na antibiotsku terapiju i isključenja drugih srodnih ili sličnih oboljenja (reumatskih, neuroloških, kardioloških).

Prospektivnim istraživanjem su obuhvaćeni stanovnici Beograda kod kojih je utvrđena infekcija uzročnikom lajmske borelioze.

Kao izvor podataka poslužio je Centralni registar za obolele i osobe s ubodom krpelja Savetovaništa za lajmsku bolest Gradskog zavoda za javno zdravlje. Kriterijumi za izbor ispitanika su bili :

- podatak o ubodu krpelja i/ili boravak na endemskom području,
- Erythema migrans ili neka od karakterističnih kliničkih manifestacija lajmske borelioze,
- nalaz specifičnih antitela na antigene *Borrelia burgdorferi* u krvi, likvoru ili sinovijskoj tečnosti.

Podaci o dijagnozi i kliničkim manifestacijama bolesti preuzeti su iz prijave bolesti, izveštaja lekara specijalista nakon obavljenog pregleda, istorija bolesti i otpusnih lista hospitalizovanih bolesnika.

Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su osnovni demografski podaci (pol, uzrast, zanimanje, mesto stanovanja) i epidemiološki relevantni podaci o mestu boravka u vreme uboda krpelja, datumu uboda krpelja, sezoni obolevanja i mestu uboda na telu.

### **5.3 Izbor lokaliteta za terenska ispitivanja**

Terenska ispitivanja su se sastojala od prikupljanja krpelja na području Beograda, u periodu od marta do oktobra, jednom mesečno na svakom izabranom lokalitetu. Izbor lokaliteta za realizaciju ovog istraživanja izvršen je na osnovu epidemioloških i ekoloških indikacija.

Epidemiološke indikacije su: podatak o ubodu krpelja, zaraženost krpelja *B. burgdorferi*, prisustvo antitela na *B. burgdorferi* kod živorinja i ljudi i registracija obolelih od LB.

Ekološke indikacije predstavljaju faunistički i floristički sklop lokaliteta (vrste životinja i biljaka), nadmorska visina lokaliteta, antropogena aktivnost na lokalitetu i meteorološko-ekološki faktori koji doprinose pojavi i održavanju iksodidnih krpelja.

Ispitivanja su vršena na sledećih pet lokaliteta na teritoriji pet beogradskih opština: Košutnjak (Rakovica), šuma-Zvezdara (Zvezdara), Ada Ciganlija (Cukarica), Topčider (Savski venac) i Avala (Voždovac).

#### **5.3.1 Osnovne karakteristike izabranih lokaliteta**

##### **Košutnjak**

Košutnjak se prostire na teritoriji opština Rakovica i Čukarica. Zahvata površinu od 263 ha, a nalazi se na nadmorskoj visini od 145 do 208 m. Ivično je okružen asfaltnim putevima, ali je i centralni deo presečen asfaltnim putem. U gornjem delu je velika trim staza, a u Pionirskom gradu mala, sa sportskim terenima i objektima za rekreaciju omladine. Između him staza i asfaltnih puteva

nalazi se veliki broj pešačkih staza. Obodi Košutnjaka su sređeni za odmor sugrađana (klupe, nastrešnice). Prema Čukarici na delu iznad Šumarskog fakulteta je Kamp naselje, a nedaleko i Topčidersko groblje. Na Košutnjaku postoji jedan broj restorana koji ga čine prometnim za stanovništvo (Košuta, Rubin, Devetka, Sedmica i Golf). Preko 80% površina Košutnjaka je pod višegodišnjom vegetacijom listopadnog i zimzelenog drveća. Od višegodišnjeg rastinja najčešće se zatiču hrast, cer, grab, leska, zova, lipa, dren i bor. U šumskom kompleksu i okolo je jednogodišnje rastinje koje pripada porodici Graminea. Obodni delovi Košutnjaka se više puta godišnje kose. Na ovim delovima uočeno je prisustvo mišolikih glodara, krtica, rovčica, kojih ima i u šumskom kompleksu, a pored njih i ježeva, veverica, zečeva i po koja lisica. Od ptica su prisutni: vrabac, ševa, kos, orao, soko i detlić. Košutnjak je cele godine posećivan od strane izletnika, rekreativaca, sportista i ljubitelja dobre hrane. Učestale posete ovom lokalitetu predstavljaju i rizik od uboda iksodidnih krpelja, kojima ova sredina odgovara za održavanje.

### **Zvezdara-šuma**

Zvezdara-šuma pripada opštinama Zvezdara i Palilula. Prostire se na površini od 137 ha, a nalazi se na nadmorskoj visini od 210 m. Po ekološkim kriterijumima Zvezdara pripada park-šumi. Ovaj lokalitet ima dobre komunikacije sa gradom (asfaltni putevi), dok je šuma sa dosta pešačkih staza. Po obudu šume su livade, restorani i uređeni prostori za rekreaciju. Šumski kompleks Zvezdare čini višegodišnja vegetacija sa dominacijom listopadnog drveća. Najčešće mste su cer, hrast, dren, grab, bukva i leska. Od jednogodišnjeg rastinja dominiraju predstavnici porodice Graminea.

### **Ada Ciganlija**

Lokalitet Ade Ciganlije pripada isključivo opštini Cukarica. Površina Ade Ciganhje je 210 ha, a nalazi se na nadmorskoj visini od 72 m. Prostor Ade Ciganlije je uređen za rekreaciju i odmor (plaža, veliki broj fudbalskih, košarkaških i teniskih igrališta, staze za hćanje, minigolf i fćereni). Na Adi Ciganliji su brojni restorani i naselje od preko 100 kuća. Ada Ciganlija je u toku Hetnjih meseci masovno

posećena od strane Beograđana. Ima dana kada Adu Ciganliju poseti i preko 100 000 ljudi. U faunističko-florističkom pogledu, Ada Ciganlija je preko 60% pod višegodišnjom vegetacijom. Oko kompleksa listopadnih šuma (hrast, grab, platan, dren) nalazi se čist prostor koji se redovno održava (kosi) i koji koriste izletnici u rekreativne svrhe. Na Adi Ciganliji je utvrđeno prisustvo divljači (ježeva, zečeva, srna, lisica, veverica i mnogobrojnih mišolikih glodara). Ada Ciganlija je brojnim asfaltiranim saobraćajnicama povezana sa gradom.

### **Topčider**

Lokalitet Topčidera predstavlja u ekološkom pogledu park sa ograničenim delovima šuma. Deo koji je istraživan prostire se na 13 ha, a nadmorska visina mu je 158 m. Topčider je pristupačan za posetioce, jer mu je površina prilagođena za odmor (veliki broj staza, klupa, iarkića, nastrešnica, restorana), a pristupačan je u pogledu prevoznih sredstava i komunikacije sa ostalim delovima grada (automobilima, autobusom, tramvajem). Uređeni deo Topčidera je pod platanima, kestenom i žbunastom vegetacijom, a deo koji je pod šumom je sa bukvom, hrastom, »cerom, grabom i divljom šljivom. Na lokalitetu osim brojnih vrsta ptica, zatiču se veverice, mišoliki glodari i ježevi. Oko 50% površine ovog lokaliteta se redovno održava (kosi).

### **Avala**

U ekološkom pogledu Avala pripada šurni, a prostire se na površini od oko 908 ha. Nalazi se na nadmorskoj visini od 506 m, a po obodu Avale se nalaze naselja i restorani. Na Avali su tri planinske kuće, pansion Beograd i hotel Avala. Saobraćajne komunikacije Avale sa gradom su potpuno izgrađene (asfaltni put). Na Avali postoji veliki broj pešačkih staza (za izletnike i rekreativce) i jedan kolski put. Od višegodišnje vegetacije na Avali dominira listopadno drveće (hrast, cer, bukva, grab, leska, dren, glog), a od zimzelenog bor, jela i smrča. Od divljači, na Avali se mogu sresti zečevi, veverice, ježevi, lisice, brojne vrste mišolikih glodara, kao i veliki broj vrsta ptica. Od 908 ha, samo se 58 ha (6,4%) površine redovno održava.

#### 5.4 Sakupljanje krpelja i njihova determinacija

Za utvrđivanje prisustva jedinki krpelja u terenskim uslovima korišćen je flag, a procena brojnosti je izražena vrednošću flag-časa. Flag je belo flanelsko platno 1x1 m oivičeno drvenim pjsnama ili metalnim okvirom. Prikupljanje krpelja se vrši prevlačenjem flaga preko travnatog pojasa i žbunastog rastinja u trajanju od 1 časa, s tim što se na svakih 25 m predene površine platno okreće i pincetom sakupljaju prikačeni krpelji. Broj sakupljenih krpelja u toku 1 časa predstavlja vrednost flag-časa. Vrednost flag-časa je od posebnog značaja za epidemiološku procenu rizika, određivanje potencijalnih žarišta LB, donošenje odluke o izvođenju hemijskih tretmana (dezinsekcija) i ocenu njihove uspešnosti.

Krpelji sakupljeni na terenu smeštaju se u posudice i flakone u kojima je nakvašen tampon ili gaza, kako bi im se obezbedila vlažnost od 60%. U svaku posudicu je smeštano između 30 i 50 jedinki krpelja, koji su zatim transportovani u laboratoriju. Krpelji su determinisani do vrste po ključu Pomeranceva [175], a razvojni stadijum i pol po metodologiji Furmana i Kattsa [176]. Mikroskopski su pregledani u tamnom polju na prisustvo *B.burgdorferi* [177].

#### 5.5 Detekcija *B. burgdorferi*

Prisustvo *B. burgdorferi* u krpeljima je utvrđivano mikroskopiranjem nativnih preparata u vlažnom tamnom polju mikroskopa po metodi Kovalevskij-a [177], kod svih razvojnih formi krpelja *I. ricinus* (larva, lutka i adult). Preparat se pripremao tako što je krpelj stavljan u kap fiziološkog rastvora na predmetnom staklu trbuhom okrenutim prema gore. U predelu koksi ekstremiteta krpelj se pričvrsti lancetom, dok se drugom lancetom napravi nekoliko rezova u predelu opistostome i lagano istiskuje sadžaj srednjeg creva. Zatim se ostaci krpelja odstranjuju, a istisnuti crevni sadržaj u kapi fiziološkog rastvora prekrije pokrovnim stakalcetom i mikroskopira u vlažnom tamnom polju pod uveličanjem 400x. Ukoliko je borelija

prisutna, može se uočiti po svojim specifičnim pokretima i morfologiji. Nalaz se ne proglašava negativnim, sve dok se ne pregleda cela njegova površina.

## 5.6 **Određivanje entomološkog indeksa rizika**

Entomološki indeks rizika se određivao po metodologiji Mathera i sar. [178], tako što je on predstavljao proizvod broja krpelja- nimfi sakupljenih u jednom minutu i stope inficiranosti nimfi *B. burgdorferi* na ispitivanom lokalitetu.

## 5.7 **Određivanje ekološkog indeksa rizika**

Ekološki indeks rizika se određivao po metodologiji Schulza i sar. [179], koja pored toga što detaljnije definiše pojedine ekološke parametre, zavisno od visine ekološkog indeksa rizika na ispitivanim lokalitetima, preporučuje i koje mere prevencije treba preduzeti.

Ekološki indeks je određivan na osnovu sledećih ekoloških parametara:

1. Pogodnost staništa - sastav biljne zajednice, kao mesta za život krpelja *I. ricinus*.
2. Veličina staništa - predstavlja veličinu staništa na kome se održava populacija krpelja *I. ricinus*.
3. Pristupačnost staništu - procena pristupačnosti staništu krpelja *I. ricinus* humanoj populaciji u riziku.
4. Brojnost jedinki krpelja *I. ricinus* sakupljenih za 60 minuta ili 1 flag/čas.
5. Step en inficiranosti krpelja *B. burgdorferi*.

Zbir vrednosti svih 5 parametara predstavlja ključnu vrednost za određivanje aktuelnog rizika na ispitivanom lokalitetu.

Ovi ekološki parametri su bodovani od 1 do 5 po unapred pripremljenoj skali, gde zbir (njihovih vrednosti predstavlja ključnu vrednost za ispitivani lokalitet, koja istovremeno određuje ji potencijalni rizik za transmisiju B. burgdorferi.

#### I. Pogodnost sredine

- 5 = mešovita višegodišnja listopadna > 75% (tip 1 staništa),
- 4 = pokrivenost 25-50% žbunjem (tip 2 staništa)
- 3 = proređena zastupljenost <25% žbunjem ili šumom (tip 3 staništa)
- 2 = livade, obrasla polja,
- 1 = poljoprivredna polja, atletske staze, proplanak.

#### II. Veličina staništa .

- 5 = 80-100% lokaliteta pogodno za održavanje populacije iksodidnih krpelja
- 4 = 60 -70% lokaliteta pogodno za održavanje populacije iksodidnih krpelja
- 3 = 40 - 59% lokaliteta pogodno za održavanje populacije iksodidnih krpelja
- 2 = 20 - 39% lokaliteta pogodno za održavanje populacije iksodidnih krpelja
- 1 = 0 - 19% lokaliteta pogodno za održavanje populacije iksodidnih krpelja

#### III. Pristupačnost staništu

- 5 = stanište za održavanje krpelja je lako pristupačno i ljudi su izloženi staništu (zona feiknika, pešačenja i vežbanja, kainpovanje, mesta stanovanja, igrališta, školska dvorišta).
- 4 = pogodno stanište za održavanje krpelja i lako pristupačno
- 3 = sredina za održavanje krpelja je pogodna, ali je pristupačnost loša zbog prirodnih i veštačkih barijera (cveće, vegetacija, voda, ograda i dr.), area potpuno nerazvijena, ili je pogodno ptanište limitirano.
- 2 = pristupačnost staništa je limitirana ( vojni posed, privatni posed).
- 1 = nenia pristupačnosti ili prisustva staništu krpelja.

Zbir bodova ova 3 parametra predstavlja potencijalni rizik za infekciju B. burgdorferi : 11-15 bodova - visok rizik 6-10 bodova - umeren rizik < 6 bodova - nizak rizik

U cilju procene aktuelnog rizika na ispitivanim lokalitetima utvrđivani su i :

IV. Brojnost jedinki krpelja *I. ricinus* sakupljenih za 60 minuta ili 1 flag/čas.

<u>Broj bodova</u>	<u>Broj krpelja/fč</u>
5	> 30 jedinki <i>I.ricinus</i>
4	11-29 jedinki <i>I.ricinus</i>
3	6-10 jedinki <i>I.ricinus</i>
2	1-5 jedinki <i>I. ricinus</i>
1	0 jedinki <i>I. ricinus</i>

V. Stepen inficiranosti krpelja *B. burgdorferi*. I ova 2 parametra su bodovana po istom principu:

<u>Broj bodova</u>	<u>Stepen inficiranosti krpelja</u>
5	> 40% inficiranih krpelja
4	30-39% inficiranih krpelja
3	20-29% inficiranih krpelja
2	10-19% inficiranih krpelja
1	< 9% inficiranih krpelja

Zbir vrednosti svih 5 parametara predstavlja ključnu vrednost za određivanje aktuelnog rizika na ispitivanom lokalitetu :

- a. 21-25 bodova - siguran rizik
- b. 16-20 bodova - mogući rizik
- c. 11-15 bodova - ograničen rizik
- d. 6-10 bodova - nema aktuelnog rizika
- e. < 6 bodova - nema rizika / sada ni u budućnosti/



## 5.8 Statistička obrada podataka

Svi prikupljeni podaci su unošeni u personalni računar, gde su formirane datoteke u programu Microsoft Office Access 2007. Tekstualna i grafička obrada rađena je pomoću odgovarajućih programa (Microsoft Office Excel 2007 i Microsoft Office Word 2007). Statistička obrada podataka rađena je pomoću programa IBM SPSS Statistics ver. 20.0 for Windows i Epi info 6. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. U statističkoj analizi prikupljenih podataka korišćene su metode deskriptivne statistike, analitičke statistike (izračunavanje relativnog rizika,  $\chi^2$  test i Fišerov test) i metode korelacione analize (Spearman-ov i Pearson-ov koeficijent proste linearne korelacije). Statistički značajna razlika je prihvaćena za vrednost  $p < 0,05$ .

## 6 REZULTATI

### 6.1 Karakteristike ispitanika sa ubodom krpelja

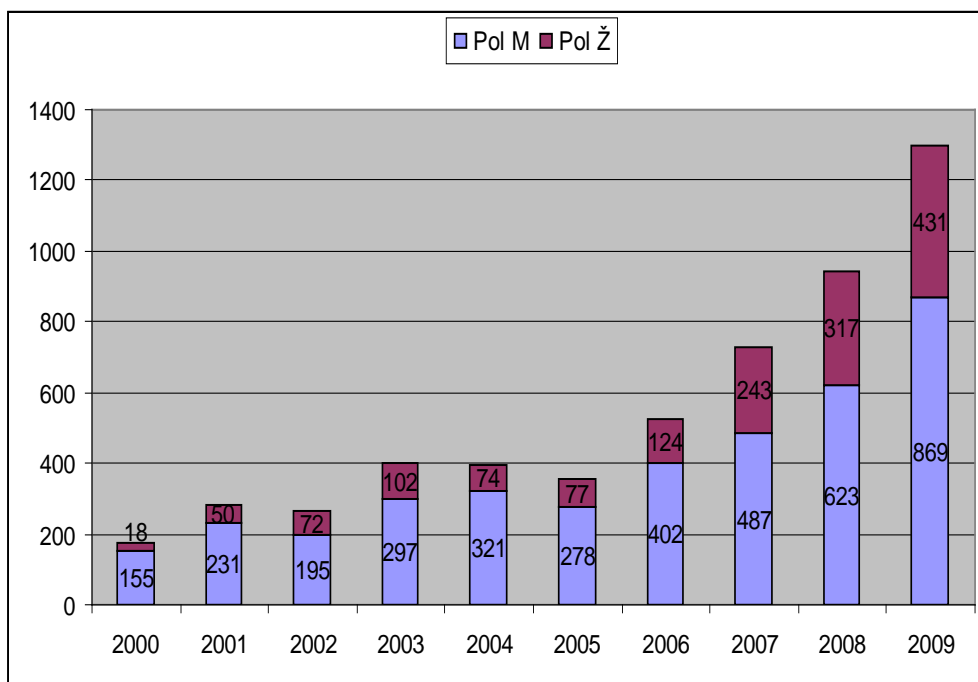
U periodu od 2000-2009. godine javilo se ukupno 5366 osoba sa ubodom krpelja ( u ovaj broj nisu uključene osobe koje su se javile zbog sumnje na ubod krpelja, a da pri pregledu nisu nađeni ni krpelj, niti ostaci krpelja). Kod 435 osoba su nađeni samo ostaci krpelja (delovi usnog aparata). Kod tih ispitanika nije bilo moguće odrediti vreme koje je krpelj proveo u koži, razvojni stadijum krpelja. Najveći broj ispitanika je imao samo jedan ubod krpelja (94,78%), dok su ostali imali dva i više uboda (tabela 1).

*Tabela 1. Broj uboda krpelja*

broj uboda krpelja	Osobe sa ubodom n(%)
1	5086 (94,78%)
2	209 (3,89%)
3	38 (0,71%)
4	17 (3,17%)
5 i više	16(2,98%)
Ukupno	5366 (100%)

U periodu od 2000- 2009. godine broj osoba sa ubodom krpelja koji su se javljali u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA je, uz prisutne varijacije, pokazivao trend rasta. To je posebno izraženo od 2006. do 2009. godine. Uz nešto veće varijacije, postoji i trend rasta procentualne zastupljenosti ženskog pola među

osobama sa ubodom krpelja, koja je minimalna 2000. godine i iznosi 10,40%, a dostiže svoj maksimum 2008. godine sa 33,72% (grafikon 1).



*Grafikon 1. Osobe sa ubodom krpelja u odnosu na pol u periodu od 2000-2009.godine*

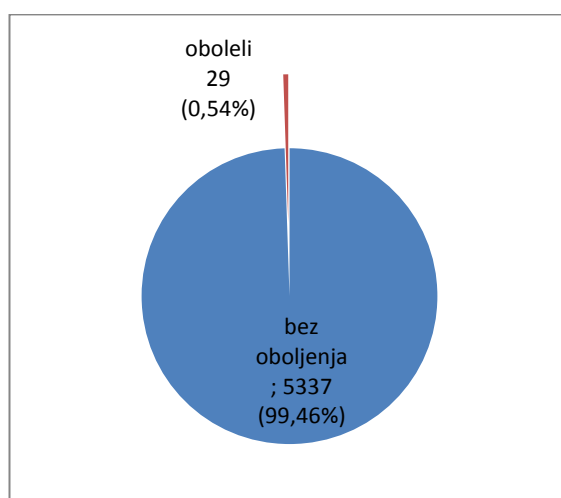
Prosečan uzrast ispitanika je bio  $39,23 \pm 17,95$ . Bili su zastupljeni ispitanici svih uzrastnih grupa.

U ukupnom broju ispitanika, ženski pol je zastupljen sa 28,10%. Među pripadnicima vojne profesije ženski pol je bio zastupljen sa svega 3,42%, ali je zato u grupi civilnih profesija ženski pol bio zastupljeniji od muškog sa 51,38% (tabela 2).

Tabela 2. Kategorija i pol ispitanika

Kategorija osiguranika	Pol		ukupno
	Muški	Ženski	
Profesionalna vojna lica	450	2	452
Vojnici po ugovoru	97	0	97
Vojnici na redovnom služenju	1045	0	1045
Kadeti	10	0	10
Vojni penzioneri	861	83	944
Učenici vojnih škola	52	4	56
Članovi porodice vojnih lica	433	660	1093
Civilna lica	778	651	1429
Deca	132	108	240
Ukupno	3858	1508	5366

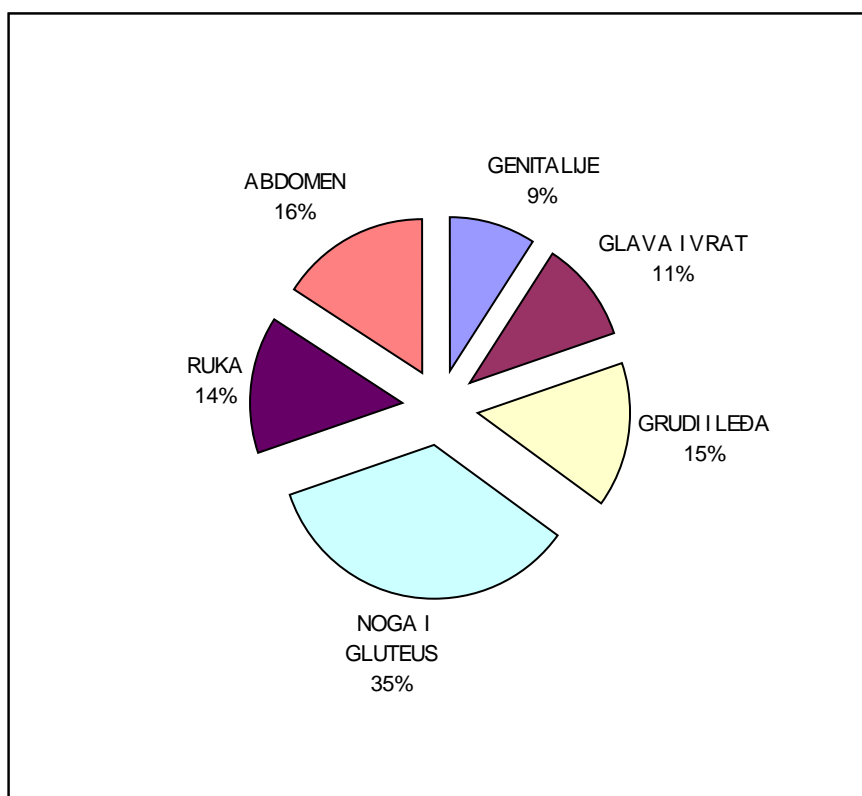
Kliničke manifestacije lajmske bolesti ispoljene u vidu EM zabeležene su kod 29/5366 (0,5% ) osoba sa ubodom krpelja.



Grafikon 2- Oboleli od LB u odnosu na ispitanike sa ubodom krpelja

### 6.1.1 Lokalizacija uboda na telu

Najčešće je do uboda krpelja dolazilo na donjim ekstremitetima (35% svih uboda se nalazilo na potkolenicama, natkolenicama i glutealnoj regiji), a zatim u predelu trupa (31%; abdomen, grudi i leđa) i na gornjim ekstremitetima (ubod je bio lokalizovan na rukama i aksilarnoj regiji u 14%) (grafikon 5).



*Grafikon 3. Lokalizacija uboda krpelja na telu ispitanika*

Ubodi u predelu nogu su bili najzastupljeniji u svim grupama ispitanika izuzev kod dece (Tabela 3). Kod dece su preovladavali ubodi u predelu glave i vrata. Kod vojnika su pored u predelu nogu bili u velikoj meri zastupljeni i ubodi u predelu ruku.

*Tabela 3- Lokalizacija uboda na telu ispitanika u odnosu na kategoriju osiguranika*

Kategorija osiguranika	GENITALIJE	GLAVA I VRAT	GRUDI I LEĐA	NOGE I GLUTEUS	RUKA	ABDOMEN	Ukupno
Pofesionalna vojna lica	53	12	53	212	46	76	452
Vojnici po ugovoru	9	5	11	40	16	16	97
Vojnici na redovnom služenju	103	63	110	335	239	195	1045
Kadeti	1	0	1	2	5	1	10
Vojni penzioneri	107	35	136	349	148	169	944
Učenici vojnih škola	4	10	7	20	8	7	56
Članovi porodice vojnih lica	78	165	182	377	148	143	1093
Civilna lica	123	207	280	465	140	214	1429
Deca	16	73	38	66	24	23	240
Ukupno	494	570	818	1866	774	844	5366

Ispoljavanje EM se najčešće javljalo posle uboda krpelja u predelu nogu i glutealne regije (1,02%), zatim, posle uboda u predelu ruke i aksilarne regije (0,52%), dok među ispitanicima sa ubodom krpelja u predelu stomaka bilo najmanje obolelih (tabela 4). Češće je dolazilo do obolevanja nakon uboda krpelja u predelu ekstremiteta (23/2640; KI 0,87%), nego nakon uboda krpelja u predelu drugih regija tela (6/2726; KI 0,22%). Ova razlika je statistički značajna (RR= 3,96 (1,61-9,71); Chi Sq 10,58; p=0,001).

Tabela 4. Ispoljavanje EM u odnosu na lokalizaciju uboda na telu

Lokalizacija uboda na telu	genitalna i preponska regija	glava i vrat	grudni koš i leđa	noga i glutealna regija	ruka i aksilarna regija	stomak i slabinska regija	Ukupno
broj	2/494	1/570	2/818	19/1866	4/774	1/844	29/5366
obolelih/broj ispitanika (%)	(0,40)	(0,18)	(0,24)	(1,02)	(0,52)	(0,12)	(0,54)

### 6.1.2 Karakteristike krpelja odstranjenih sa pacijenata

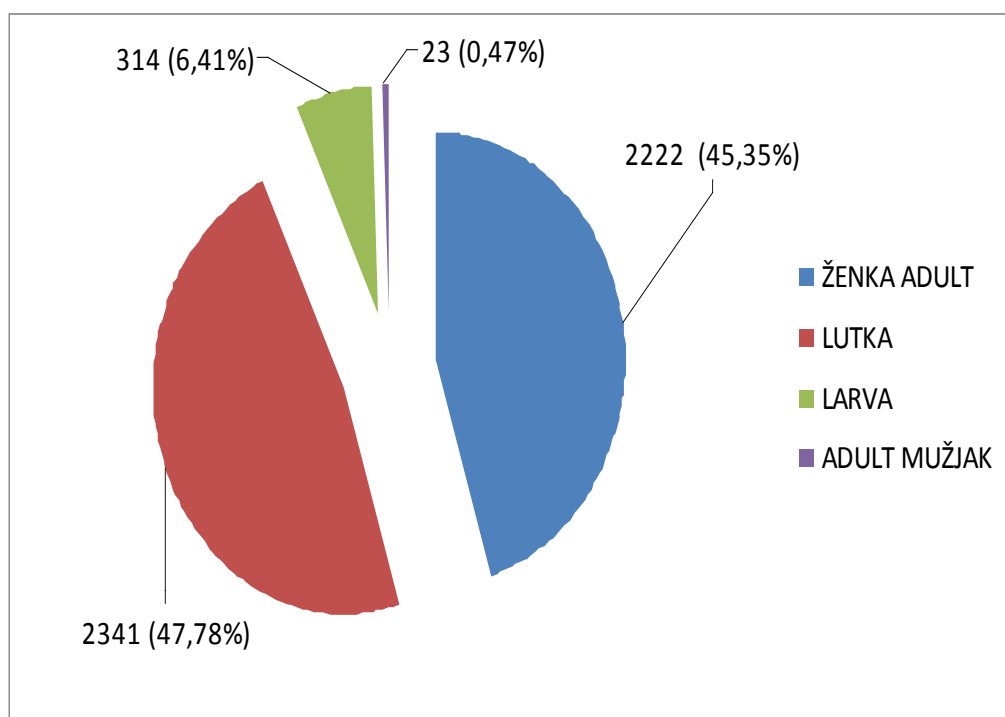
Ukupno je pregledano 5207 krpelja odstranjenih iz kože ubodenih osoba. Najveći broj krpelja (99%) je pripadalo vrsti *I. ricinus* (tabela 5). Preostali krpelji (1%) pripadali su drugim vrstama, a među njima je najzastupljeniji bio rod *Dermacentor* (0,7%).

Tabela 5. Vrste krpelja odstranjenih sa ispitanika

vrsta krpelja	broj krpelja koji su uklonjeni sa ispitanika (%)
<i>Ixodes ricinus</i>	5153 (99)
<i>Dermacentor</i>	39 (0,7)
<i>Rhipicephalus</i>	9 (0,2)
<i>Hyalomma</i>	3 (0,1)
ostali	3(0,1)
ukupno	5207 (100)

Krpelji vrste *I. ricinus* su determinisani u odnosu na razvojni stadijum i pol. Krpelji nižih razvojnih stadijuma (larve i lutke) se ne razlikuju u odnosu na pol, dok

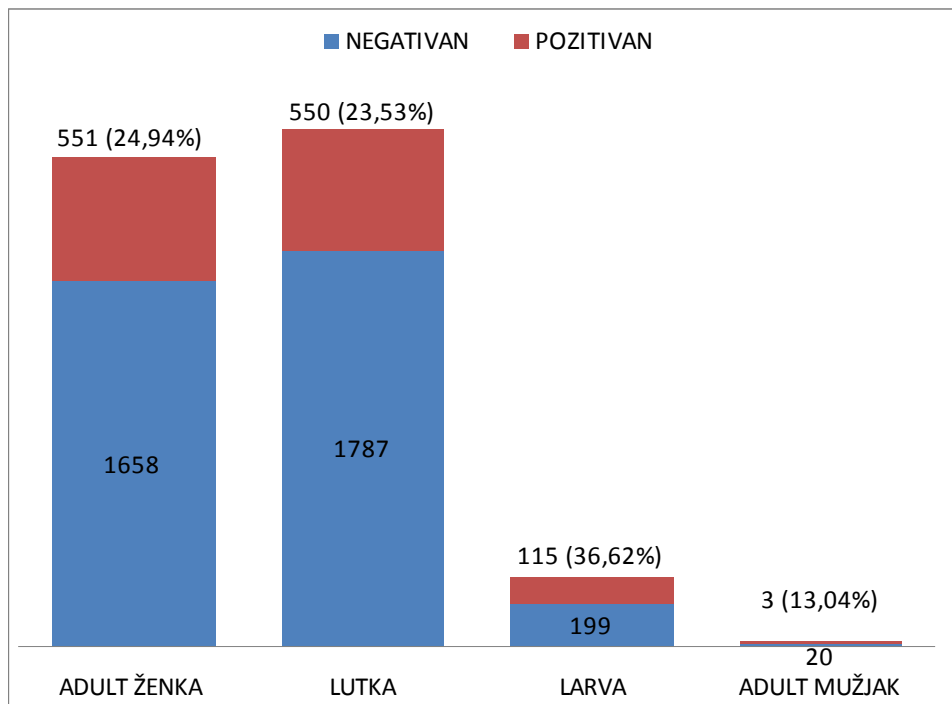
adulti mogu da budu muškog ili ženskog pola. Među krpeljima koji su odstranjeni iz kože ispitanika najviše je bilo lutaka 2341(47,78%), zatim adulta-ženki 2222(45,35%), dok je larvi bilo daleko manje 314 (6,41%), a mužjaka izuzetno retko 23 (0,47%) što se vidi na grafikonu 4.



Grafikon 4. Zastupljenost razvojnih stadijuma *I. ricinus* među odstranjenim krpeljima

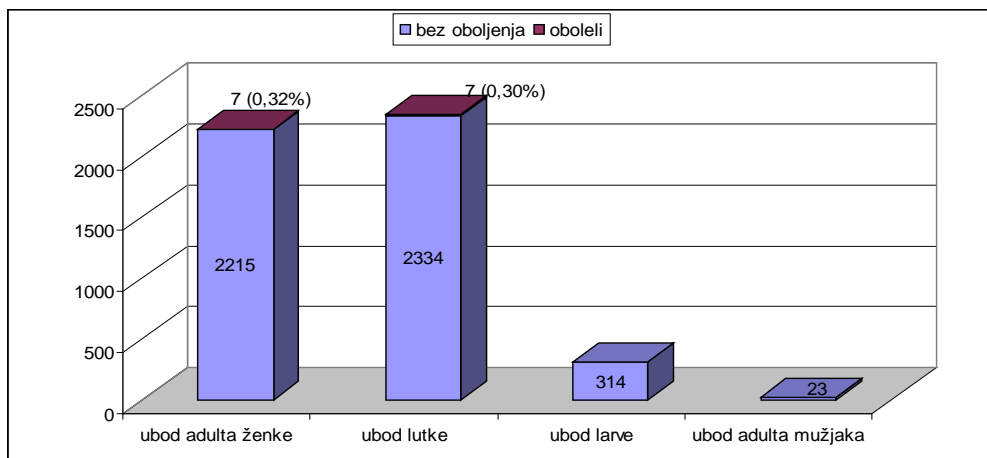
Analizirana je inficiranost *I. ricinus* u odnosu na razvojne stadijume što se može videti na grafikonu 5.





*Grafikon 5. Inficiranost razvojnih stadijuma krpelja I. ricinus*

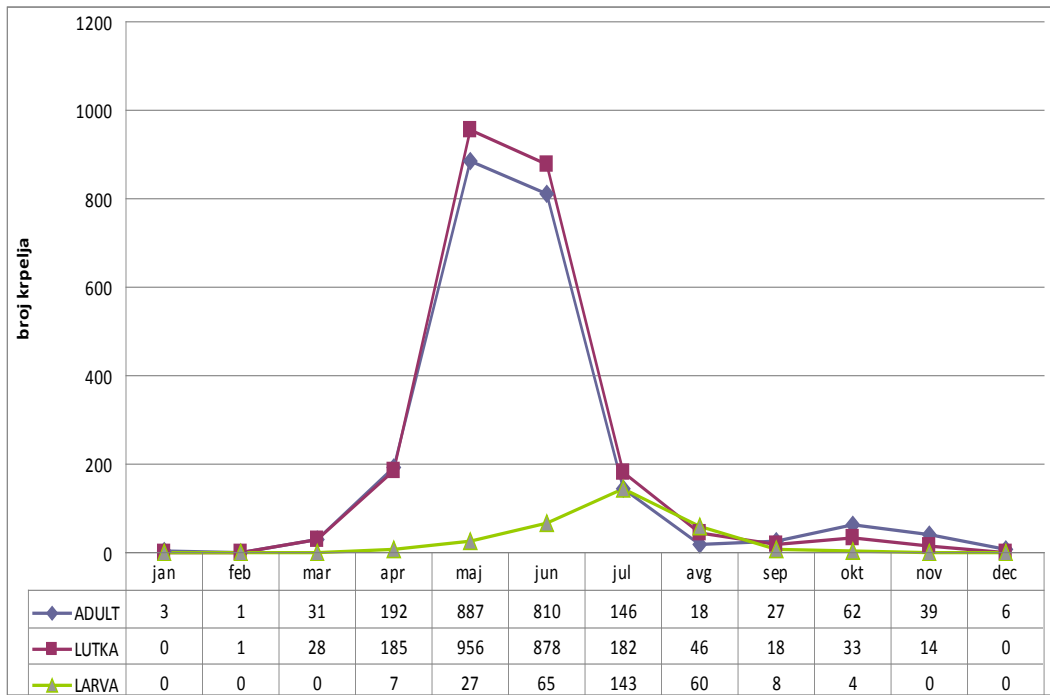
Ispitivana je razlika u riziku obolevanja u odnosu na razvojni stadijum krpelja. Među ispitanicima sa ubodom adulta - ženke obolelo je sedam (0,32%) osoba kao i među ispitanicima sa ubodom lutke ( 0,30%) (grafikon 6). Obolevanje u grupi ispitanika sa ubodom adulta ženke nije bilo značajno veće u odnosu na obolevanje u grupi ispitanika sa ubodom lutke.



Grafikon 6. Ispoljavanje EM u odnosu na razvojni stadijum krpelja *I. ricinus*

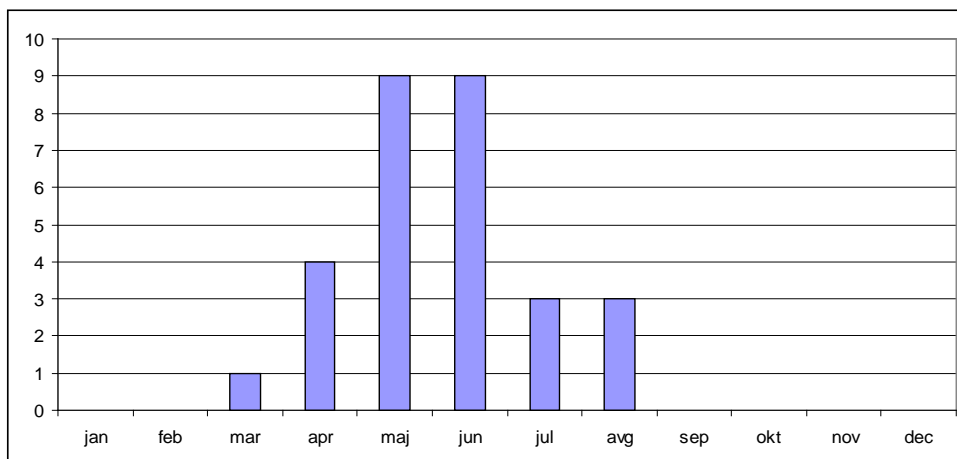
### 6.1.3 Sezona uboda krpelja

Na osnovu dinamike javljanja osoba sa ubodom krpelja tokom godine, očigledno je da aktivnost krpelja ima sezonski karakter. Tokom decembra i januara je retko dolazilo do uboda krpelja i to isključivo od strane adulta- ženki krpelja. Aktivnost adulta i lutki je gotovo identična, počinje u martu, dostiže vrhunac u maju, blago opada u junu, i jako opada u julu i avgustu, da bi u oktobru dostigla drugi pik, koji je daleko manji od prvog. Aktivnost larvi se znatno razlikuje od aktivnosti drugih razvojnih stadijuma krpelja. Prve larve se mogu videti tek u aprilu, da bi njihova aktivnost počela da raste u maju i dostigla vrhunac u julu, a zatim brzo opala tokom avgusta (grafikon 7).



Grafikon 7. Sezonska aktivnost razvojnih stadijuma krpelja *I. ricinus*. Pacijenti sa ubodom krpelja po mesecima u odnosu na razvojni stadijum krpelja

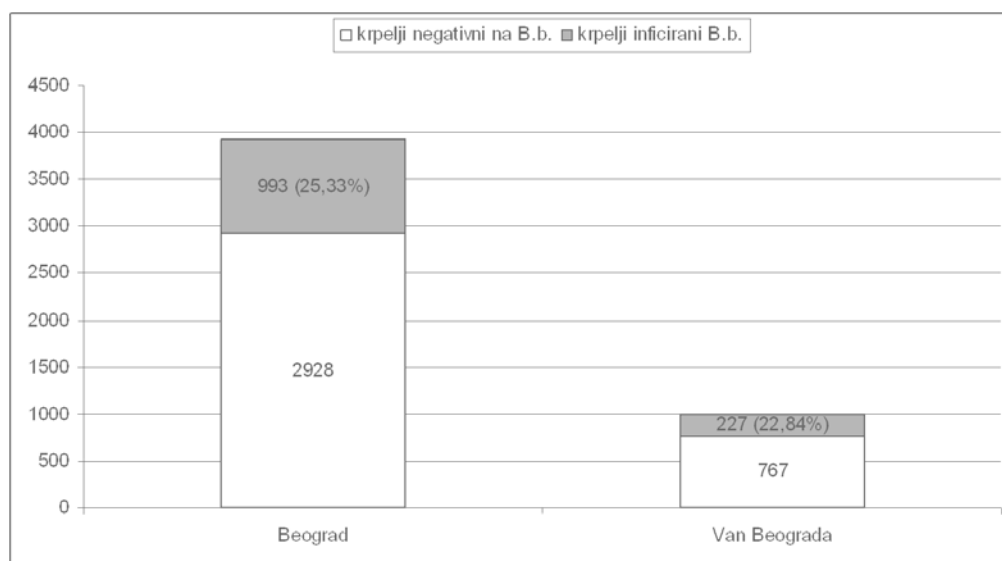
Dinamika javljanja oboljenja tokom godine prati dinamiku aktivnosti krpelja. Najveći broj oboljenja je zabeležen u maju i junu, u vreme maksimalne aktivnosti adulta i lutki (grafikon 8).



Grafikon 8. Pojava oboljenja kod osoba sa ubodom krpelja u odnosu na mesec ispoljavanja simptoma

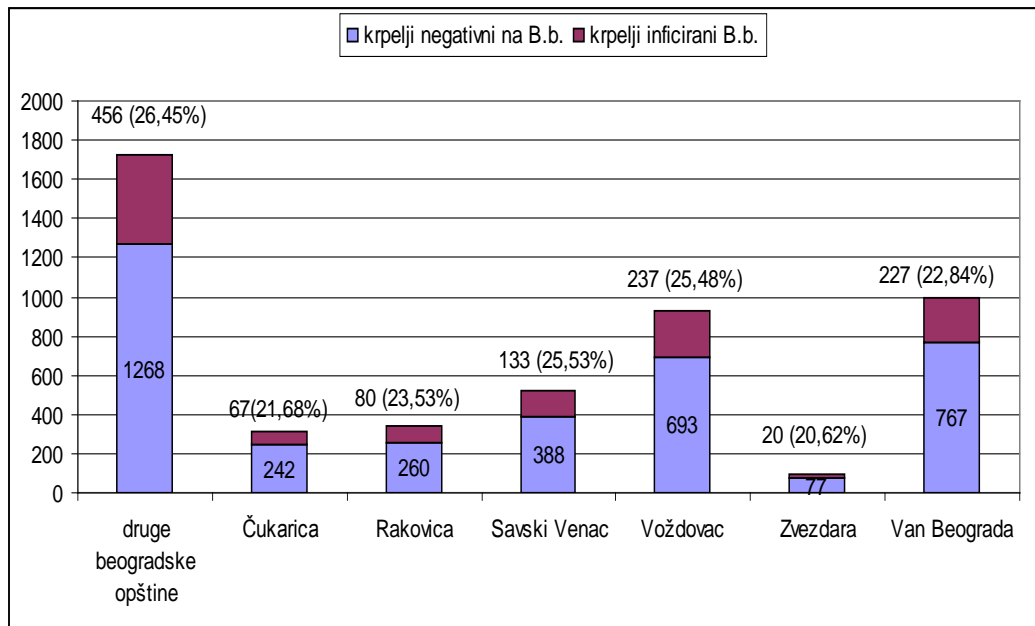
#### 6.1.4 Lokalizeti na kojima je došlo do uboda krpelja

Nativnom pretragom krpelja odstranjenih sa ispitanika utvrđena je zaraženost krpelja u odnosu na lokalitete na kojima je došlo do uboda krpelja. Na grafikonu 9 se uočava veća inficiranost krpelja na teritoriji Beograda (25,33%) u odnosu na inficiranost krpelja van Beograda (22,84%). Međutim, nije nađena značajna razlika u inficiranosti krpelja u Beogradu i van Beograda ( $p=0,105$ ).



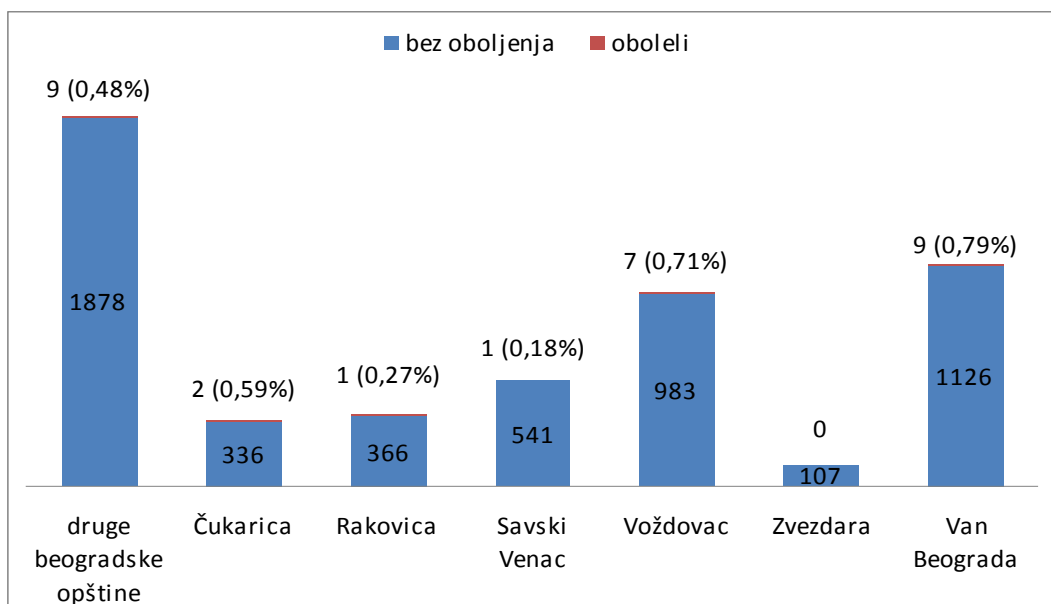
Grafikon 9. Inficiranost krpelja odstranjenih sa pacijenata sa području i van područja Beograda

Na grafikonu 10 je prikazana inficiranost krpelja odstranjenih iz kože ubodenih osoba na lokalitetima pojedinih beogradskih opština. Najveća inficiranost krpelja je u ostalim beogradskim opštinama (26,45%), a najniža u opštini Zvezdara (20,62%), uz napomenu da je najmanje pregledano krpelja baš iz te opštine. Nema statistički značajne razlike u stepenu inficiranosti krpelja između ispitivanih lokaliteta ( $p=0,256$ ).



Grafikon 10. Inficiranost odstranjenih krpelja sa pojedinih lokaliteta

Kao što se vidi na grafikonu 11, najveći procenat obolelih u odnosu na broj ubodjenih je zabeležen kod osoba kod kojih je ubod krpelja nastao van Beograda (0,79%), sledi beogradska opština, Voždovac (0,71%), Čukarica (0,59%) i druge beogradske opštine (0,48%). Nema statistički značajne razlike u obolevanju na ispitivanim lokalitetima ( $p=0,627$ , Hi kvadrat).



Grafikon 11. Pojava EM kod ispitanika sa ubodom krpelja u odnosu na lokalitet

### 6.1.5 Vreme koje je krpelj proveo na koži

Na tabeli 6 prikazani su rezultati povezanosti vremena koje je krpelj proveo u koži i obolevanja od LB. Veoma je zanimljiv podatak da je kod 52,09% ispitanika krpelj boravio u koži manje od 24 časa i da je samo jedan oboleo. Na ovoj tabeli se takođe uočava da je kod ispitanika, sa produženjem vremena boravka krpelja u koži, dolazilo do proporcionalnog porasta kumulativne incidencije LB. U grupi ispitanika gde je krpelj bio u koži od 24 do 48 časa, obolelo je 3 od 1330 osoba (KI 0,23%). U grupi od 48-72 časa obolelo je 4 od 390 (1,03%), a u grupi “ preko 72 časa”, 4 od 297 ( 1,35%). Posebno je interesantan podatak da je daleko najviše ispitanika, 17 od ukupno 29, sa EM bilo u grupi u kojoj je dužina boravka krpelja u koži bila nepoznata i da je najveća kumulativna incidencija od 3,07% zabeležena u ovoj grupi ispitanika.

Tabela 6- Ispitanici sa ubodom krpelja u odnosu na vreme koje je krpelj proveo u koži

Vreme koje je krpelj proveo u koži	oboleli n(%)	osobe sa ubodom krpelja n(%)	Kumulativna Incidencija
Nepoznato	17 (58,62)	554 (10,32)	3,07%
Do 24 časa	1(3,45)	2795 (52,09)	0,04%
od 24-48 časa	3 (10,34)	1330 (24,79)	0,23%
48-72 časa	4 (13,79)	390 (7,27)	1,03%
više od 72 časa	4 (13,79)	297 (5,53)	1,35%
ukupno	29 (100)	5366 (100)	0,54%

U ovoj studiji je izvršena i procena vremena koje je krpelj proveo u koži kao faktora rizika za nastanak EM, što je prikazano u tabeli 7.

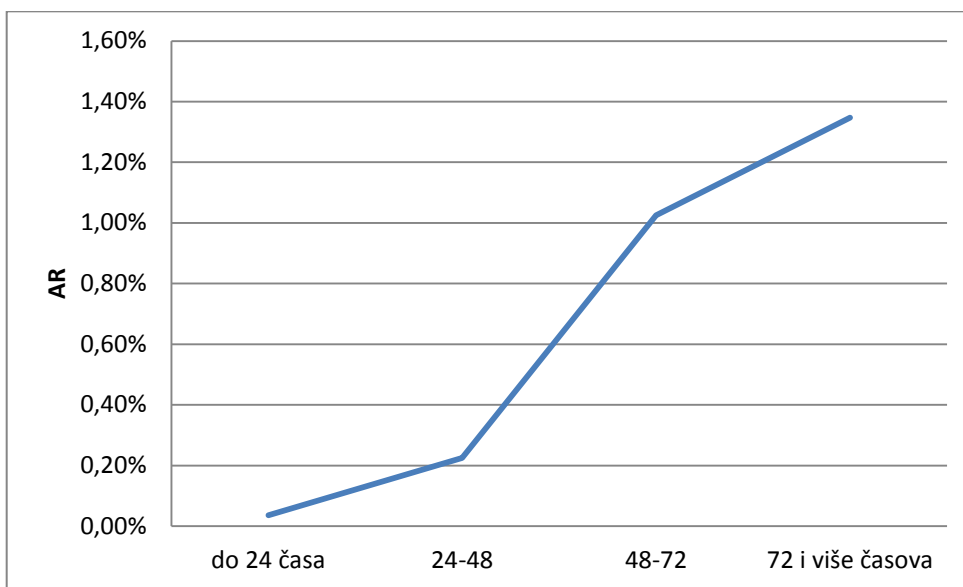
Dobijeni rezultati su pokazali da je kod ispitanika boravak krpelja u koži od 24 do 48 časa povećao rizik za nastanak EM (0,04% prema 0,23%; RR, 6,3; CI 95%, 0,66-60,55; p=0,102), ali ovaj porast nije bio statistički značajan. Rizik za razvoj EM je bio značajno veći kod ispitanika kod kojih je krpelj boravio u koži od 48-72 časa (RR, 28,67; CI 95%, 3,21-255,83; p=0,001). I kod ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži duže od 72 časa, rizik za razvoj LB je bio statistički značajno veći (RR, 37,64; CI 95%, 4,22-335,7; p=0,0004). Kada se razmatra uticaj vremena koje je krpelj proveo u koži ispitanika na rizik za nastanak EM posebno je interesantan podatak o velikom riziku za nastanak EM kada je to vreme nepoznato. U ovoj grupi ispitanika taj rizik je, u odnosu na ispitanike kod kojih je vreme boravka krpelja u koži bilo poznato, bio visoko statistički značajno veći.(prema ; RR, ; CI 95%, ; p < 0,0001).

*Tabela 7. Ispoljavanje EM u odnosu na vreme koje je krpelj proveo u koži*

<b>vreme koje je krpelj proveo u koži</b>	<b>oboleli/ osobe sa ubodom krpelja</b>	<b>AR(%)</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>do 24 časa</b>	1/2795	0,04%	Ref		
<b>24-48</b>	3/1330	0,23%	6,3	0,66-60,55	0,102 *
<b>48-72</b>	4/390	1,03%	28,67	3,21-255,83	0,001 *
<b>72 i više časova</b>	4/297	1,35%	37,64	4,22-335,7	0,0004 *

\*- Fišerov egzaktini test

Zapaža se da sa porastom prosečnog vremena koje krpelj provede u koži raste i apsolutni rizik za pojavu EM. Između vremena koje krpelj provede u koži i apsolutnog rizika za pojavu lajmske bolesti postoji jaka pozitivna korelacija ( $p < 0,001$ ;  $r_s = 1$ ; Spearmanov koeficijent korelacije rangova) (grafikon 12).

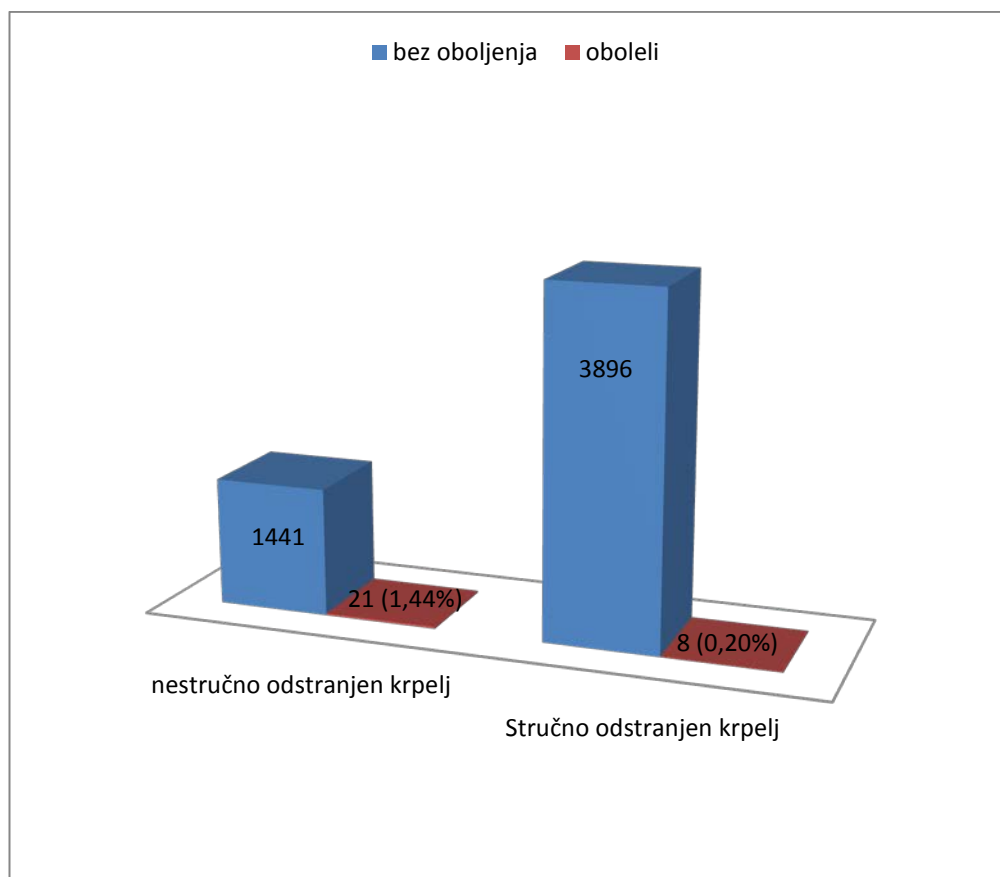


*Grafikon 12. Apsolutni rizik za pojavu EM u odnosu na vreme koje je krpelj proveo u koži*



### 6.1.6 Način odstranjivanja krpelja

U grupi ispitanika koji su samostalno odstranili krpelja, ili im je krpelja odstranilo drugo nestručno lice, obolelo je 21 od 1462 osoba (1,44 %), dok su u grupi ispitanika, sa kojih je krpelja odstranilo stručno lice, obolele 8 od 3904 osoba (0,20%) (grafikon 13). Značajno veće obolevanje je bilo u prvoj grupi, sa relativnim rizikom 7,01. Postoji statistički značajna razlika u obolevanju između ovih grupa (RR=7,01 (3,11-15,79);  $\chi^2 = 30,01$ ;  $p < 0,0001$ ) (tabela 8)



Grafikon 13. Pojava oboljenja u odnosu na način odstranjivanja krpelja

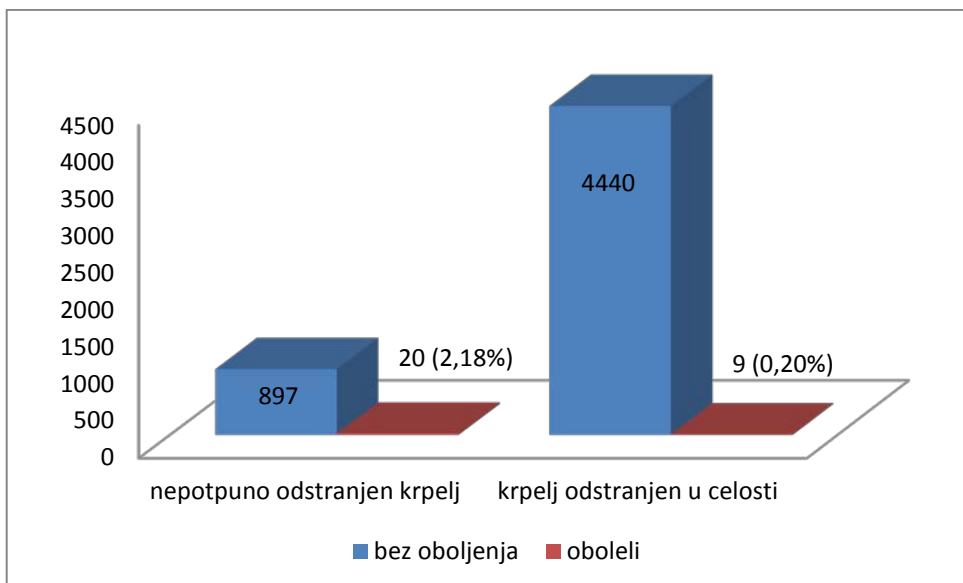
Tabela 8. Nestručno i nepotpuno odstranjivanje krpelja kao faktori rizika za nastanak EM

faktor rizika	broj obolelih/ broj izloženih	apsolutni rizik	relativni rizik (95% CI)	P vrednost
<b>Nestručno odstranjivanje krpelja</b>	21/1462	1,44%	7,01 (3,11-15,79)	p<0,0001 ¥
<b>Nepotpuno odstranjen krpelj</b>	20/897	2,18%	10,78 (4,93-23,60)	p<0,0001 §

¥- Hi kvadrat test

§- Fišerov egzaktni test

U grupi ispitanika kod kojih krpelj nije odstranjen u celosti, obolelo je 20 od 917 osoba (2,18%), dok su u grupi ispitanika, sa kojih je krpelj odstranjen u celosti, obolele 9 od 4449 osoba (0,20%) (grafikon 14). Značajno veće obolevanje je bilo u prvoj grupi, sa relativnim rizikom 10,78. Postoji statistički značajna razlika u obolevanju između ovih grupa (RR=10,78 (4,93-23,60); p<0,000; Fišerov test egzaktne verovatnoće)( tabela 8).



Grafikon 14. Ispoljavanje oboljenja u odnosu na uspešnost odstranjivanja

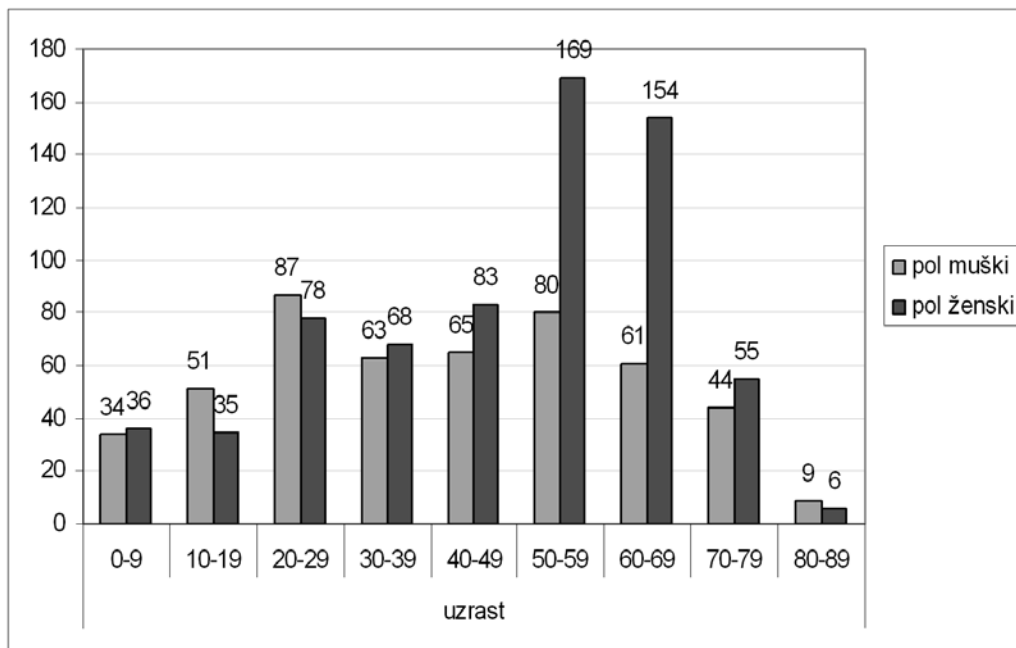
## 6.2 Oboleli od lajmske bolesti sa teritorije Beograda

### 6.2.1 Uzrast i pol obolelih

U ispitivanom periodu od 2000. do 2009. godine registrovano je 1178 obolelih od lajmske bolesti prosečne starosti  $44,76 \pm 20,448$ , s tim da su bili zastupljeni svi uzrasti od 1 do 89 godina života.

Najveći broj obolelih je zabeležen u starosnoj grupi 50-59 godina (21,14%) i grupi od 60-69 (18,25%), dok je najmanji broj obolelih bio među starijim od 70 i mlađim od 20 godina.

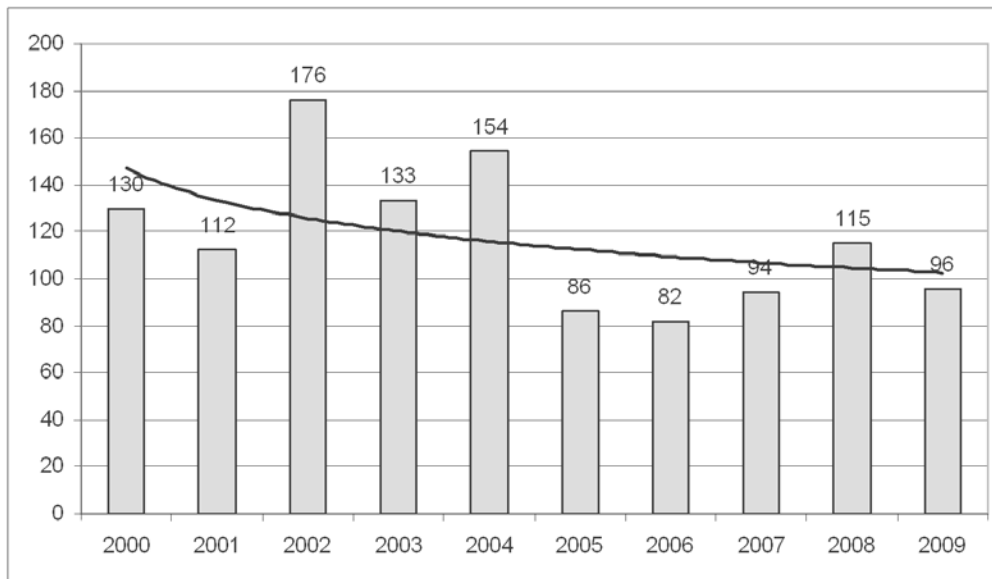
U ukupnom broju obolelih ženski pol je bio zastupljeniji od muškog 684:494 (1,38:1) tj. sa 58% prema 42%. Zastupljenost ženskog pola je dominirala u starosnim grupama od 60-69 (Ž:M=154:61=2,52:1), gde je broj obolelih osoba ženskog pola bio 2,52 puta veći od obolelih muškog pola i u grupi od 50-59 godina (Ž:M=169:80=2,11:1), gde su osobe ženskog pola bile 2,11 puta zastupljenije.



*Grafikon 15- starosna i polna distribucija obolelih od LB na teritoriji Beograda u periodu od 2000-2009. godine*

### **6.2.2 Obolevanje po godinama praćenja**

Na grafikonu 16 je prikazan broj obolelih po godinama tokom desetogodišnjeg perioda praćenja od 2000 do 2009 godine. Uočava se opadanje broja obolelih u drugoj polovini ovog perioda. Najveći broj obolelih, 176, je zabeležen 2002. godine, a najmanji, 82, 2006. godine.



*Grafikon 16- broj obolelih od LB po godinama*

### **6.2.3 Oboljevanje u odnosu na opštinu stanovanja i lokalitet**

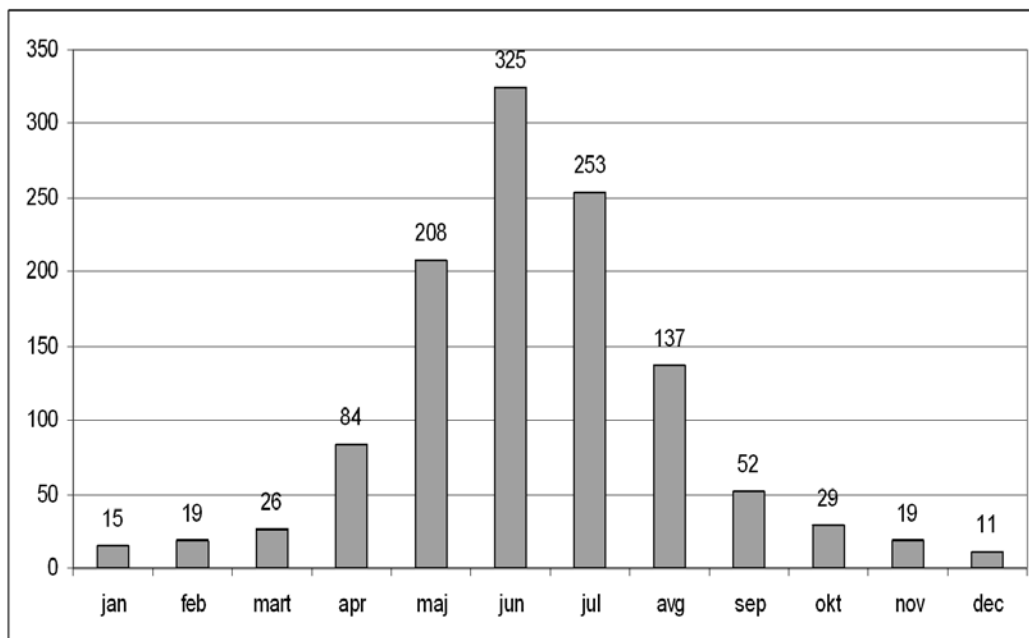
Na tabeli 8 su prikazani oboleli od LB u odnosu na opštinu stanovanja i lokalitet na kome je došlo do uboda krpelja. Kod najvećeg broja obolelih je do uboda krpelja došlo u opštini stanovanja -U opštini Čukarica 55/116 (47%), Rakovica 48/83 (58%), Savski Venac 27/49 (55%), Voždovac 66/126 (52%) i Zvezdara 59/123 (48%). Veliki broj obolelih, 449/1178 (38%), nije mogao da navede lokalitet na kome je došlo do uboda krpelja. Među obolelima koji su naveli lokalitet na kome je došlo do uboda krpelja, najveći broj je stanovao u navedenim opštinama- Čukarica 55/70 (79%), Rakovica 48/56 (86%), Savski Venac 27/37 (73%), Voždovac 66/94 (70%) i Zvezdara 59/70 (84%). U odnosu na opštinu stanovanja najveći broj obolelih je iz opština Novi Beograd, 149; Voždovac, 126; Zvezdara, 123.

*Tabela 8- Oboleli od LB na teritoriji Beograda u periodu od 2000-2009. godine u odnosu na lokalitet na kome je došlo do uboda krpelja i opštinu stanovanja*

Opština stanovanja	Lokalitet na kome je došlo do uboda krpelja- opština								Ukupno
	Cukarica	Rakovica	Savski Venac	Van Beograda	Vozdovac	Zvezdara	druge beogradske opštine	nepoznat	
Barajevo	0	0	0	0	1	0	16	14	<b>31</b>
Čukarica	<u>55</u>	2	0	0	3	0	11	45	<b>116</b>
Grocka	0	0	0	0	0	0	23	15	<b>38</b>
Lazarevac	0	0	0	0	0	0	15	10	<b>25</b>
Mladenovac	0	0	0	0	0	0	43	22	<b>65</b>
Novi Beograd	5	1	2	1	8	0	80	52	<b>149</b>
Obrenovac	1	0	0	0	0	1	39	18	<b>59</b>
Palilula	2	0	1	0	5	6	55	45	<b>114</b>
Rakovica	3	<u>48</u>	1	0	0	0	2	29	<b>83</b>
Savski Venac	1	2	<u>27</u>	0	0	0	3	16	<b>49</b>
Sopot	0	0	0	0	1	0	15	11	<b>27</b>
Stari Grad	1	1	1	0	5	2	29	20	<b>59</b>
Voždovac	1	0	1	0	<u>66</u>	0	4	54	<b>126</b>
Vračar	0	1	4	0	1	1	14	21	<b>42</b>
Zemun	0	0	0	1	0	1	38	32	<b>72</b>
Zvezdara	1	1	0	1	4	<u>59</u>	12	45	<b>123</b>
<b>Ukupno</b>	<b>70</b>	<b>56</b>	<b>37</b>	<b>3</b>	<b>94</b>	<b>70</b>	<b>399</b>	<b>449</b>	<b>1178</b>

#### 6.2.4 Sezona obolevanja od LB

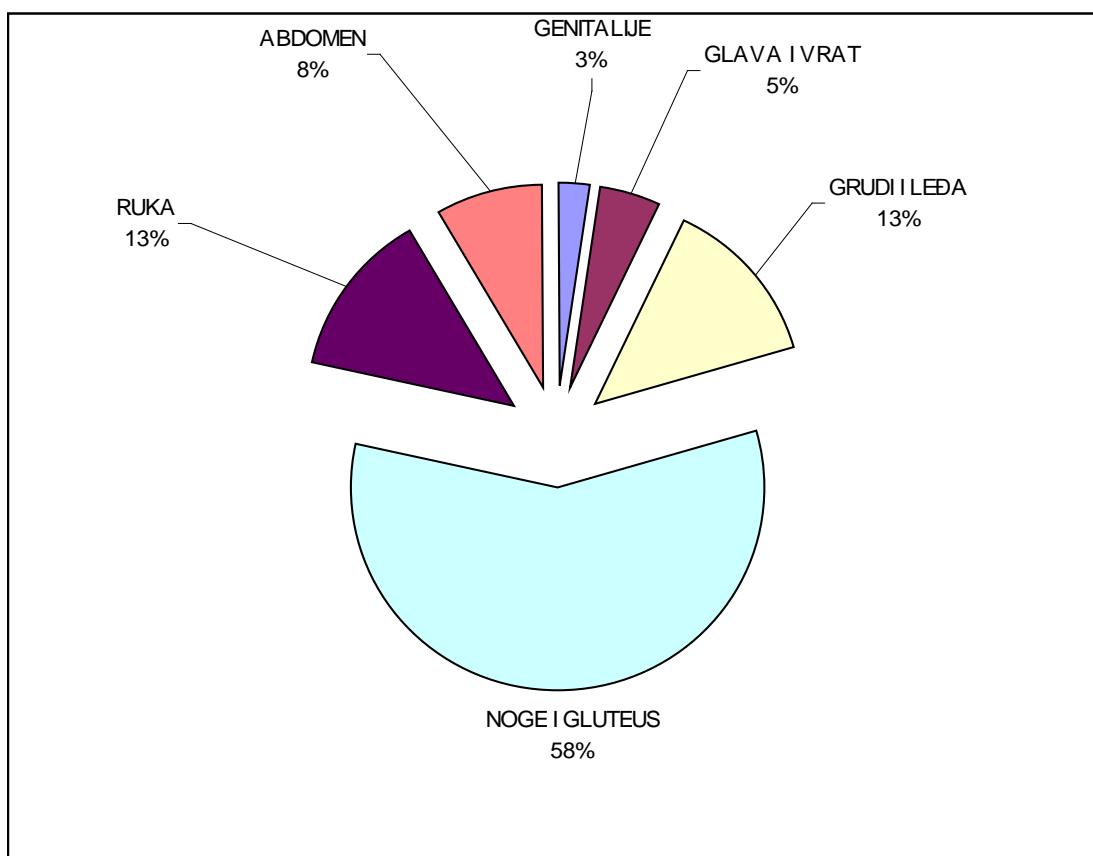
Obolevanje od lajmske bolesti se javlja tokom cele godine od januara do decembra. Broj obolelih raste od januara do juna, kada dostiže svoj maksimum, i zatim opada do decembra (grafikon 17). Najveći broj obolelih se javlja od maja do juna, kada se tokom tromesečnog perioda beleži 786(67%) od ukupnog broja obolelih (1178), tokom posmatranog perioda. Najveći broj obolelih je zabeležen u junu (325) i julu (253), a najmanji broj u decembru (11) i januaru (15).



Grafikon 17- Ispoljavanje simptoma LB po mesecima

### 6.2.5 Lokalizacija uboda krpelja kod obolelih od LB

Kod obolelih od LB se u najvećem procentu beležio ubod krpelja u predelu nogu i gluteusa, 58% (Grafikon 18). Druge lokalizacije uboda su registrovane u znatno manjem procentu.

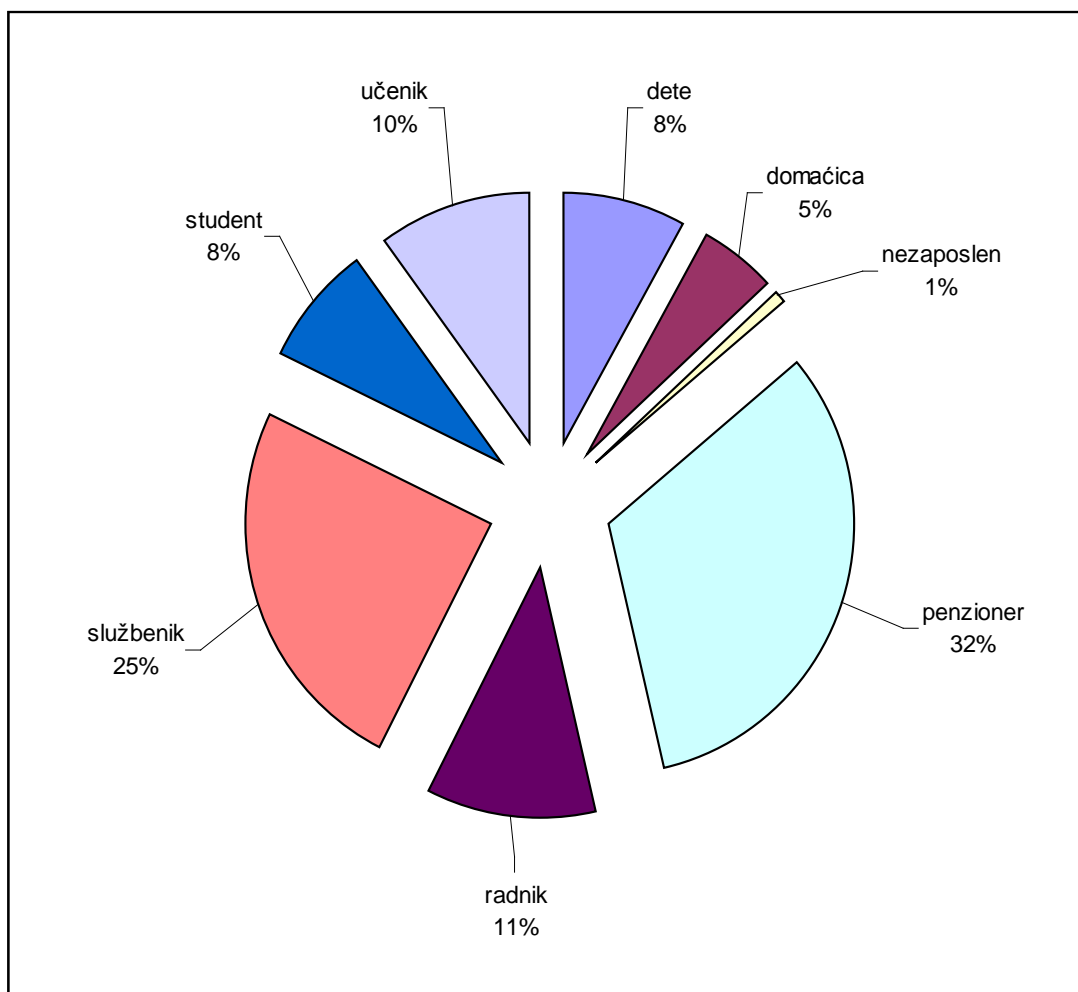


Grafikon 18- Lokalizacija uboda krpelja na telu kod obolelih od LB (n=581)



### 6.2.6 Zanimanje obolelih

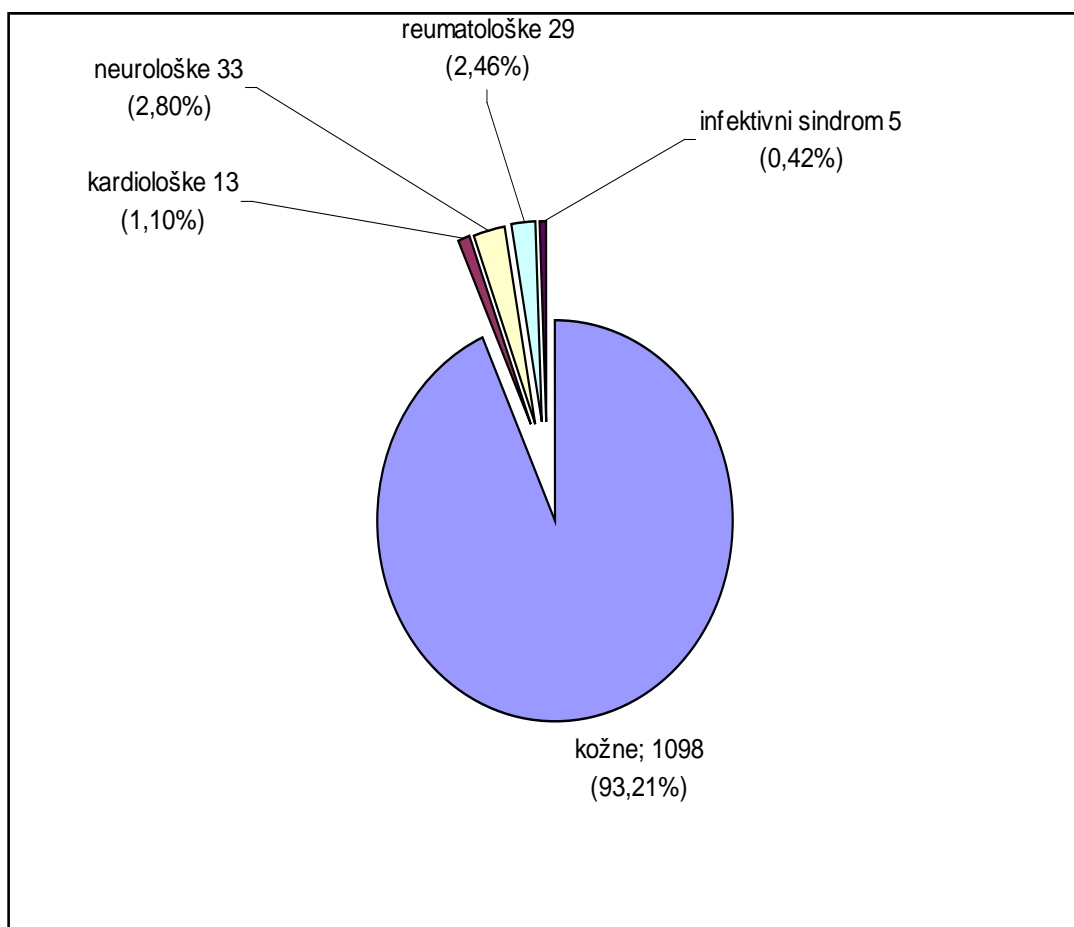
Najveći procenat obolelih od LB činili su penzioneri (32%), a zatim službenici (25%) i radnici (11%) (Grafikon19).



Grafikon 19- Oboleli od LB u odnosu na zanimanje (n=805)

### 6.2.7 Kliničke manifestacije LB

Najzastupljenije su bile kožne manifestacije LB 1098/1178 (93,21%), dok su ostale kliničke manifestacije bile zastupljene u daleko manjem broju: neurološke u 33/1178 (2,80%) slučajeva, reumatološke u 29/1178 (2,46%) slučajeva, kardiološke u 13/1178 (1,10%) slučajeva, a infektivni sindrom kao jedina manifestacija LB je zabeležen u svega 5/1178 (0,42%) slučajeva (Grafikon 20).



Grafikon 20-Kliničke manifestacije LB

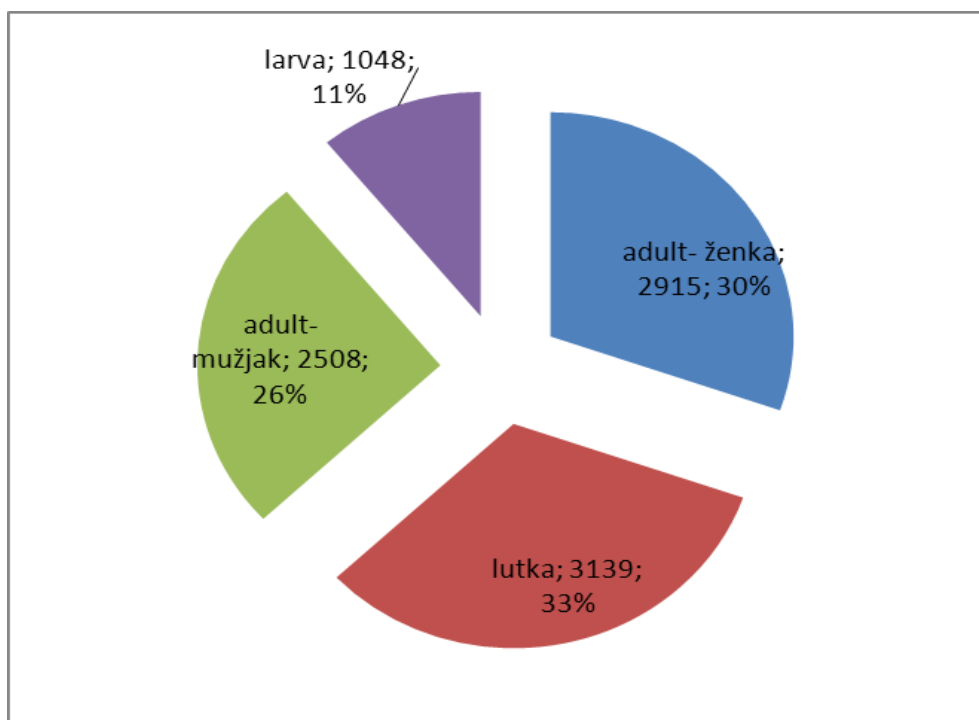
Najčešće je registrovana rana manifestacija lajmske bolesti EM. Inkubacioni period za pojavu EM je utvrđen kod 328 obolelih osoba. Prosečan inkubacioni period za pojavu EM je iznosio 10 dana ( $10,48 \pm 8,029$ ), a kretao se od 1 do 35 dana.

### 6.3 Terenska istraživanja na teritoriji Beograda

#### 6.3.1 karakteristike prikupljenih i pregledanih krpelja

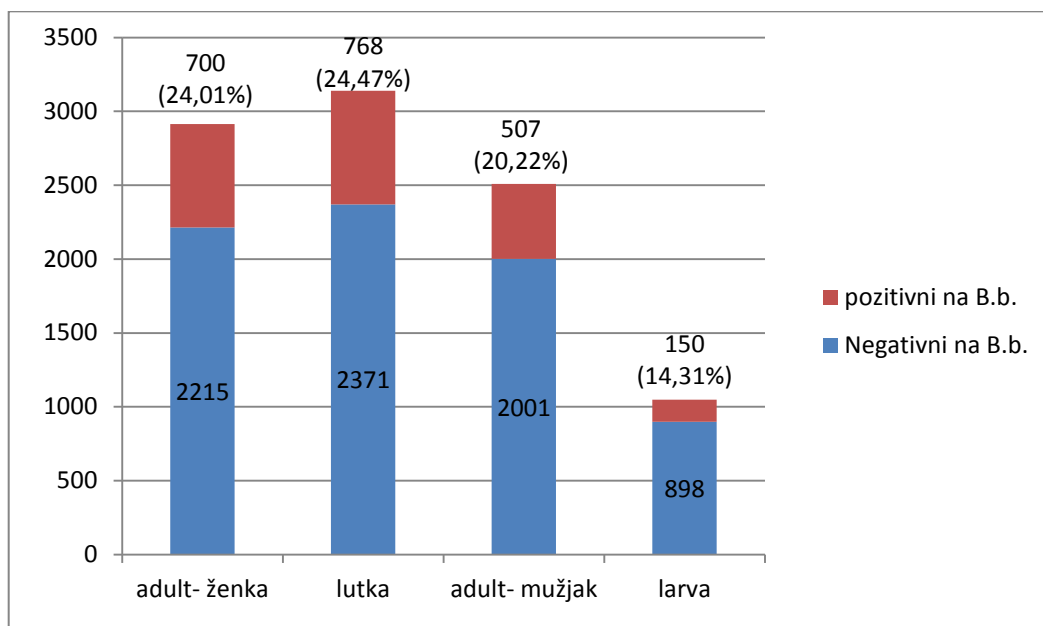
U periodu od 2000. do 2009. godine je sa 5 lokaliteta na teritoriji 5 opština grada Beograda, izabranih na osnovu epidemiološko-ekoloških indikacija, sakupljeno 9648 jedinki krpelja.

Na Grafikonu 21 su prikazani prikupljeni krpelji po razvojnim stadijumima. Najzastupljenije su bile lutke 3139/9648 (33%), zatim ženke 2915/9648 (30%) i mužjaci 2508/9648 (26%), dok su larve bile najređe 1048/9648 (11%).



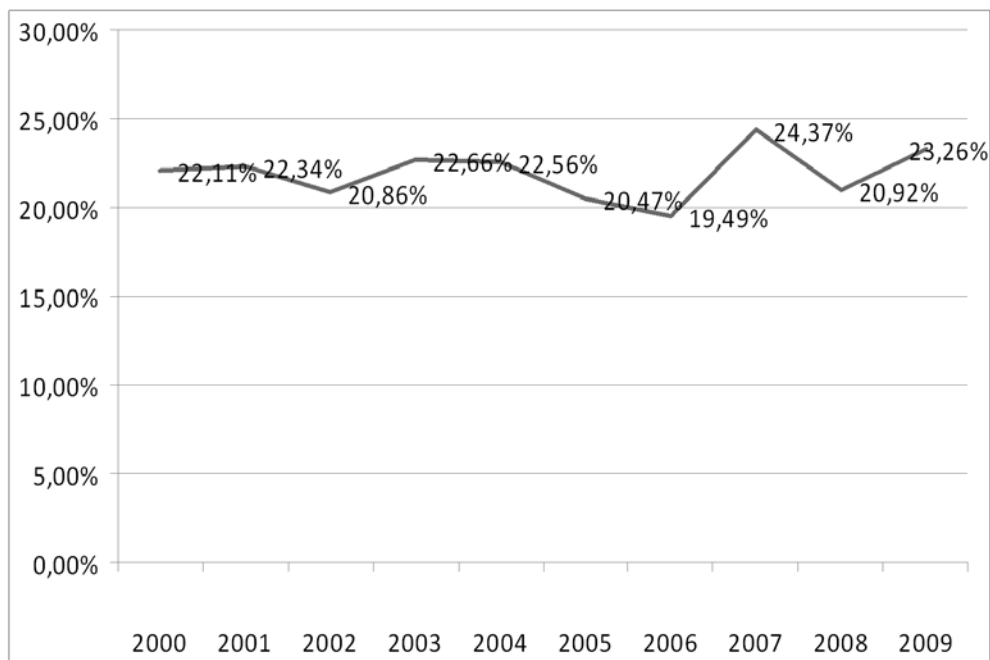
Grafikon 21- Razvojni stadijumi prikupljenih krpelja

Nativnom pretragom prikupljenih krpelja na B.burgdorferi je utvrđeno da je najveći procenat inficiranih krpelja bio među lutkama (24,47%) i ženka (24,01%), zatim mužjacima (20,22%), a najmanji među larvama (14,31%) (Grafikon 22).



Grafikon 22- Inficiranost krpelja prikupljenih na terenu po razvojnim stadijumima

Inficiranost krpelja po godinama je prikazana na grafikonu 23 i kretala se od 19,49% u 2006. godini do 24,37% u 2007. godini. Prosečna inficiranost za ovaj period je iznosila 21,92% ( $0,2192 \pm 0,0146$ ).



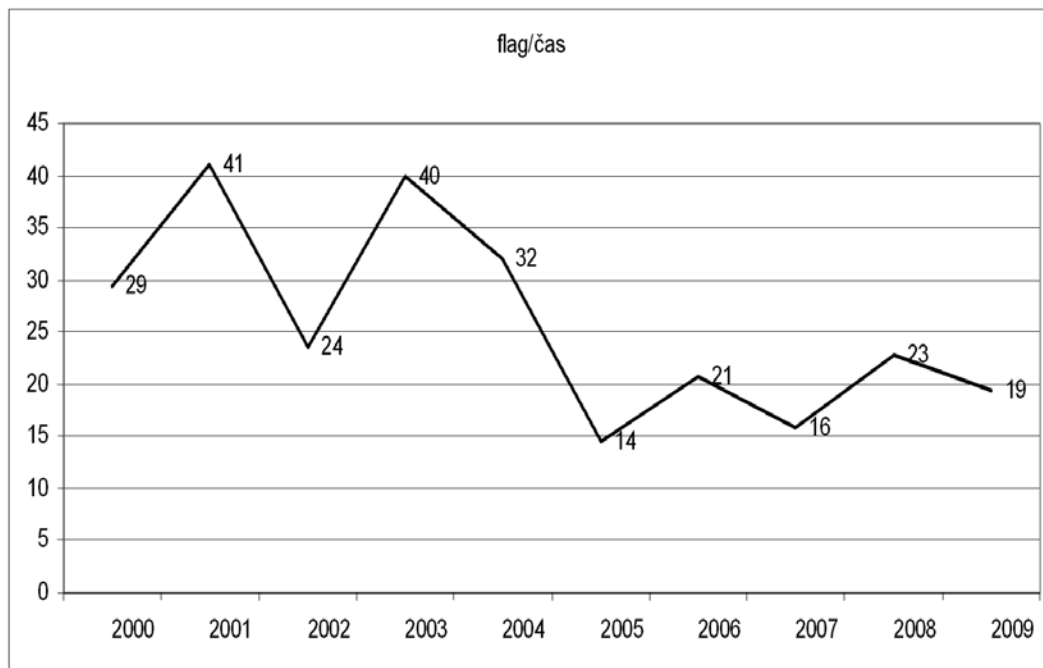
*Grafikon 23- Inficiranost krpelja u periodu od 2000-2009 godine.*

Na tabeli 9 je prikazana inficiranost krpelja u odnosu na godinu I razvojni stadijum. Najniža vrednost je zabeležena među larvama 2005. godine od 3,92%, a najviša vrednost od 29,59% među ženkama 2007. godine

*Tabela 9 – Inficiranost krpelja prikupljenih na terenu po stadijumima i godinama u periodu od 2000 do 2009. godine.*

<b>GODINA</b>	<b>I.ricinus- svi stadijumi</b>	<b>Adult- ženka</b>	<b>Lutka</b>	<b>Adult-mužjak</b>	<b>Larva</b>
	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)
<b>2000</b>	262/1185 ( 22,11)	107/448 (23,88)	92/407 (22,60)	61/311 (19,61)	3/22 (13,64)
<b>2001</b>	330/1477 (22,34)	63/249 (25,30)	125/472 (26,48)	61/241 (25,31)	81/515 (15,73)
<b>2002</b>	223/1069 (20,86)	67/310 (21,61)	100/413 (24,21)	46/254 (18,11)	10/64 (15,63)
<b>2003</b>	220/971 (22,66)	93/357 (26,05)	69/279 (24,73)	54/291 (18,56)	6/37 (16,22)
<b>2004</b>	289/1281 (22,56)	90/411 (21,90)	105/405 (25,93)	88/411 (21,41)	6/47 (12,77)
<b>2005</b>	104/508 (20,47)	37/176 (21,02)	43/151 (28,48)	22/130 (16,92)	2/51 (3,92)
<b>2006</b>	200/1026 (19,49)	77/344 (22,38)	78/366 (21,31)	41/286 (14,34)	4/32 (12,50)
<b>2007</b>	174/714 (24,37)	58/196 (29,59)	57/200 (28,50)	45/178 (25,28)	14/140 (10,00)
<b>2008</b>	86/411 (20,92)	23/93 (24,73)	29/108 (26,85)	11/79 (13,92)	23/131 (17,56)
<b>2009</b>	234/1006 (23,26)	85/331 (25,68)	70/338 (20,71)	78/327 (23,85)	1/9 (11,11)
<b>Ukupno</b>	2122/9648 (21,99)	700/2915 (24,01)	768/3139 (24,47)	507/2508 (20,22)	150/1048 (14,31)

Vrednosti flag/časa su se kretale od 14 f/č u 2005. godine do 41 f/č u 2001. godini. Vredost flag/časa je imala veće vrednosti u prvoj polovini posmatranog perioda i pokazivala je trend opadanja uz prisutne varijacije. Prosečna vrednost je iznosila  $25,9 \pm 9,4$  f/č (grafikon 24).



*Grafikon 24-Vrednosti Flag/časa po godinama istraživanja u periodu od 2000. do 2009. godine*

Na ispitivanim lokalitetima se inficiranost krpelja kretala od 20,11% na Adi Ciganliji (Čukarica) do 23,03% u Košutnjaku (Rakovica). Najniži procenat inficiranosti je zabeležen kod larvi prikupljenih na Topčideru (Savski Venac) u iznosu od 12,50%, a najveći procenat među ženka prikupljenih u Košutnjaku, 26,09% (tabela 10).

*Tabela 10 – Inficiranost krpelja po razvojnim stadijumima na ispitivanim lokalitetima u periodu od 2000 do 2009. godine.*

Lokalitet/ Opština	I.ricinus	adult-ženka	lutka	adult- mužjak	larva
	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)
Ada Ciganlija/ Čukarica	248/1233 (20,11)	83/385 (21,56)	88/404 (21,78)	66/344 (19,19)	13/95 (13,68)
Avala/ Voždovac	722/3359 (21,49)	224/978 (22,90)	284/1108 (25,63)	156/829 (18,82)	59/445 (13,26)
Košutnjak/ Rakovica	583/2531 (23,03)	192/736 (26,09)	195/821 (23,75)	149/653 (22,82)	47/314 (14,97)
Topčider/ Savski Venac	224/988 (22,67)	82/326 (25,15)	82/327 (25,08)	55/298 (18,46)	5/40 (12,50)
Z. šuma/ Zvezdara	345/1537 (22,45)	119/490 (24,29)	119/479 (24,84)	81/384 (21,09)	26/154 (16,88)
Ukupno	2122/9648 (21,99)	700/2915 (24,01)	768/3139 (24,47)	507/2508 (20,22)	150/1048 (14,31)

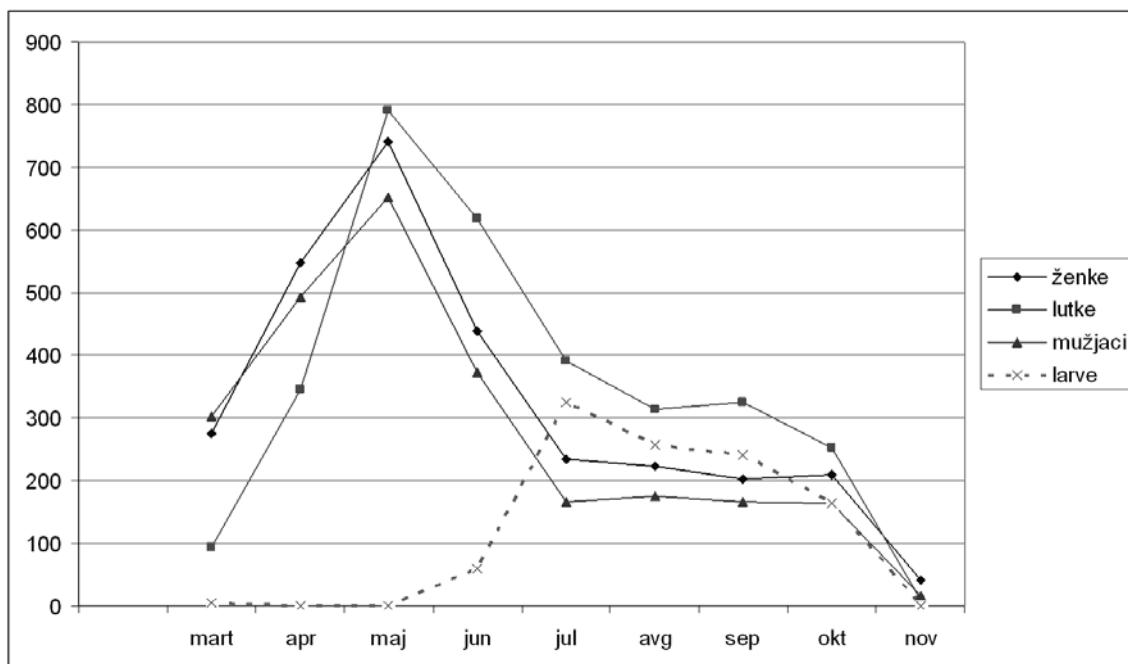
Na tabeli 11 su prikazane prosečne vrednosti flag/časa na ispitivanim lokalitetima. Vrednost flag/časa je bila najniža na lokalitetu Topčider (14 f/č), a najveća na lokalitetu Avala (46 f/č).

*Tabela 11- Prosečna vrednost flag/časa na ispitivanim lokalitetima*

Lokalitet	f/č
Ada Ciganlija/ Čukarica	16
Avala/ Voždovac	46
Košutnjak/ Rakovica	32
Topčider/ Savski Venac	14
Z. šuma/ Zvezdara	21

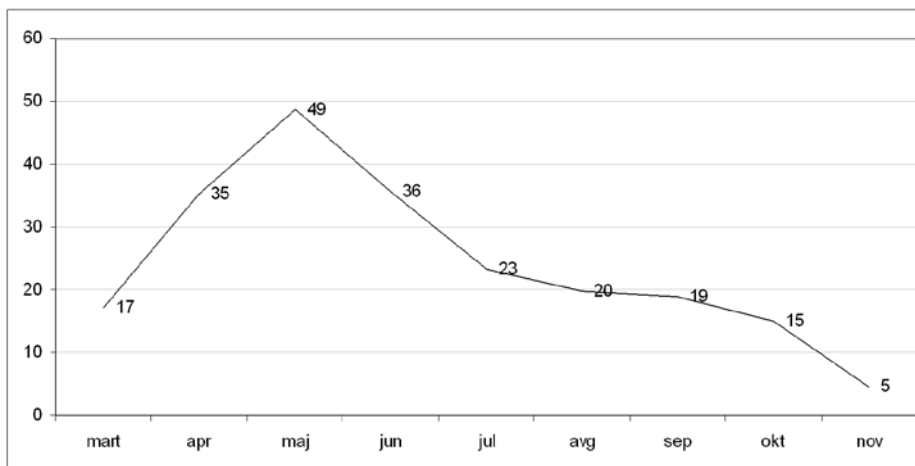


Brojnost krpelja (ženki, žutaka i mužjaka) u prirodi raste početkom godine i dostiže svoj maksimum u maju, kada počinje da opada, da bi u novembru njihov broj naglo opao na veoma niske vrednosti. Ovo se može videti na grafikonu 25, gde je prikazan broj prikupljenih krpelja svih stadijuma po mesecima. Broj larvi počinje da raste u junu i dostiže maksimum u julu, a zatim polako opada do novembra.



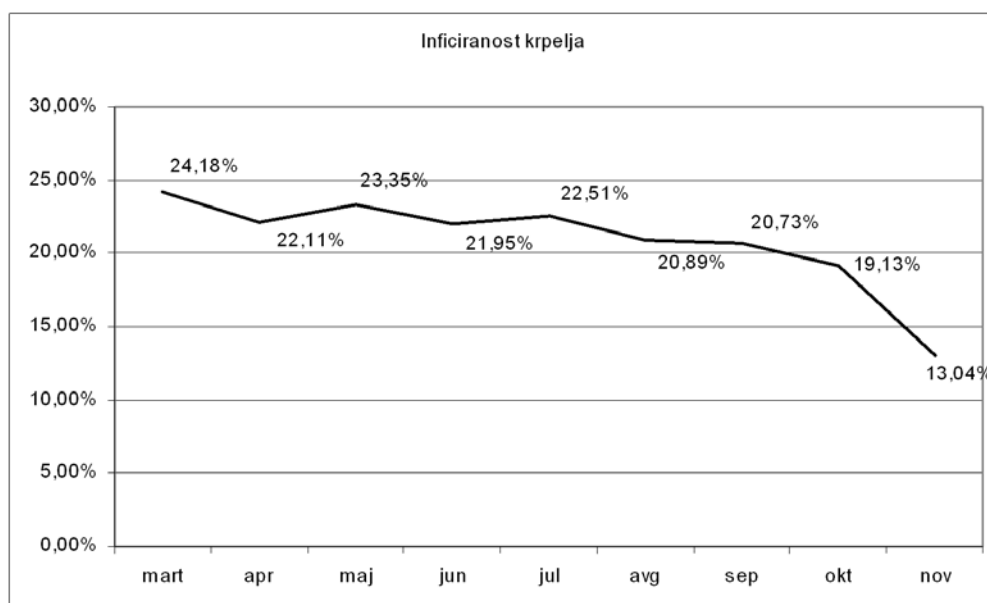
*Grafikon 25- Sezonska aktivnost krpelja po razvojnim stadijumima*

Vrednost flag/časa naglo raste sa 17 f/č u martu na 49 f/č u maju, kada dostiže svoj maksimum, zatim naglo opada na 23 f/č u julu i nastavlja polako da opada do 5 f/č u novembru (Grafikon 26).



*Grafikon 26- Prosečne vrednosti flag/časa po mesecima*

Inficiranost krpelja tokom godine pokazuje trend opadanja. Najveća vrednost se beleži u martu (24,18%), polako opada do oktobra (19,13%), da bi u novembru naglo opala na najnižu vrednost (13,04%) (Grafikon 27).



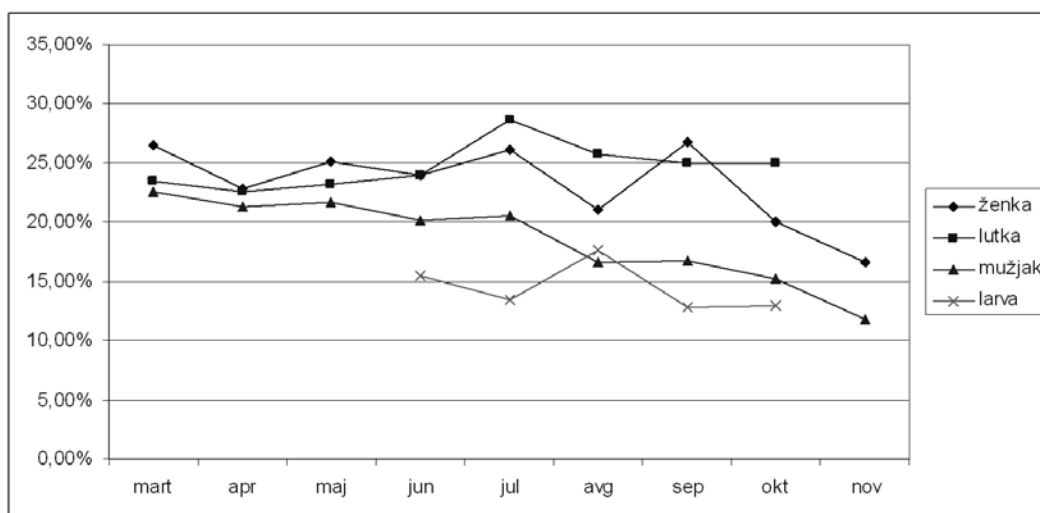
*Grafikon 27- Procenat inficiranih krpelja po mesecima*

Inficiranost različitih stadijuma krpelja tokom godine se može videti na tabeli 12. Najveća inficiranost ženki je zabeležena u septembru (26,73%) i martu (26,45); lutaka u julu (28,72); mužjaka u martu (22,52%) i larvi u avgustu (17,58%).

*Tabela 12- Inficiranost krpelja B.burgdorferi tokom godine u odnosu na razvojni stadijum krpelja*

MESEC	I. ricinus	Ženka	Lutka	Mušjak	Larva
	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)	Inficirani/ pregledani krpelji (%)
mart	<u>163/674 (24,18)</u>	73/276 (26,45)	22/94 (23,40)	<u>68/302 (22,52)</u>	0/4 (0,00)
apr	308/1393 (22,11)	125/548 (22,81)	78/345 (22,61)	105/493 (21,30)	0/0
maj	510/2184 (23,35)	186/742 (25,07)	183/790 (23,16)	141/652 (21,63)	0/0
jun	335/1526 (21,95)	105/439 (23,92)	148/619 (23,91)	75/373 (20,11)	9/58 (15,52)
jul	251/1115 (22,51)	61/233 (26,18)	<u>112/390 (28,72)</u>	34/166 (20,48)	44/326 (13,50)
avg	202/967 (20,89)	47/223 (21,08)	81/314 (25,80)	29/174 (16,67)	<u>45/256 (17,58)</u>
sep	194/936 (20,73)	<u>54/202 (26,73)</u>	81/325 (24,92)	28/167 (16,77)	31/241 (12,86)
okt	150/784 (19,13)	42/210 (20,00)	63/252 (25,00)	25/164 (15,24)	21/163 (12,88)
nov	9/69 (13,04)	7/42 (16,67)	0/10 (0,00)	2/17 (11,76)	0/0
Ukupno	2122/9648 (21,99)	700/2915 (24,01)	768/3139 (24,47)	507/2508 (20,22)	150/1048 (14,31)

Kretanje stepena inficiranosti razvojnih stadijuma krpelja se može videti na grafikonu 28. Inficiranost mužjaka je najveća u martu i pokazuje konstantan trend opadanja do novembra. Inficiranost ženki pokazuje manja kolebanja početkom godine, sledi pik u septembru i nakon opada do najniže vrednosti. Inficiranost lutaka pokazuje trend porasta do jula, kada dostiže svoju maksimalnu vrednost i nakon toga lagano opada. Inficiranost larvi se beleži tek u junu kada počinje njihova aktivnost, dostiže svoju maksimalnu vrednost u avgustu i nakon toga opada.



*Grafikon 28- Inficiranost razvojnih stadijuma krpelja tokom godine*

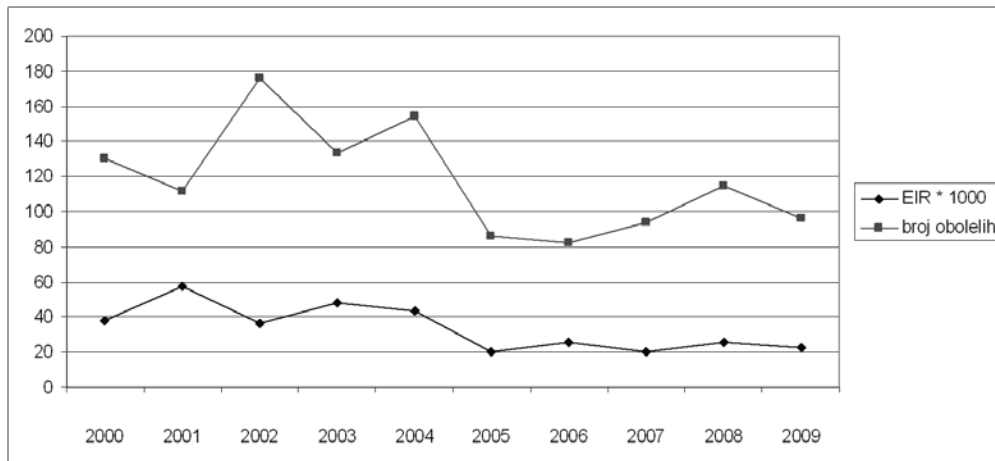
### 6.3.2 Entomološki indeks rizika

Najveća vrednosti flag/časa nimfi i entomološkog indeksa rizika je zabeležena 2001. godine, a najniža 2005. i 2007. godine. Najveći broj obolelih je zabeležen 2002. godine (176 obolelih), a najmanji broj obolelih 2006. godine (82 obolela) (Tabela 13).

*Tabela 13- Brojnost nimfi, entomološki indeks rizika i broj obolelih po godinama praćenja*

Godina	Prosečan broj nimfi po času sakupljanja (f/č)	Prosečan entomološki indeks rizika	Oboleli od lajmske bolesti
2000	10	0,038	130
2001	13	0,058	112
2002	9	0,036	176
2003	11	0,048	133
2004	10	0,044	154
2005	4	0,020	86
2006	7	0,026	82
2007	4	0,020	94
2008	6	0,026	115
2009	6	0,022	96

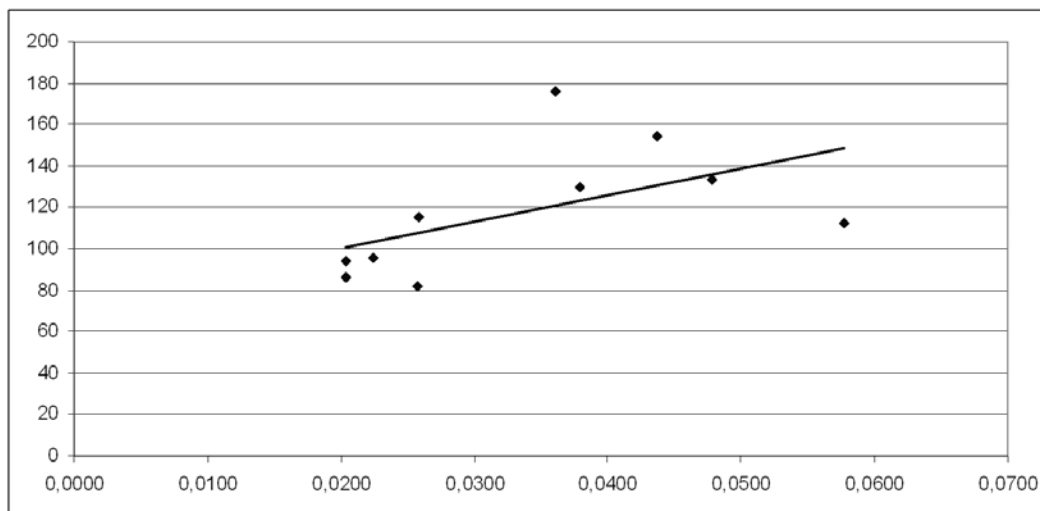
Na grafikonu 29 su uporedo prikazano obolevanje i vrednosti EIR po godinama. Može se videti da postoji korelacija između ove dve krive. U prvoj polovini perioda praćenja su vrednosti oba parametra bile više u odnosu na drugu polovinu ovog perioda.



*Grafikon 29- Odnos između broja obolelih i entomološkog indeksa rizika po godinama*

Na grafikonu 30 se može videti da postoji pozitivna korelacija između vrednosti EIR i obolevanja posmatrano po godinama praćenja. Spearman-ov koeficijent ( $\rho=0,628$ ;  $p=0,026$ ) je pokazao da korelacija statistički značajna. Pearson-ov koeficijent linearne korelacije nije pokazao statističku značajnost ( $0,538$ ;  $p=0,054$ ).

Grafikon 30- Dijagram rasturanja i regresiona linija- EIR i broj obolelih po godinama praćenja



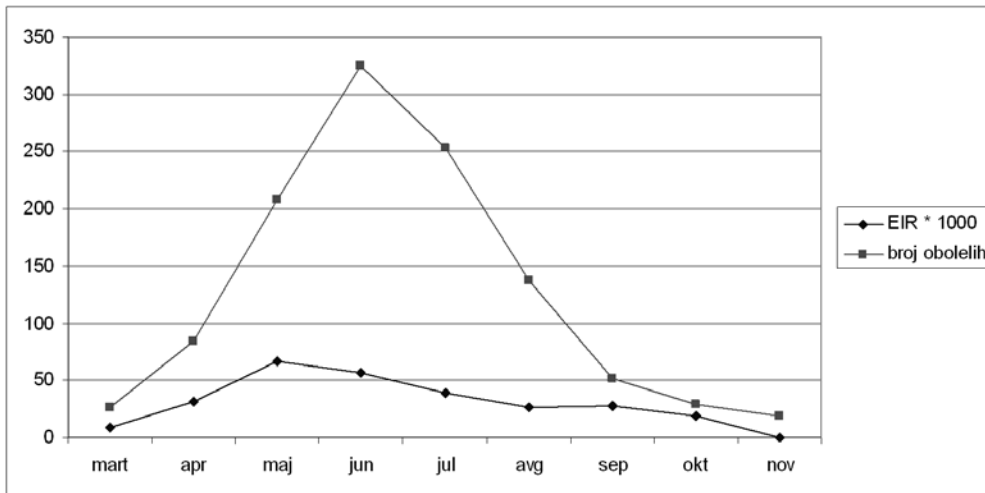
Najveća brojnost nimfi je zabeležena u maju (17 f/č) i junu (14 f/č), a najmanja u novembru (1 f/č) i martu (2 f/č). Vrednosti EIR su pratile vrednosti flag/časa pa su najveće vrednosti zabeležene u maju (0,0671) i junu (0,0573), a najniže u novembru (0) i martu (0,0092). Najveći broj obolelih je zabeležen u junu (325) i julu (253), a najmanji u novembru (19) i martu (26).

*Tabela 14- Brojnost nimfi, entomološki indeks rizika i broj obolelih po mesecima*

Mesec	Prosečan broj nimfi po času sakupljanja (f/č)	Prosečan entomološki indeks rizika	broj obolelih od LB
Mart	2	0,0092	26
April	8	0,0321	84
Maj	17	0,0671	208
Jun	14	0,0573	325
Jul	8	0,0389	253
Avgust	6	0,0270	137
Septembar	7	0,0276	52
Oktobar	5	0,0195	29
Novembar	1	0,0000	19

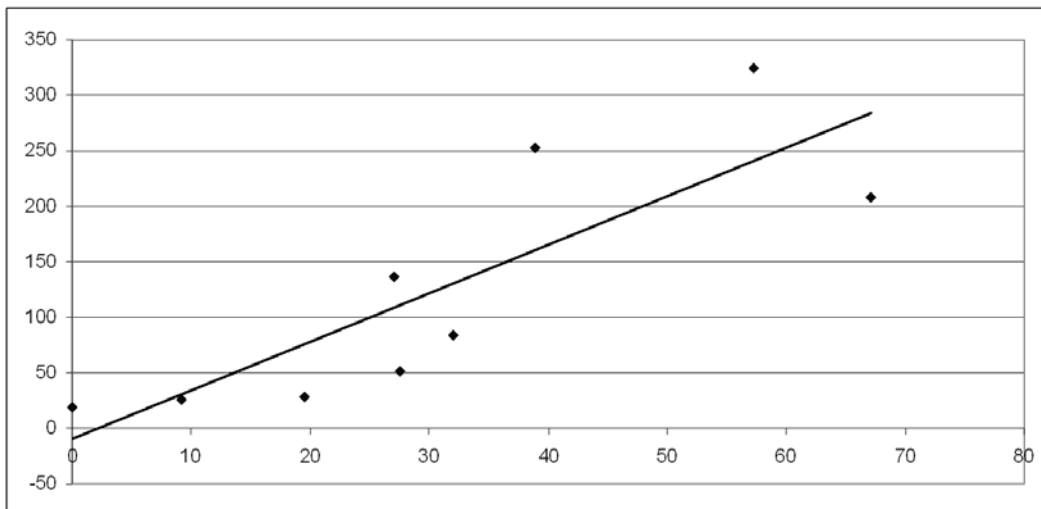
Od početka godine broj obolelih rapidno raste i dostiže svoj maksimum u junu, a zatim naglo opada do septembra i nastavlja polako da opada do novembra. EIR naglo raste početkom godine i dostiže svoj maksimum u maju, a zatim polako opada do kraja godine (Grafikon 31).





*Grafikon 31- Odnos između broja obolelih i entomološkog indeksa rizika po mesecima*

Postoji pozitivna korelacija između vrednosti EIR i broja obolelih posmatrano po mesecima (Grafikon 32). Spearman-ov koeficijent ( $\rho=0,900$ ;  $p<0,0001$ ) je pokazao da korelacija statistički značajna. Pearson-ov koeficijent linearne korelacije je takođe pokazao statističku značajnost ( $0,832$ ;  $p=0,003$ ).



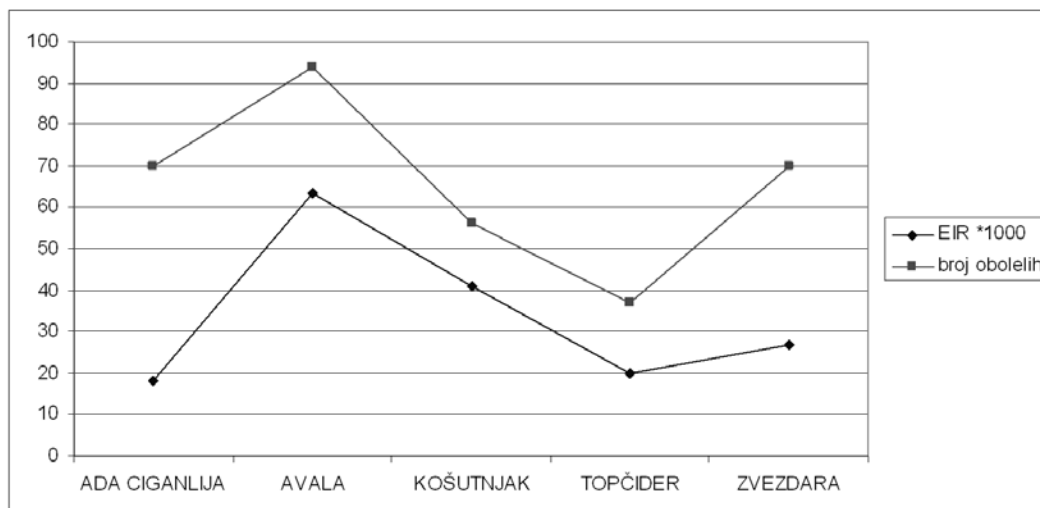
*Grafikon 32- Dijagram rasturanja i regresiona linija- EIR i broj obolelih po mesecima*

Prosečna brojnost krpelja po lokalitetima za ispitivani period se kretala od 5 f/č na Adi Ciganliji i Topčideru do 15 f/č na Avali (Tabela 15). Prosečan entomološki indeks rizika je bio najveći na Avali, a najmanji na Adi Ciganliji. Broj obolelih za ispitivani period se kretao od 37 na Topčideru do 94 na Avali.

*Tabela 15- brojnost nimfi, entomološki indeks rizika i broj obolelih po ispitivanim lokalitetima*

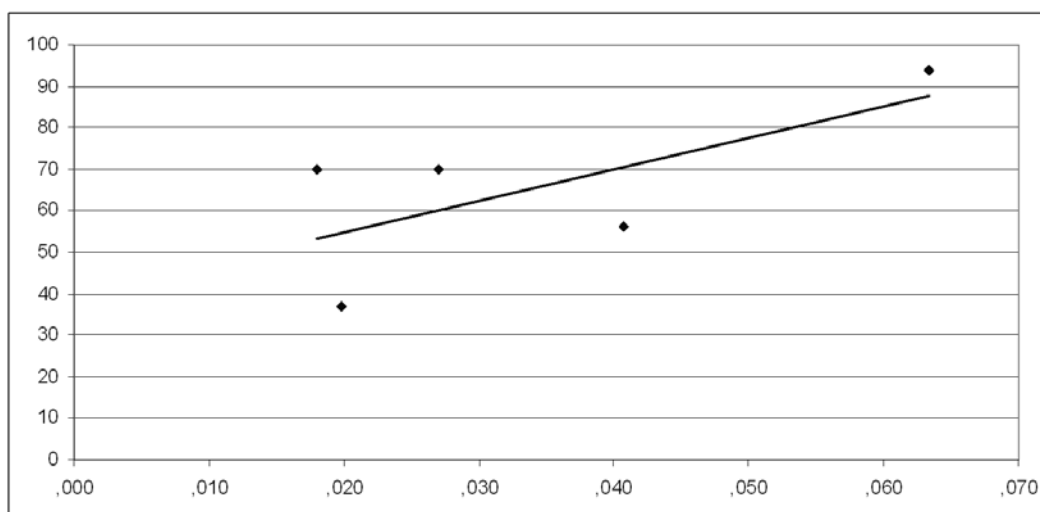
Lokalitet (opština)	Prosečan broj lutaka po času sakupljanja (f/č)	Prosečan entomološki indeks rizika	broj obolelih
Ada Ciganlija (Čukarica)	5	,018	70
Avala (Voždovac)	15	,063	94
Košutnjak (Rakovica)	10	,041	56
Topčider (Savski Venac)	5	,020	37
Zvezdara	6	,027	70

Na osnovu grafikona 33 moglo bi se pretpostaviti da postoji korelacija između EIR i broja obolelih na ispitivanim lokalitetima jer porast i pad EIR prati porast i pad broja obolelih.



*Grafikon 33- Odnos između EIR i broja obolelih po ispitivanim lokalitetima*

Dijagram rasturanja i regresiona linija (grafikon 34) pokazuju pozitivnu korelaciju između EIR i broja obolelih na ispitivanim lokalitetima, međutim ova korelacija nije bila statistički značajna.



*Grafikon 34- Dijagram rasturanja i regresiona linija- EIR i broj obolelih na ispitivanim lokalitetima*

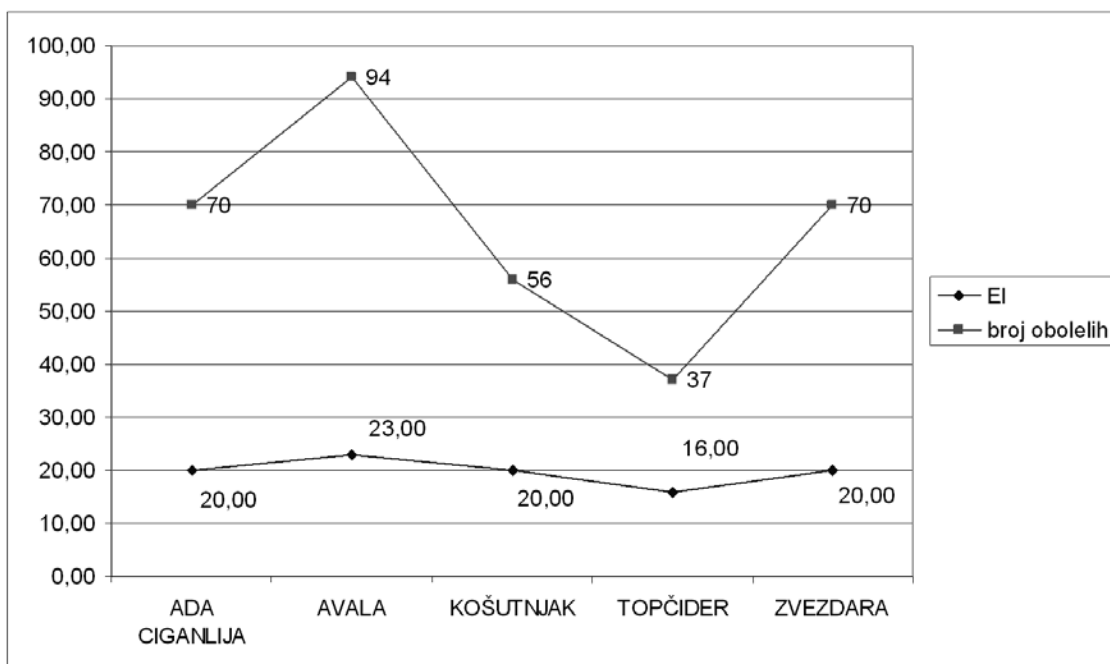
### 6.3.3 Ekološki indeks

Na tabeli 16 je prikazan ekološki indeks sa parametrima koji se ocenjuju u okviru ovog indeksa: pogodnost, veličina i pristupačnost staništa, a zatim inficiranost krpelja i brojnost adultnih krpelja. Za pogodnost, veličinu i pristupačnost staništa najnižu ocenu je dobio Topčider, a najvišu Avala. Inficiranost krpelja je bila najniža na Adi Ciganliji, a najviša na Košutnjaku. Brojnost adultnih formi krpelja je bila najveća na Avali, a najmanja na Adi Ciganliji i Topčideru. Ekološki indeks je bio najveći za Avalu, a najmanji za Topčider.

*Tabela 16- Ekološki indeks po ispitivanim lokalitetima*

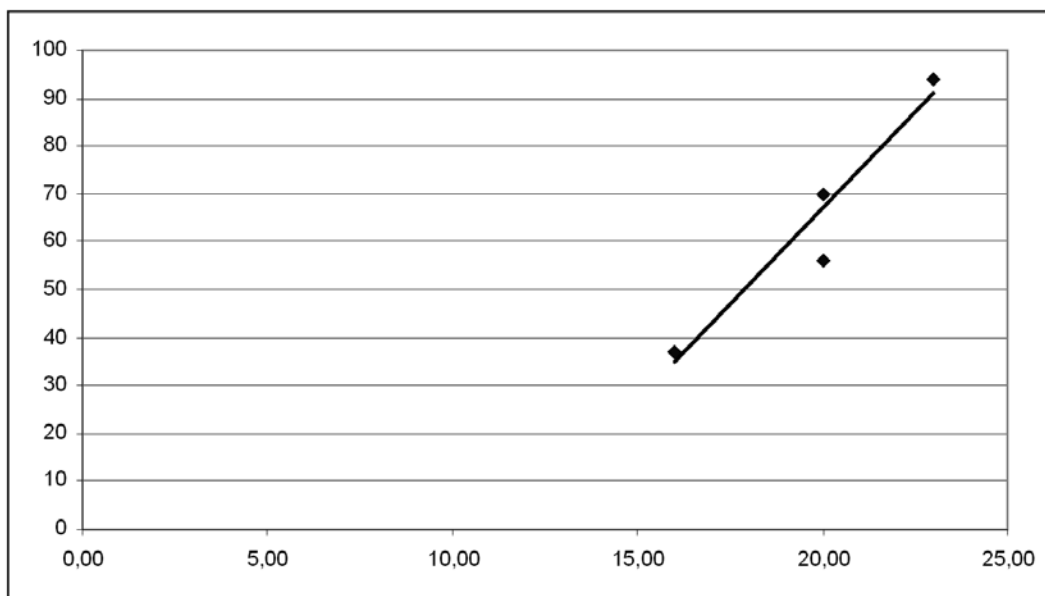
LOKALITET	Pogodnost (bodovi)	Veličina (bodovi)	Pristupačnost (bodovi)	Inficiranost adultnih stadijuma krpelja (%)	Inficiranost krpelja (bodovi)	Brojnost adultnih krpelja (f/č)	Brojnost (bod)	Ekološki indeks
Ada Ciganlija (Čukarica)	5	4	5	19,08%	2	14	4	20,00
Avala (Voždovac)	5	5	5	23,01%	3	40	5	23,00
Košutnjak (Rakovica)	4	4	5	25,06%	3	28	4	20,00
Topčider (Savski Venac)	3	3	3	20,91%	3	14	4	16,00
Zvezdara	4	4	5	20,23%	3	19	4	20,00

Na grafikonu 35 može se videti da su najviše vrednosti ekološkog indeksa i broja obolelih na Avali (Voždovcu) (EI 23; 94 slučaja LB), a najniže na Topčideru (Savskom Vencu) (EI 16; 37 slučaja LB). Na ostalim lokalitetima je vrednost ekološkog indeksa 20, a broj obolelih iznosi 56 na Košutnjaku (Rakovici), a 70 na Adi Ciganliji (Čukarica) i Zvezdari.



Grafikon 35 - Odnos između EI i broja obolelih na ispitivanim lokalitetima

Na grafikonu 36 se uočava pozitivna korelacija između ekološkog indeksa i broja obolelih na ispitivanim lokalitetima. Spearman-ov koeficijent  $\rho=0,918$ ;  $p<0,014$  je pokazao da korelacija statistički značajna. Pearson-ov koeficijent linearne korelacije je takođe pokazao statističku značajnost (0,956;  $p=0,006$ ).



Grafikon 36- Dijagram rasturanja i regresiona linija- ekološki indeks i broj obolelih na ispitivanim lokalitetima

## 7 DISKUSIJA

Lajmska bolest je multisistemsko infektivno oboljenje koje se javlja kod ljudi i životinja, a izazvano spirohetom *Borrelia burgdorferi* [7, 180]. U prenošenju uzročnika lajmske bolesti glavnu ulogu imaju krpelji roda *Ixodes*, za američki region *I. dammini*, *I. scapularis* i *I. pacificus*, a za evropski region *I. ricinus* i za azijski *I. persulcatus*. Nije isključena mogućnost prenošenja i drugim hematofagnim vrstama artropoda, koje po potencijalu prenošenja *B. burgdorferi* predstavljaju sekundarne vektore [43, 181]. Potencijal prenošenja i održavanja *B. burgdorferi* od strane pojedinih vrsta iksodidnih krpelja nije isti, a zavisi od vrste iksodidnih krpelja, dužine njihovog života, sklopa staništa koje im omogućava opstanak (ekološki faktori, domaćin).

U periodu od 2000-2009. godine javilo se ukupno 5366 osoba sa ubodom krpelja ( u ovaj broj nisu uključene osobe koje su se javile zbog sumnje na ubod krpelja, a da pri pregledu nisu nađeni ni krpelj, niti ostaci krpelja). Kod 435 osoba su nađeni samo ostaci krpelja (delovi usnog aparata). Kod tih ispitanika nije bilo moguće odrediti vreme koje je krpelj proveo u koži, razvojni stadijum krpelja. Najveći broj ispitanika je imao samo jedan ubod krpelja (94,78%), dok su ostali imali dva i više uboda.

U periodu od 2000- 2009. godine broj osoba sa ubodom krpelja koji su se javljali u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA je, uz prisutne varijacije, pokazivao trend rasta. To je posebno izraženo od 2006. do 2009. godine. Porast broja pacijenata je, najverovatnije, rezultat bolje informisanosti javnosti o lajmskoj bolesti i radu Instituta za epidemiologiju VMA. Uz nešto veće varijacije, postoji i trend rasta procentualne zastupljenosti ženskog pola među osobama sa ubodom krpelja, koja je minimalna 2000. godine i iznosi 10,40%, a dostiže svoj maksimum 2008. godine sa 33,72%. Porast procentualne zastupljenosti ženskog pola među pacijentima je posledica porasta udela pacijenata iz grupe nevojničkih tj. civilnih profesija u ukupnom broju pacijenata, tokom ispitivanog perioda. Tome u prilog govore i podaci da je među pripadnicima vojne profesije ženski pol je bio zastupljen sa svega 3,42%, a u grupi civilnih profesija ženski pol bio zastupljeniji

od muškog sa 51,38% . U ukupnom broju ispitanika, ženski pol je zastupljen sa 28,10%.

Veća zastupljenost muškog pola se vidi i u brojnim studijama u kojima se izbor ispitanika bazirao na osobama koje su profesionalno izložene riziku od uboda krpelja, kao što su šumski radnici, vojnici, radnici u gradskom zelenilu, što su profesije u kojima je i inače, muški pol zastupljeniji [182-184]. Ako posmatramo samo kategoriju civilnih lica uočavamo približno podjednaku zastupljenost oba pola. U radovima stranih autora, koji su bazirani na opštoj populaciji, nema značajne razlike u zastupljenosti muškog i ženskog pola [146, 185, 186].

Rizik od pojave simptoma LB nakon uboda krpelja se procenjuje na 2-4% [187] , ili čak i ispod 1% u Evropi [188]. U endemskom području u Poljskoj, 4.7% od 426 šumskih radnika je razvilo lajmsku bolest nakon uboda krpelja [189] , slučajno je i u Rusiji, transmisija LB zabeležena kod 4–5% osoba sa ubodom krpelja [190]. Nahimana et al. [191] su pratili 376 osoba nakon uboda krpelja u Švajcarskoj: EM se razvio kod 2.1% ispitanika. U Nemačkoj, 2.6% od 730 osoba sa ubodom krpelja je razvilo LB [192]. U Švedskoj je kod 4.6% osoba sa ubodom krpelja došlo do serokonverzije, ali nisu svi razvili kliničke simptome LB [193]. Serokonverzija bez simptoma LB je dosta česta u Evropi što kao rezultat daje visoku stopu seropozitivnosti u evropskoj populaciji [191].

Tokom istraživanja su kliničke manifestacije lajmske bolesti ispoljene u vidu EM zabeležene kod 29 (0,5% ) od 5366 osoba sa ubodom krpelja.

Ispoljavanje kliničkih manifestacija rane faze LB u vidu EM kod samo 29 (0,5%) ispitanika je u skladu sa rezultatima drugih kliničko-epidemioloških ispitivanja uključujući i studiju sprovedenu u Konektikatu. Autori pomenute studije, ističu da od ukupnog broja osoba sa ubodom krpelja, kod samo 1-3% dolazi do pojave kliničkih manifestacija LB [194, 195]. Ljudi kao svesna bića, najčešće, brzo po ubadanju odstranjuju krpelja iz kože ili se javljaju u nadležnu zdravstvenu ustanovu, što pokazuju i rezultati ovog istraživanja. Ovo je najverovatnije jedan od bitnih razloga za veoma malu učestalost nastanka LB kod ljudi posle uboda krpelja zaraženih *B. burgdorferi*. Dokazano je da, iako postoji opšta osetljivost ljudi na



infekciju *B. burgdorferi*, veoma često infektivni proces protiče inaparentno. Prospektivne studije koje su proučavale ovu problematiku su pokazale da iako incidencija pojave LB nakon uboda krpelja može biti veoma mala, 0,6% odnosno 0,8%, serokonverzija kod ovih osoba može biti čak 10 puta češća [194, 195]. U ovoj studiji, pojava antitela prema antigenima *B. burgdorferi* nije praćena tako da se stepen serokonverzije kod ispitanika ne može uporediti sa rezultatima drugih autora.

Ubod krpelja u mnogome zavisi od ekspozicije ljudi staništima u kojima se održavaju i razmnožavaju krpelji. Sa povećanjem ekspozicije, mogućnost napada krpelja je veća, a samim tim se povećava i rizik od infekcije *B. burgdorferi*. Određivanje grupa ljudi u riziku je bilo predmet istraživanja mnogih epidemioloških studija, a rezultati seroepidemioloških ispitivanja su pokazali da su to šumski radnici, lovci, ribolovci, vojnici, kamperi, rekreativci, stočari, ratari i radnici koji održavaju parkovske površine [196, 197].

U istraživanju, među pacijentima koji su se javljali zbog uboda krpelja, su najzastupljeniji vojnici, što se moglo i očekivati, s obzirom da vojnici spadaju u grupu osoba koje su profesionalno izložene riziku od uboda krpelja, jer najveći deo svojih aktivnosti obavljaju u prirodi.

Najčešće je do uboda krpelja dolazilo na donjim ekstremitetima (35% svih uboda se nalazilo na potkolenicama, natkolenicama i glutealnoj regiji), a zatim u predelu trupa (31%; abdomen, grudi i leđa) i na gornjim ekstremitetima (ubod je bio lokalizovan na rukama i aksilarnoj regiji u 14%).

Ubodi u predelu nogu su bili najzastupljeniji u svim grupama ispitanika izuzev kod dece. Kod dece su preovladavali ubodi u predelu glave i vrata. Kod vojnika su pored u predelu nogu bili u velikoj meri zastupljeni i ubodi u predelu ruku.

Ubod krpelja se registruje na svim delovima tela, ali postoje razlike između odraslih i dece. Kod najvećeg broja odraslih pacijenata ubod krpelja je bio na koži donjih ekstremiteta, a kod najvećeg broja dece na glavi vratu. Slični rezultati se beleže i u drugim istraživanjima [107, 146, 198].

Jedna studija koja je rađena u Velikoj Britaniji pokazala je da su kod dece ubodi krpelja u predelu glave, vrata i aksile češći nego kod odraslih (48 vs. 10%), dok su odrasli imali ubode na nogama češće nego deca (46 vs. 9%) [199].

Krpelji se obično nalaze u visokoj travi i niskožbunastom rastinju, gde sa podignutim prednjim nogama čekaju domaćina na koga će da se zakače. Tako se kod dece obično zakače za gornje delove tela, a kod odraslih za donje ekstremitete. Nakon što se zakače za potencijalnog domaćina, krpelji se kreću dok ne dođu do kože, a potom ubadaju. Krpelji obično biraju regije na kojima je koža mekša, ali nisu previše izbirljivi jer su registrovani ubodi na svim regijama tela.

Češće je dolazilo do obolevanja nakon uboda krpelja u predelu ekstremiteta, nego nakon uboda krpelja u predelu drugih regija tela. Verovatno su krpelji na drugim regijama tela bili ranije primećeni i odstranjeni nego krpelji na ekstremitetima.

Kod ispitanika, u toku prvih šest meseci nakon uboda krpelja, od kliničkih manifestacija registrovan je samo EM, što jasno potvrđuje da je to najčešći oblik ispoljavanja rane faze LB. Jedan od razloga što ni kod ispitanika sa EM u periodu praćenja nije zabeležena pojava drugih simptoma i znakova rane faze LB može biti i pravovremeno započeta antibiotska terapija. Naime, poznato je da adekvatna antibiotska terapija u ranoj fazi LB može uspešno sprečiti diseminaciju *B. burgdorferi*, a samim tim pojavu drugih kliničkih manifestacija i razvoj kasne faze LB.

Ukupno je pregledano 5207 krpelja odstranjenih iz kože ubodenih osoba. Najveći broj krpelja (99%) je pripadalo vrsti *I. ricinus*. Preostali krpelji (1%) pripadali su drugim vrstama, a među njima je najzastupljeniji bio rod *Dermacentor* (0,7%).

Krpelji vrste *I. ricinus* su determinisani u odnosu na razvojni stadijum i pol. Krpelji nižih razvojnih stadijuma (larve i nimfe) se ne razlikuju u odnosu na pol, dok adulti mogu da budu muškog ili ženskog pola. Među krpeljima koji su odstranjeni iz kože ispitanika najviše je bilo lutaka 2341(47,78%), zatim adulta-ženki 2222 (45,35%), dok je larvi bilo daleko manje 314 (6,41%), a mužjaka izuzetno retko 23 (0,47%).

Smatra se da je lajmska bolest u oko 80% slučajeva izazvana infekcijom čiji je vektor bio u stadijumu nimfe, u periodu od maja do avgusta. Nimfe su malih dimenzija, ubod im je kao i kod ostalih razvojnih stadijuma bezbolan, tako da ih ubodene osobe teško mogu otkriti. U svetu oko 90% obolelih od lajmske bolesti se prijavljuje između maja i septembra, kod nas oko 80%, u vreme kada je razvojna faza krpelja u formi nimfe najaktivnija [200, 201].

Ispitivana je razlika u riziku obolevanja u odnosu na razvojni stadijum krpelja. Među ispitanicima sa ubodom adulta - ženke obolelo je sedam (0,32%) osoba kao i među ispitanicima sa ubodom nimfe (0,30%). Obolevanje u grupi ispitanika sa ubodom adulta ženke nije bilo značajno veće u odnosu na obolevanje u grupi ispitanika sa ubodom nimfe.

Ubodi krpelja imaju izraženu sezonsku distribuciju koja je odraz aktivnog "traženja" domaćina radi hranjenja [27]. Period hranjenja za većinu jedinki *I. ricinus* u Evropi traje od marta do oktobra [202, 203]. U područjima sa blagom klimom nizak nivo aktivnosti krpelja se može održati i u nekim zimskim mesecima [204].

Osim ekoloških faktora koji mogu biti limitirajući za jednu vrstu krpelja, njeno prisustvo i sezonska fluktuacija je uslovljena i prisustvom domaćina. *I. ricinus*, u pogledu brojnosti vrsta na kojima parazitira, drži primat među iksodidnim vrstama krpelja. Naime, ovaj krpelj može konzumirati krv sa 317 različitih životinjskih vrsta. Međutim, sve prisutne vrste ne predstavljaju primarne domaćine i rezervoare uzročnika lajmske bolesti. Kriterijumi primarnog domaćina su: brojnost vrsta, njihov stepen kontakta sa vektorom i prijemčivost u odnosu na razvojne stadijume krpelja [205-207].

Niži razvojni stadijumi krpelja (larve) parazitiraju na vrstama mišolikih glodara ili pticama. Na tlu Amerike, vodeći domaćin nižih razvojnih stadijuma krpelja je belostopi miš (*Peromyscus leucopus*), slede ga voluharica (*Microtus pensylvanicus*) i veverica (*Tamias striatus*). U Evropi, larve *I. ricinus-a* parazitiraju na jedinkama mišolikih glodara rodova: *Apodemus*, *Microtus*, *Clethrionomys*, ali i na veverici, fazanu i ježu [208]. Viši razvojni stadijumi krpelja se mogu zateći

na zečevima, lisici, ježu, krupnoj divljači i domaćim životinjama. Čovek je slučajni domaćin svim razvojnim stadijumima krpelja.

Sezonsko pojavljivanje krpelja vrste *I. ricinus* na prostorima gde obitava je različito i zavisi od klimatskih uslova i vrsti domaćina. Tako, pojavljivanje *I. ricinus*-a u engleskim šumama kreće sa adultima, koji se održavaju cele godine sa maksimumom u septembru. Nimfe se javljaju od februara do novembra, sa porastom od juna do oktobra, a larve su prisutne od juna do septembra. U Rusiji, odrasle jedinke se registruju od aprila do septembra, nimfe od sredine maja do kraja septembra, a larve od juna do avgusta [209]. Istraživanja u južnoj Švedskoj su pokazala najveću brojnost krpelja u maju i junu, uz signifikantne razlike u inficiranosti krpelja u odnosu na godina i između lokaliteta sakupljanja, kao i veću inficiranost adulta nego nimfi *I. ricinusa* [210]. U našoj sredini postoje dva pika u pojavi iksodidnih krpelja, veći s proleća i manji s jeseni [211]. Može doći do odstupanja od ovog pravila ukoliko je došlo do poremećaja u klimatsko-meteorološkim faktorima ili su izvršeni hemijski tretmani.

Prema rezultatima istraživanja ubodi krpelja su registrovani tokom cele godine, ali uglavnom od marta do novembra. Na osnovu dinamike javljanja osoba sa ubodom krpelja tokom godine, očigledno je da aktivnost krpelja ima sezonski karakter. Tokom decembra i januara je retko dolazilo do uboda krpelja i to isključivo od strane adulta - ženki krpelja. Aktivnost adulta i nimfi je gotovo identična, počinje u martu, dostiže vrhunac u maju, blago opada u junu, i jako opada u julu i avgustu, da bi u oktobru dostigla drugi pik, koji je daleko manji od prvog. Aktivnost larvi se znatno razlikuje od aktivnosti drugih razvojnih stadijuma krpelja. Prve larve se mogu videti tek u aprilu, da bi njihova aktivnost počela da raste u maju i dostigla vrhunac u julu, a zatim brzo opala tokom avgusta.

Inficiranost krpelja *B. burgdorferi* je ispitivana u odnosu na tip staništa i razvojne stadijume krpelja. Podaci iz literature pokazuju da je krpelj *I. dammini* sa američkog tla, zaraženiji borelijom od *I. ricinus* sa evropskog tla. Tako da zaraženost *I. dammini* borelijom može biti i preko 60%. U prirodi zaraženost *I. dammini* kreće se između 10 i 90%, *I. pacificus* 1-3%, a *I. ricinus* 3-40% [212]. U osam provincija Poljske u periodu 1996-1998. godine, prikupljeno je 2. 285 jedinki

krpelja *I. ricinus-a*. Prisustvo *B. burgdorferi* kod lutaka je iznosilo 6,2%, kod ženki 14,9% i kod mužjaka 12,4% [213]. U zoni Amorfa u SAD, zaraženost nimfi *I. dammini* je iznosila 29,6%, a odraslih 49,7% . Da je zaraženost krpelja *B. burgdorferi* promenljiva pokazuju i podaci iz Slovačke: 1994 (4,8%), 1995 (17,2%), 1996 (15,5%) i 1997 (14,2%). Zavisno od staništa, inficiranost krpelja se kretala između 2,1% i 23,5% [41]. Inficiranost *I. persulcatus-a* *B. burgdorferi* iznosila je u regionu Omska 21-23,5%, Kurganu 30-52,9% i Novosibirskom 15-58,3% [214].

U jednoj studiji, u južnim regionima Nemačke, dokazivano je prisustvo *B. burgdorferi* u krpeljima izvađenih iz kože ubodenih osoba. Od 1144 krpelja, odstranjenih iz kože 714 ubodenih osoba, u 105 (9,2%) dokazano je prisustvo *B. burgdorferi* [215]. Samo u jedne osobe su se pojavili znaci karakteristični za EM.

Ranija istraživanja zaraženosti krpelja *B. burgdorferi* u našoj sredini dala su različite rezultate. Godine 1990. na teritoriji Beograda bilo je zaraženo 22% krpelja, a u peridu između 1990. i 1997. zaraženost se kretala između 19,7 i 36,4%. Na teritoriji Zaječara zaraženost krpelja je iznosila između 10 i 30% [216, 217]. U jednoj studiji, u Beogradu, u toku druge polovine 1991. i 1992. godine, *B. burgdorferi* je dokazana u krpeljima skinutih sa 11 (7,5%) od 147 ispitanika [192].

Tokom istraživanja je nativnom pretragom krpelja odstranjenih sa ispitanika utvrđena je zaraženost krpelja u odnosu na lokalitete na kojima je došlo do uboda krpelja. Uočena je veća inficiranost krpelja na teritoriji Beograda (25,33%) u odnosu na inficiranost krpelja van Beograda (22,84%). Međutim, nije nađena značajna razlika u inficiranosti krpelja u Beogradu i van Beograda.

Najveća inficiranost krpelja je u ostalim beogradskim opštinama (26,45%), a najniža u opštini Zvezdara (20,62%), uz napomenu da je najmanje pregledano krpelja baš iz te opštine. Nema statistički značajne razlike u stepenu inficiranosti krpelja između ispitivanih lokaliteta.

Najveći procenat obolelih u odnosu na broj ubodenih je zabeležen kod osoba kod kojih je ubod krpelja nastao van Beograda (0,79%), sledi beogradska opština,

Voždovac (0,71%), Čukarica (0,59%) i druge beogradske opštine (0,48%). Nema statistički značajne razlike u obolevanju na ispitivanim lokalitetima.

Nisu nađene statistički značajne razlike među ispitivanim lokalitetima ni po stepenu inficiranosti krpelja ni u odnosu na obolevanje od lajmske bolesti. Međutim treba imati na umu da bez ekspozicija krpeljima nema ni obolevanja od lajmske bolesti. To bi mogao da bude razlog što je u centralnim beogradskim opštinama, gde se manje vremena provodi u prirodi, zabeležena niža incidencija lajmske bolesti, bez obzira na visok stepen inficiranosti krpelja.

Na ubod krpelja organizam može reagovati alergijski ili imunološki. Krpelj svojom pljuvačkom ostvaruje anestetičko, antikoagulantno, inflamatorno i imunosupresivno delovanje.

Ukoliko je zaražen, infekciju može da izazove u kratkom vremenskom periodu, nakon 24-48 h provedenih u koži, a nekada i ranije [132, 218]. Tako se i EM može pojaviti u kratkom roku nakon što se primeti ubod krpelja. Međutim, lokalna reakcija na ubod krpelja se može na osnovu izgleda i dinamike nastale promene na koži razlikovati od EM. EM je eritem na koži koji je veći od 5 cm u prečniku i koji nastavlja da se širi i vremenom može da izbledi u centru i da dobije izgled mete. Lokalna reakcija na ubod krpelja nakon par dana dostigne svoj maksimalni prečnik do 5 cm, a zatim počinje da se povlači.

Piesman J. je u svom radu dokazao prisustvo *B. burgdorferi* u pljuvačnim žlezdama gladnih krpelja, međutim, i pored toga homogenat pljuvačnih žlezdi ovih krpelja ukoliko su se hranili manje od 60 časova nije mogao da izazove infekciju kod belih miševa [219]. Isti autor je pokazao da ni homogenati dobijeni od pljuvačnih žlezdi krpelja koji su se hranili manje od 12 časova ne izazivaju infekciju miševa. Međutim, u istom radu on je utvrdio da homogenati dobijeni od krpelja koji su se hranili 24 časova inficiraju 20% inokulisanih miševa. S druge strane, kada su krpelji hranjeni 36 i više časova homogenati njihovih pljuvačnih žlezdi su inficirali čak 80% inokulisanih miševa [152]. U studiji Shih-a i saradnika je pak pokazano da krpelji koji su prethodno delimično hranjeni mogu da prenesu *B. burgdorferi* na osetljivog domaćina mnogo brže nego potpuno gladni krpelji

[220]. Pošto se krpelj nasisa krvi, u periodu od 24 -72 časa, *B. burgdorferi* penetrira kroz mukozu creva krpelja, diseminira u druga tkiva i njegove salivarne žlezde i prilikom uboda se može inokulisati domaćinu [151]. Kod miševa je registrovano da je za prenos infekcije potrebno da nimfa *I. scapularis* provede najmanje 36 sati u koži [152]. Međutim, kod *I. ricinusa*, migracija spiroheta u krpelju i transmisija na osetljivog domaćina (sisara) je zabeležena i pre isteka 24 časa od uboda krpelja, čak i kada se krpelj hranio svega 17 časova [153, 221].

Tokom istraživanja kod 52,09% ispitanika krpelj je boravio u koži manje od 24 časa i samo jedan iz te grupe ispitanika je oboleo. Na ovoj tabeli se takođe uočava da je kod ispitanika, sa produženjem vremena boravka krpelja u koži, dolazilo do proporcionalnog porasta kumulativne incidencije LB. U grupi ispitanika gde je krpelj bio u koži od 24 do 48 časa, obolelo je 3 od 1330 osoba (KI 0,23%). U grupi od 48-72 časa obolelo je 4 od 390 (1,03%), a u grupi “ preko 72 časa”, 4 od 297 (1,35%). Posebno je interesantan podatak da je daleko najviše ispitanika, 17 od ukupno 29, sa EM bilo u grupi u kojoj je dužina boravka krpelja u koži bila nepoznata i da je najveća kumulativna incidencija od 3,07% zabeležena u ovoj grupi ispitanika.

Dobijeni rezultati su pokazali da je kod ispitanika boravak krpelja u koži od 24 do 48 časa povećao rizik za nastanak EM (0,04% prema 0,23%; RR, 6,3; CI 95%, 0,66-60,55; p=0,102), ali ovaj porast nije bio statistički značajan. Rizik za razvoj EM je bio značajno veći kod ispitanika kod kojih je krpelj boravio u koži od 48-72 časa (RR, 28,67; CI 95%, 3,21-255,83; p=0,001). I kod ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži duže od 72 časa, rizik za razvoj LB je bio statistički značajno veći (RR, 37,64; CI 95%, 4,22-335,7; p=0,0004). Kada se razmatra uticaj vremena koje je krpelj proveo u koži ispitanika na rizik za nastanak EM interesantan je podatak o velikom riziku za nastanak EM kada je to vreme nepoznato. U ovoj grupi ispitanika taj rizik je, u odnosu na ispitanike kod kojih je vreme boravka krpelja u koži bilo poznato, bio visoko statistički značajno veći.

Zapaža se da sa porastom prosečnog vremena koje krpelj provede u koži raste i apsolutni rizik za pojavu EM. Između vremena koje krpelj provede u koži i apsolutnog rizika za pojavu lajmske bolesti postoji jaka pozitivna korelacija

( $p < 0,001$ ;  $r_s = 1$ ; Spearmanov koeficijent korelacije rangova). Kao “kritična tačka” iznad koje se značajno povećava obolevanje od lajmske bolesti, može se uzeti granica od 48 sati.

Međutim, ispitivanja sprovedena na eksperimentalnim životinjama su pokazala da se stepen zaštite koji se postiže odstranjivanjem krpelja *I. scapularis* lagano smanjuje do 60 časova, da između 60 i 66 časova dolazi do njegovog dramatičnog smanjenja, a da se nakon 66 časova ne beleži nikakva zaštita odstranjivanjem krpelja [222]. To pokazuje da je bitno što pre odstraniti krpelja iz kože u cilju prevencije lajmske bolesti jer nakon odedenog vremena odstranjivanje krpelja više ne deluje preventivno na lajmsku bolest. Postoji razlika između Severne Amerike i Evrope u dužini pripojenosti krpelja koja je neophodna da bi došlo do transmisije borelije u ljudskog domaćina. Američki (CDC) stav je da su borelije prisutne samo u srednjem crevu inficiranog gladnog krpelja (koji je još uvek nije uzeo krvni obrok), i za vreme hranjenja krpelja na domaćinu one migriraju preko krpeljske hemolimfe do pljuvačnih žlezdi krpelja nakon 24-48 časova i da tek onda krpelj može inficirati domaćina preko salive. U skladu sa tim je nalaz većine severnoameričkih studija da do transmisije borelije na čoveka može doći samo nakon 48 sati od uboda krpelja [223]. Ovo se ne može primeniti na Evropu, gde je nađeno da do značajne transmisije borelije može doći i unutar prvih 24 časa nakon pripajanja krpelja [187]. Generalizovana infekcija borelijom (uključujući pljuvačne žlezde) je često zabeležena kod nehranjenih *I. ricinus* krpelja, npr. u Švajcarskoj [224-226]. Ovi slučajevi sistemske infekcije su verovatno češći kod krpelja koji sadrže veliki broj borelija u srednjem crevu - kod pojedinih krpelja je nađeno na hiljade borelija. Proporcija nehranjenih krpelja sa preko 1000 borelija je iznosila 5.0% od 2.380 ženki i 1.7% od 3.546 nimfi *I. ricinus* ispitivanih u Češkoj [227]; Zanimljivo je da je prevalencija *B. burgdorferi* s.l. veoma inficiranih nimfi (i ženki) približna proporciji obolelih od LB nakon uboda krpelja (1–5%).

Krpelji sa tako velikim sadržajem spiroheta mogu da ih prenesu na domaćina brže nego krpelji sa niskim sadržajem borelije [227, 228]. Razlika između Američkih i Evropskih iskustava može se verovatno objasniti bržom transmisijom *B. afzelii* i/ili *B. garinii* u odnosu na *B. burgdorferi* s.s. [229]. Kahl et al. [153] su



našli da je polovina eksperimentalnih životinja (Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*)) bilo inficirano spirohetom već nako 17 časova poštoje došlo do uboda i pripajanja krpelja.

U prvim godinama nakon otkrića LB kod nas se u zdravstvene ustanove javljalo i do 90% osoba sa nestručno odstranjenim krpeljom, a čak 63% od ukupnog broja sa ispoljenim simptomima LB [230].

Smatra se da nepravilan postupak pri odstranjivanju krpelja (upotreba hemijskih sredstava, gnječenje i kidanje krpelja) može da dovede do izlivanja telesnih tečnosti krpelja, bilo kroz usni aparat u samo mesto uboda, bilo u njegovu neposrednu okolinu [231]. Ukoliko je krpelj inficiran *B. Burgdorferi*, ona na taj način može lakše dospeti u kožu ubodene osobe. U cilju smanjenja rizika od infekcije gotovo svi autori preporučuju da se krpelji odstranjuju mehaničkim putem, pomoću pincete, a da se potom mesto uboda očisti nekim dezinfekcionim sredstvom [232-234]. Međutim, rezultati pojedinih studija na eksperimentalnim životinjama pokazuju da aplikacija ulja, masti ili preparata koji sadrže aceton (lak za nokte ili lepak) na prikačenog krpelja, kao i uvrtnje i stiskanje krpelja, ne povećavaju rizik od nastanka infekcije [153]. Autori pomenute, kao i drugih studija jasno ukazuju da hemijska sredstva ne olakšavaju skidanje krpelja [153, 235]. Sa skidanjem krpelja pokušalo se i subkutanom davanjem anestetika, ali nisu postignuti zadovoljavajući rezultati [236]. Zbog svega toga danas preovladava mišljenje da je mehaničko odstranjivanje metoda izbora za odstranjivanje krpelja, a neki komercijalni proizvodi za mehaničko odstranjivanje krpelja mogu poslužiti kao adekvatna alternativa pinceti [237].

U grupi ispitanika koji su samostalno odstranili krpelja, ili im je krpelja odstranilo drugo nestručno lice, obolelo je 21 od 1462 osoba (1,44%), dok su u grupi ispitanika, sa kojih je krpelja odstranilo stručno lice, obolele 8 od 3904 osoba (0,20%). Značajno veće obolevanje je bilo u prvoj grupi, sa relativnim rizikom 7,01. Postoji statistički značajna razlika u obolevanju između ovih grupa.

U grup lica gde je krpelj odstranjen samostalno ili od strane drugog nestručnog lica, odstranjivanje je vršeno na razne (čupanjem, upotrebom raznih hemikalija,

pincetom i dr.) koji su verovatno pospešili prelazak borelije iz krpelja u telo domaćina. Pretpostavlja se da gnječenje i kidanje krpelja može da dovede do regurgitacije crvenog sadržaja krpelja ili do izlivanja endolimfe krpelja na oštećenu kožu domaćina i time ubrza prelazak borelije i nastanak infekcije. Zbog toga Centar za suzbijanje i prevenciju bolesti (CDC), odsek za vektorske infektivne bolesti iz SAD, preporučuje da se pri odstranjivanju krpelja vodi računa da ne dođe do gnječenja krpelja i da se ne primenjuju nikakva hemijska sredstva [160].

U grupi ispitanika kod kojih krpelj nije odstranjen u celosti, obolelo je 20 od 917 osoba (2,18%), dok su u grupi ispitanika, sa kojih je krpelj odstranjen u celosti, obolele 9 od 4449 osoba (0,20%). Značajno veće obolevanje je bilo u prvoj grupi, sa relativnim rizikom 10,78. Postoji statistički značajna razlika u obolevanju između ovih grupa.

Razlog povećanog obolevanja u grupi pacijenata sa ostacima krpelja može da bude nepravilan postupak pri odstranjivanju krpelja, a ne zaostajanje rilice u koži. Onog trenutka kada se rilica odvoji od tela krpelja, borelija iz krpelja više ne može da dopre do rilice. Ako je borelija već dospela do rilice, onda je najverovatnije već inokulisana u kožu domaćina.

U ispitivanom periodu od 2000. do 2009. godine registrovano je 1178 obolelih od lajmske bolesti prosečne starosti  $44,76 \pm 20,448$ , s tim da su bili zastupljeni svi uzrasti od 1 do 89 godina života.

LB ne podleže obaveznom prijavljivanju brojnim evropskim i severnoameričkim zemljama npr. Austrija, Švedska, Švajcarska (od pre desetak godina), Francuska, Belgija, Holandija, Irska, Engleska i Vels, i Kanada.

Zbog toga se podaci o stopi incidencije za ove zemlje procenjuju na osnovu dostupnih prospektivnih epidemioloških studija, koje su obično ograničene na određena područja ( najčešće na područja sa visokom incidencijom LB). Prosečan godišnji broj slučajeva LB u svetu, na osnovu prijave oboljenja i procene u zemljama gde se LB ne prijavljuje, iznosi oko 85000 [238].

Mnogi stručnjaci smatraju da se prijavljuje značajno manji broj slučajeva LB od realnog, i neki od njih procenjuju da je realna stopa incidencije LB 2 do 3 puta veća od one koja se prijavljuje.

Na primer, Campbell i sar. [239] računaju da je realna incidencija LB u Vestčester okrugu, N.Y., 2.8 puta veća od one zabeležene pasivnim sistemom nadzora.

Slična situacija je nađena u severno centralnom Viskonsinu (Wisconsin), gde je svega 34% slučajeva LB prijavljeno, tako da je realna incidencija bila 2,9 puta veća [240].

Najveći broj obolelih je zabeležen u starosnoj grupi 50-59 godina (21,14%) i grupi od 60-69 (18,25%), dok je najmanji broj obolelih bio među starijim od 70 i mlađim od 20 godina.

U ukupnom broju obolelih ženski pol je bio zastupljeniji od muškog 684:494 (1,38:1) tj. sa 58% prema 42%. Zastupljenost ženskog pola je dominirala u starosnim grupama od 60-69 (Ž:M=154:61=2,52:1), gde je broj obolelih osoba ženskog pola bio 2,52 puta veći od obolelih muškog pola i u grupi od 50-59 godina (Ž:M=169:80=2,11:1), gde su osobe ženskog pola bile 2,11 puta zastupljenije.

Bennet et al. [43] su našli da u jugoistočnoj Švedskoj žene  $\geq 40$  imale 48% veći rizik za ubod krpelja nego muškarci ove uzrastne grupe, a 42% veći rizik u odnosu na žene mlađe od 40 godina, i 96% veći rizik nego muškarci mlađi od 40 godina.

Uočava se opadanje broja obolelih u drugoj polovini desetogodišnjeg perioda praćenja od 2000 do 2009 godine. Najveći broj obolelih, 176, je zabeležen 2002. godine, a najmanji, 82, 2006. godine.

U mnogim zemljama Evrope i Severne Amerike nije zabeležen određen trend u stopi incidencije LB (samo iregularne fluktuacije u obolevanju), npr. u Belgije, Švajcarskoj, R. Češkoj, Slovačkoj, Mađarskoj, Litvaniji, Estoniji, Hrvatskoj, Rusiji i državama SAD-a, Konektokatu, Rod Ajlandu i Njujorku, dok su druge zemlje prijavile rastuću incidenciju ovog oboljenja u poslednjoj dekadi, npr. Holandija,

Nemačka (istočna), Norveška, Finska, Danska, Engleska, Vels, Poljska i Bugarska, kao i američke države Pensilvanija, Viskonsin, Minesota i Delaveru [238].

LB zadržava prepoznatljivu fokalnu distribuciju, čak i u malim zemljama i regionima, što je uslovljeno distribucijom vektora ovog oboljenja [241, 242]. Količina i sastav šumskih staništa igraju veliku ulogu u tome. Postoje i hiperendemska visoko rizična područja ('hot spots'), sa godišnjom incidencijom od 1 100 LB slučajeva na 100,000 stanovnika. Ovakva područja su zabeležena u južnoj Švedskoj, npr. okrug Blekinge na obali baltičkog mora (prosečna stopa incidencije 465 na 100,000 između 1997 i 2003, i maksimum od 664 u 2000 [243] ), Alandska ostrva u Finskoj (oko 200/100,000 [244] ), nekoliko Brandenburg okruga u Nemačkoj (*Brieskow-Finkenheerd* i *Scharmützelsee*, sa 311 i 298 slučajeva na 100,000, u 2003. god. [245] ), cela Slovenija ( 1 200 na 100,000 u nekim delovima zemlje [246, 247]), Konektikat (do 1,000 na 100,000), i *Massachusetts* (Nantucket okrug, između 449 i 1247 na 100,000 od 1992. do 1999. god. [248]).

Kod najvećeg broja obolelih je do uboda krpelja došlo u opštini stanovanja -U opštini Čukarica 55/116 (47%), Rakovica 48/83 (58%), Savski Venac 27/49 (55%), Voždovac 66/126 (52%) i Zvezdara 59/123 (48%). Veliki broj obolelih, 449/1178 (38%), nije mogao da navede lokalitet na kome je došlo do uboda krpelja. Među obolelima koji su naveli lokalitet na kome je došlo do uboda krpelja, najveći broj je stanovao u navedenim opštinama- Čukarica 55/70 (79%), Rakovica 48/56 (86%), Savski Venac 27/37 (73%), Voždovac 66/94 (70%) i Zvezdara 59/70 (84%). U odnosu na opštinu stanovanja najveći broj obolelih je iz opština Novi Beograd, 149; Voždovac, 126; Zvezdara, 123.

Obolevanje od lajmske bolesti se javlja tokom cele godine od januara do decembra. Broj obolelih raste od januara do juna, kada dostiže svoj maksimum, i zatim opada do decembra. Najveći broj obolelih se javlja od maja do juna, kada se tokom tromesečnog perioda beleži 786(67%) od ukupnog broja obolelih (1178), tokom posmatranog perioda. Najveći broj obolelih je zabeležen u junu (325) i julu (253), a najmanji broj u decembru (11) i januaru (15).

Godišnji obrazac distribucije obolevanja od LB je snažno povezan sa sezonskim obrascem aktivnosti krpelja koji su u potrazi za domaćinom, uzimajući u obzir i inkubacioni period koji obično iznosi 1-4 nedelje (ali i do 2 meseca u nekim slučajevima; prosečno oko 7-12 dana) za EM, 3-9 nedelja (obično 4-6) za ranu neuroborelozu, 1,5-8 meseci (obično 2) za artritis, 6-12 meseci za kasnu neuroborelozu, nekoliko pa i više godina za acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) [209, 247, 249-251].

Stoga se LB kao oboljenje u svim svojim oblicima javlja tokom cele godine, mada je incidencija LB niska u poznu jesen, zimu, i rano proleće – obično se samo hronične manifestacije LB (artritis, kasna neuroborreliozna, ACA) prijavljuju u ovom periodu. Pik u broju obolelih od LB (epidemijska kriva je obično unimodalna) se javlja od juna do jula u Austriji [252], Bugarskoj [253], Hrvatskoj [254], Češkoj [255, 256], Francuskoj [257, 258], Nemačkoj [251, 259-263], Rusiji [209], Slovačkoj [264], Sloveniji [247], jugoistočnoj Švedskoj [243], i u SAD [241, 248, 265], što ukazuje da do infekcije dolazi uglavnom tokom druge polovine maja do druge polovine juna. U severnim zemljama (Estonija, Švedska), pik javljanja LB može da obuhvati i avgust [266], dok se u Alsace (Francuska), pik javlja u maju [267]. U južnoj Evropi se nekad javlja manji sekundarni pik u jesen (od oktobra do novembra), kada su lokalni vremenski uslovi pogodni za krpelje i za aktivnosti ljudi na otvorenom, npr. u Sloveniji [247].

U većini zemalja vreme javljanja LB je različito u zavisnosti od kliničkih manifestacija koje se prate. Npr. u Austriji, pik javljanja EM je juli, dok je pik javljanja neuroborelioze avgust i septembar [268]. Slično je i južnoj Švedskoj gde se većina EM javlja u avgustu, dok se druge kliničke manifestacije najviše javljaju u septembru [266]. Ovo se javlja zbog različitog inkubacionog perioda različitih kliničkih formi LB.

Dopunski faktor koji utiče na sezonalnost LB je ljudsko ponašanje i aktivnosti u prirodi, tj. koincidencija maksimalne aktivnosti vektora sa ponašanjem i aktivnostima ljudi u toplijim mesecima godine [263].

Najveći procenat obolelih od LB činili su penzioneri (32%), a zatim službenici (25%) i radnici (11%).

Primer populacione grupe u riziku su šumski radnici, vojnici, farmeri, lovci i ostali radnici na otvorenom. Na primer, seropozitivnost na LB je visoka među šumskim radnicima u većini zemalja: Francuska 22% (a svega 4% u opštoj populaciji [269] ), Austrija 14–18% [145] , Bugarska 18% [270] i Italija do 27% [271]. Farmeri takođe imaju veliku stopu seropozitivnosti, npr. 15% u Bugarskoj [270].

Međutim, u većini evropskih zemalja, profesionalna ekspozicija je prisutna kod svega 2% LB slučajeva [187] ; to je tipično bolest vezana za rekreativne aktivnosti, koja se dobija tokom praznika i aktivnosti u slobodno vreme [187, 250, 272], uključujući i bavljenje sportovima u šumskom području.

U Švajcarskoj, 8.1% od 558 izviđača ima serokonverziju tokom 1 sezone, ali samo 0.8% od njih razvije kliničke manifestacije LB – tako da je odnos između aparentne i inaparentne infekcije bio 1: 9 [273].

Najzastupljenije su bile kožne manifestacije LB 1098/1178 (93,21%), dok su ostale kliničke manifestacije bile zastupljene u daleko manjem broju: neurološke u 33/1178 (2,80%) slučajeva, reumatološke u 29/1178 (2,46%) slučajeva, kardiološke u 13/1178 (1,10%) slučajeva, a infektivni sindrom kao jedina manifestacija LB je zabeležen u svega 5/1178 (0,42%) slučajeva.

Najčešće je registrovana rana manifestacija lajmske bolesti EM. Inkubacioni period za pojavu EM je utvrđen kod 328 obolelih osoba. Prosečan inkubacioni period za pojavu EM je iznosio 10 dana ( $10,48 \pm 8,029$ ), a kretao se od 1 do 35 dana.

Kod obolelih od LB se u najvećem procentu beležio ubod krpelja u predelu nogu i gluteusa, 58%. Druge lokalizacije uboda su registrovane u znatno manjem procentu.

LB pogađa ljude svih starosnih kategorija, ali distribucija obolevanja po godinama starosti je obično bimodalna u većini zemalja, sa prvim (nižim) maksimumom kod dece 5–9 (14) godina starosti, i sekundarnim (višim) maksimumom kod odraslih starosti (45) 50–64 (69) godina. A niže obolevanje se zapaža kod mladih ljudi između (15) 20 i 24 godina starosti. Takva distribucija obolevanja je zabeležena u Bugarskoj [274] , Hrvatskoj [254] , Češkoj [255, 256, 275] , Engleskoj i Velsu [276] , Nemačkoj [251, 259-263], Mađarskoj [272, 277], Slovačkoj [264], Sloveniji [247] , jugoistočnoj Švedskoj [243, 278] , i SAD [241, 248] . Interesantno je da je serološka studija u Švedskoj takođe pokazala bimodalni obrazac u odnosu na starosne grupe: antitela na *B. burgdorferi* s.l. u u najvećem procentu pronađena kod osoba mlađih od 20 godina i kod osoba starijih od 50 godina, dok su u manjem procentu bila zastupljena kod osoba od 21 do 50 godina, sa minimumom između 21 do 30 godina starosti [279] . Objašnjenje ovih razlika u obolevanju među starosnim grupama mogla bi da budu povezana sa različitim aktivnostima u prirodi i različitim obrascima ponašanja u slobodno vreme između ovih grupa [263].

Lymphocytoma se češće ili skoro isključivo javlja kod dece ispod 16 godina, dok se ACA uglavnom javlja kod starijih osoba [145, 251, 259, 266, 277, 280]. Takođe, neuroboreloza i artritis može biti češći kod dece nego kod odraslih [259] . Berglund et al. [266] su prikazali neuroboreliozu kod 28% dece, ali samo kod 14% odraslih pacijenata u južnoj Švedskoj.

Lokalizacija uboda krpelja se razlikuje između starosnih grupa: kod dece uglavnom na ušima, glavi i vratu (49% uboda u odnosu na 2% kod odraslih u Švedskoj, 23 prema 1% u Nemačkoj, 23 prema 2% u Bugarskoj), dok su kod odraslih predilekciona mesta za ubod krpelja donji ekstremiteti: 62, 60, i 63.5% uboda u Švedskoj, Nemačkoj i Bugarskoj [259, 266, 274] .

Rezultati distribucije obolelih od LB u odnosu na pol se razlikuju među zemljama. U SAD, muškarci (51.9%) su brojniji od žena u periodu od 1992–1998, posebno među decom i adolescentima uzrasta 5–19 godina, ali i u kategoriji odraslih preko 60 godina [241, 265] . U drugu ruku, blaga predominacija žena (obično 54–60% žena među obolelim od LB) se beleži u većini evropskih zemalja,

tj. u Austriji [268] , Češkoj [255, 281] , Nemačkoj [259, 263] , Slovačkoj [264] , Sloveniji [247] , i Švajcarskoj [282]. U jugoistočnoj Švedskoj, među 3443 slučajeva EM zabeleženih u periodu od 1997–2003, 54.5% su bile žene, i dominacija žena je posebno upadljiva u starosnoj grupi 50–74 years (60.1%) [278]. U Italiji, žene su bile češće inficirane nego muškarci [271], dok su 49.9% od 1175 slučajeva LB u Mađarskoj bile žene [277] .

ACA, kasna hronična manifestacija LB, češće pogađa žene nego muškarce [145, 251, 282]. Reinfekcija borelijom je 6 puta češće zabeležena kod žena nego kod muškaraca u južnoj Švedskoj, i skoro sve žene sa reinfekcijom su bile starije od 40 kod, u menopauzi. Interesantno je i da u Švedskoj žene privlače više krpelja od muškaraca, mada provode aproksimativno 30% manje vremena u prirodi od muškaraca [278] .

Lokalizacija uboda krpelja kod žena i muškaraca pokazuje izvesne razlike: predilekciono mesto za ubod krpelja kod žena su donji ekstremiteti i grudi, a kod muškaraca donji ekstremiteti i genitalije [266] .

Jedini kompetentni vektori za prenos patogene borelije na ljude su krpelji I. ricinus kompleksa: *I. ricinus*, *I. persulcatus*, *I. scapularis* i *I. pacificus*. Većina obolelih od lajmske bolesti su inficirani češće preko nimfi nego odraslih ženki krpelja, u Severnoj Americi i Evropi [187, 191, 283-289]. Nimfe su brojnije na terenu i, zbog manjih dimenzija, teže se uočavaju na telu čoveka u odnosu na ženke krpelja. U Konektikatu (Connecticut) 1989–1996, Vestčesteru (Westchester county -New York state) 1991–1996 i Južnoj Moraviji u Češkoj 1991–2001, tri nezavisna tima su utvrdila da lokalna godišnja incidencija humane LB značajno korelira ( $R^2 = 58-69\%$ ) sa prisustvom nimfi ali ne i ženki krpelja [286, 287, 290].

U periodu od 2000. do 2009. godine je sa 5 lokaliteta na teritoriji 5 opština grada Beograda, izabranih na osnovu epidemiološko-ekoloških indikacija, sakupljeno 9648 jedinki krpelja.

Među prikupljenim krpeljima najzastupljenije su bile nimfe 3139/9648 (33%), zatim ženke 2915/9648 (30%) i mužjaci 2508/9648 (26%), dok su larve bile najređe 1048/9648 (11%).



Nativnom pretragom prikupljenih krpelja na *B.burgdorferi* je utvrđeno da je najveći procenat inficiranih krpelja bio među nimfama (24,47%) i ženjkama (24,01%), zatim mužjacima (20,22%), a najmanji među larvama (14,31%).

Inficiranost krpelja po godinama je prikazana na grafikonu 23 i kretala se od 19,49% u 2006. godini do 24,37% u 2007. godini. Prosečna inficiranost za ovaj period je iznosila 21,92% ( $0,2192 \pm 0,0146$ ).

Najniža inficiranost je zabeležena među larvama 2005. godine od 3,92%, a najviša vrednost od 29,59% među ženjkama 2007. godine

U Evropi, *B. burgdorferi* s.l. se može naći od Italije do Islanda i od Portugalije do Rusije [291]. Prosečna zaraženost krpelja *I. ricinus* sa *B. burgdorferi* je 1.9% za larve, 10.8% za nimfe i 17.4% za adulte [292]. Prijavljivani su i veći procenti zaraženosti krpelja, a uglavnom se radi o rezultatima koji su dobijeni uz pomoć PCR-a. Na primer, u Portugaliji je DNK *B. burgdorferi* nađena u 75% krpelja *I. ricinus* [291]. Zabeležene su lokalne i vremenske varijacije procentu zaraženosti krpelja.

Na ispitivanim lokalitetima se inficiranost krpelja kretala od 20,11% na Adi Ciganliji (Čukarica) do 23,03% u Košutnjaku (Rakovica). Najniži procenat inficiranosti je zabeležen kod larvi prikupljenih na Topčideru (Savski Venac) u iznosu od 12,50%, a najveći procenat među ženjkama prikupljenih u Košutnjaku, 26,09%.

Prosečna vrednost flag/časa je bila najniža na lokalitetu Topčider (14 f/č), a najveća na lokalitetu Avala (46 f/č).

Brojnost krpelja (ženki, žutaka i mužjaka) u prirodi raste početkom godine i dostiže svoj maksimum u maju, kada počinje da opada, da bi u novembru njihov broj naglo opao na veoma niske vrednosti. Broj larvi počinje da raste u junu i dostiže maksimum u julu, a zatim polako opada do novembra.

Vrednost flag/časa naglo raste sa 17 f/č u martu na 49 f/č u maju, kada dostiže svoj maksimum, zatim naglo opada na 23 f/č u julu i nastavlja polako da opada do 5 f/č u novembru.

Inficiranost krpelja tokom godine pokazuje trend opadanja. Najveća vrednost se beleži u martu (24,18%), polako opada do oktobra (19,13%), da bi u novembru naglo opala na najnižu vrednost (13,04%).

Najveća inficiranost ženki je zabeležena u septembru (26,73%) i martu (26,45); lutaka u julu (28,72); mužjaka u martu (22,52%) i larvi u avgustu (17,58%).

Inficiranost mužjaka je najveća u martu i pokazuje konstantan trend opadanja do novembra. Inficiranost ženki pokazuje manja kolebanja početkom godine, sledi pik u septembru i nakon opada do najniže vrednosti. Inficiranost lutaka pokazuje trend porasta do jula, kada dostiže svoju maksimalnu vrednost i nakon toga lagano opada. Inficiranost larvi se beleži tek u junu kada počinje njihova aktivnost, dostiže svoju maksimalnu vrednost u avgustu i nakon toga opada.

Utvrđena je pozitivna korelacija između vrednosti EIR i obolevanja posmatrano po godinama praćenja. Spearman-ov koeficijent  $\rho=0,628$ ;  $p=0,026$  je pokazao da korelacija statistički značajna. Pearson-ov koeficijent linearne korelacije nije pokazao statističku značajnost (0,538;  $p=0,054$ ).

Najveća brojnost nimfi je zabeležena u maju (17 f/č) i junu (14 f/č), a najmanja u novembru (1 f/č) i martu (2 f/č). Vrednosti EIR su pratile vrednosti flag/časa pa su najveće vrednosti zabeležene u maju (0,0671) i junu (0,0573), a najniže u novembru (0) i martu (0,0092). Najveći broj obolelih je zabeležen u junu (325 obolela) i julu (253 obolela), a najmanji u novembru (19 obolela) i martu (26 obolela).

Od početka godine broj obolelih rapidno raste i dostiže svoj maksimum u junu, a zatim naglo opada do septembra i nastavlja polako da opada do novembra. EIR naglo raste početkom godine i dostiže svoj maksimum u maju, a zatim polako opada do kraja godine.

Postoji pozitivna korelacija između vrednosti EIR i broja obolelih posmatrano po mesecima. Spearman-ov koeficijent  $\rho=0,900$ ;  $p<0,0001$  je pokazao da korelacija statistički značajna. Pearson-ov koeficijent linearne korelacije je takođe pokazao statističku značajnost (0,832;  $p=0,003$ ).

U četiri državna parka locirana u endemskim regionima za LB u Wisconsin-u je istraživano prisustvo krpelja *Ixodes scapularis* tokom maja i juna 1998. godine. Brojnost nimfi je varirala između parkova sa prosečnim brojem jedinki po satu skupljanja od 6.2 +/- 3.8 do 47.1 +/- 36.3 (prosečna vrednost +/- SD). Nimfe su bile testirane na prisustvo *B.burgdorferi* kulturom na BSK podlozi i kod 7-12% je bila utvrđena infekcija. Prosečan rizik za ubod od inficirane nimfe (entomološki indeks rizika) se kretao od 0.5 do 5.2 inficirane nimfe na sat. Najveći EIR je zabeležen na malom ostrvskom parku na severozapadu Viskonsina tokom zadnje nedelje maja (8.0 inficiranih nimfi na sat). Ovi rezultati su ukazali na niži rizik ekspoziciji LBU Viskonsinu u poređenju sa visoko endemičnim regijama na severoistoku SAD-a [293].

Prosečna brojnost krpelja po lokalitetima za ispitivani period se kretala od 5 f/č na Adi Ciganliji i Topčideru do 15 f/č na Avali. Prosečan entomološki indeks rizika je bio najveći na Avali, a najmanji na Adi Ciganliji. Broj obolelih za ispitivani period se kretao od 37 na Topčideru do 94 na Avali.

Utvrđena je pozitivna korelacija između EIR i broja obolelih na ispitivanim lokalitetima, međutim ova korelacija nije bila statistički značajna.

U studiji koja je imala cilj da utvrdi distribuciju krpelja i patogena na jugu države Njujork pokriveno je 89550 m<sup>2</sup> na 34 lokacija 1995. godine i 51540 m<sup>2</sup> na 40 lokacija tokom 1996. godine. *I. scapularis* je prikupljen na 90% ispitivanih lokacija, i regionalno je utvrđen porast brojnosti nimfi od 2,5 puta u 1996. u odnosu 1995. godinu [294]. Nije nađena korelacija između procenjenog rizika i prijavljenih slučajeva LB. Disparitet rizika i obolevanja na lokalitetima ukazuje na potrebu da se nadzor nad vektorima i patogenima vrši na regionalnom nivou. EIR može biti od velike pomoći u identifikaciji lokaliteta na kojima ciljano treba sprovoditi mere kontrole i suzbijanja vektora.

Rizični ekosistemi i staništa su listopadni ili mešoviti šumski ekosistemi koji odgovaraju distribuciji glavnih vektora (*I. ricinus* krpelja), zajedno sa gradskim parkovima i gradskim baštama [259-262, 295], posebno baštama koje su udaljene do 200 m od šuma [296]. U regionu Wurzburg u Nemačkoj, većina slučajeva LB

su bili prijavljeni u severno-zapadnim šumskim područjima, a manje slučajeve u južnim, pretežno poljoprivrednim predelima [259]. Slično i u Brandenburg State, u Nemačkoj, većina LB slučajeva se javljala u lokalitetima u blizini vlažnih šuma, dok je niska stopa obolevanja prijavljivana u područjima sa raširenim agroekosistemima [262]. Brandenburg, koji stalno prijavljuje oko polovinu od ukupnog broja slučajeva LB iz 6 istočno Nemačkih oblasti, je znatno bogatiji šumskim i vodenim staništima u odnosu na ostalih 5 oblasti [262].

Postoji veći rizik nastanka LB u ekotonima, graničnim područjima između šuma i polja/ livada, mada je veća gustina zaraženih vektora- krpelja unutar šuma; ovo je efekat češćeg prisustva ljudi duž ivica ovih staništa [297]. Osim toga, fragmentacija šuma u suburbanim područjima (Connecticut, USA) teoretski predstavlja veći rizik (veći entomološki rizik) zbog veće zastupljenosti ekotona [298, 299].

Međutim, u jednoj studiji, incidencija LB je bila iznenađujuće niža u fragmentiranim staništima, jer je ljudsko ponašanje značajnije uticalo na rizik od LB [300]. *Prusinski et al.* [301] su proučavali efekat strukture šumskog staništa na rizik od LB, i zaključili da struktura i rasprostranjenost prizemne vegetacije diktira gustinu vektora. Sa druge strane, *Nicholson i Mather* [302] nisu našli da biljne zajednice deluju kao prediktivni faktor na rizik od LB u analizi baziranoj na geografskom informacionom sistemu.

Na ekološki faktor rizika utiču brojne varijable. Na primer, ponovno pošumljavanje dovodi do porasta populacije ne samo šumskih glodara, već i jelena, glavnih domaćina adultnih formi krpelja. Porast populacije jelena (glavnih domaćina adultnih formi krpelja u šumama, ali nekompetentnih domaćina za boreliju) utiče na povećanje obolevanja od LB [303]. U centralnoj Boemiji, *Zeman i Januška* [304] su našli da je rizik od LB u korelaciji sa gustinom populacije divljači (jelen, srna, muflon, divlja svinja) bez obzira na brojnost miševa. Ipak, generalno, povećanje populacije kompetentnih domaćina (šumskih glodara) obično utiče na porast incidencije od LB. Povećan rod žireva favorizuje populaciju šumskih glodara i jelena, što rezultuje povećanjem brojnosti krpelja [305].

Parametri koji se ocenjuju u okviru ekološkog indeksa su pogodnost, veličina i pristupačnost staništa, a zatim inficiranost krpelja i brojnost adultnih krpelja. Za pogodnost, veličinu i pristupačnost staništa najnižu ocenu je dobio Topčider, a najvišu Avala. Inficiranost krpelja je bila najniža na Adi Ciganliji, a najviša na Košutnjaku. Brojnost adultnih formi krpelja je bila najveća na Avali, a najmanja na Adi Ciganliji i Topčideru. Ekološki indeks je bio najveći za Avalu, a najmanji za Topčider.

Najviše vrednosti ekološkog indeksa i broja obolelih su zabeleženi na Avali (Voždovcu) (EI 23; 94 slučaja LB), a najniže na Topčideru (Savskom Vencu) (EI 16; 37 slučaja LB). Na ostalim lokalitetima je vrednost ekološkog indeksa 20, a broj obolelih iznosi 56 na Košutnjaku (Rakovici), a 70 na Adi Ciganliji (Čukarica) i Zvezdari.

Uočena je pozitivna korelacija između ekološkog indeksa i broja obolelih na ispitivanim lokalitetima. *Spearman*-ov koeficijent  $\rho=0,918$ ;  $p<0,014$  je pokazao da korelacija statistički značajna. *Pearson*-ov koeficijent linearne korelacije je takođe pokazao statističku značajnost (0,956;  $p=0,006$ ).

Grupa autora je ispitivala vrednosti EI u Slovačkoj i utvrdila da EI može biti koristan u proceni rizika od transmisije LB u određenim područjima ukazujući na neophodnost preduzimanja odgovarajućih preventivnih mera [306].

## 8 ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata studije može se zaključiti da je rizik od pojave rane faze lajmske bolesti nakon uboda krpelja relativno mali (0,54%).

Kod velike većine obolelih (93,21%) se javljaju kožne manifestacije LB bez zahvatanja drugih organa. Ostale kliničke manifestacije se javljaju sa daleko manjom zastupljenošću: neurološke (2,80%), reumatološke (2,46%), kardiološke (1,10%) slučajeva, a infektivni sindrom kao jedina manifestacija LB je zabeležen u svega 0,42% slučajeva.

Rezultati istraživanja pokazuju da su osobe koje su samostalno odstranjivale krpelja bile u većem riziku od pojave LB. Takođe su bile u većem riziku i osobe kod kojih krpelj nije odstranjen u potpunosti.

Sa porastom vremena boravka krpelja u koži raste i rizik od pojave LB. U povećanom riziku od obolevanja od LB su osobe kod kojih je krpelj boravio u koži preko 24 sati, a naročito osobe kod kojih je krpelj boravio u koži preko 48 sati. Krpelja treba što je moguće pre odstraniti iz kože, a najbolje je u periodu do 24 časa.

Ne preporučuje se rutinska upotreba antibiotika nakon uboda krpelja. Profilaktička upotreba antibiotika bi se mogla razmatrati samo kod osoba koje pripadaju grupama koje su u povećanom riziku od pojave EM (osobe kod kojih je krpelj duže boravio u koži, preko 24 časa, a krpelj je odstranjen samostalno ili nepotpuno).

EIR je pokazao značajnu korelaciju sa brojem obolelih posmatrano u odnosu na vreme praćenja tj. po godinama i mesecima, ali nije pokazao značajnu korelaciju u odnosu na lokalitete. EI je pokazao značajnu korelaciju sa obolevanjem u odnosu na lokalitete jer je pored brojnosti i inficiranosti krpelja uzimao u obzir i druge ekološke parametre. Oba indeksa rizika mogu poslužiti kao koristan metod za procenu rizika od transmisije LB na određenim područjima ukazujući na neophodnost preduzimanja odgovarajućih preventivnih mera kako na pojedinačnom nivou tako i na nivou šire društvene zajednice.

## 9 LITERATURA

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 29: 7-17.
2. Afzelius A. Erythema chronicum migrans. *Acta Dermatol Venereol* 1921;2: 120-125.
3. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, Shope RE, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine* 1979;58:281-294.
4. Steere AC, Gibofsky A, Patarroyo ME, Winchester RJ, Hardin JA, Malawista SE. Chronic Lyme arthritis: clinical and immunogenetic differentiation from rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1979; 90: 896-901.
5. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 8-16.
6. Hewitt J, Illouz G, Girouin D et al. Erythema chronicum migrans suivi d'une polyarthrite sero-négative. Premier cas européen d'arthrite de Lyme? *Société française de Dermatologie, Journées dermatologiques de Paris* 1980;87.
7. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease - tick borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317-1319.
8. Johnson SE, Klein GC, Schmid GP et al. Lyme disease: a selective medium for isolation of the suspected etiological agent, a spirochete. *J Clin Microbiol* 1984; 19:81-82.
9. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 733-740.
10. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 740-742.
11. Asbrink E, Hovmark A. Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1985;93:161-3.
12. Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt B. The spirochetal etiology of Erythema chronicum migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol* 1984; 64:506-512.
13. Ackermann R, Kabatzki J, Boisten HP, Steere AC et al. Ixodes ricinus spirochete and European Erythema chronicum migrans disease. *Yale J Biol Med* 1984; 57:573-580.
14. Stanek G. Lyme disease and related disorders. *Microbiol sci* 1985;1(8):231-234.
15. Fendt H. Beiträge zur Kenntnis der sogenannten Sarcoiden Geschwülste der Haut. *Arch Derm Syph* 1900;53:213.
16. Spiegler E. Über die sogenannte Sarcomatosis cutis. *Arch Derm Syph* 1894;27:163.
17. Lipschutz B. Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). *Arch Derm Syph (Berl)* 1913; 118: 349-356.
18. Weber K, Puzik A, Becker T. Erythema-migrans-Krankheit. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 1182-1190.

19. Levine JF, Wilson ML, Spielman A. Mice as reservoirs of the Lyme disease spirochete. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:355-360.
20. Steere AC, Malawista SE. Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of *Ixodes dammini*. *Ann Intern Med* 1985;103:382-384.
21. Barbour AG, Burgdorfer W, Hayes SF et al. Isolation of a Cultivable Spirochete from *Ixodes ricinus* ticks of Switzerland. *Curr Microbiol* 1983;8:123-126.
22. Dekonenko EJ, Steere AC, Berardi VP, Kravchuk LN. Lyme borreliosis in Soviet Union: a cooperative US-USSR report. *J Infect Dis* 1988; 158: 748-753.
23. Burgdorfer W, Lane RS, Barbour AG et al. The Western black-legged tick, *Ixodes pacificus*: a Vector of *Borrelia burgdorferi*. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:925-930.
24. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase PW, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1977;86: 685-698.
25. Steere AC, Broderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am J Epidemiol* 1978;108: 312-321.
26. Wallis RC, Brown SE, Kloter KO, Main AJ. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: field study of ticks. *Am J epidemiol* 1978;108: 322-327.
27. Anderson JF. Epizootology of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; 77: 23-24.
28. Kovalevskij Ju, Korenberg IE, Niitolkin IG. Optimizacija sposoba ocenki zaraženosti i stepen individualnoj inficiranosti klešči borelijami. *Med Parazitol* 1991;3: 17-21.
29. Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomen of Lyme disease. *Science* 1993;260: 322-327.
30. Lane RS, Piesman J, Burgdorfer W. Lyme borreliosis. *Annu Rev Entomol* 1991;36: 587-609.
31. 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: 936-947.
32. Oliver JH, Owsley MR, Hutcheson HJ, et al. Conspecificity of the tick *Ixodes scapularis* and *I. dammini*. *J Med Entomol* 1993; 30: 54-63.
33. Anderson JF. Epizootiology of *Borrelia* in *Ixodes* tick vectors and reservoir hosts. *Rev Infect Dis* 1989; 6: 451-59.
34. Randolph SE, Gern L, Nuttal M. Co-feeding Ticks: Epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitol Today* 1996; 12: 472-9.
35. Piesman J, Mather TN, Telford SR. Concurrent *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* infection in Nymphal *Ixodes dammini*. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 446-7.
36. Burgdorfer W, Anderson J, Gern L, Lane R, Piesman J, Spielman A. Relationship of *Borrelia burgdorferi* to its Arthropod Vectors. *Scand J Infect Dis* 1991; 77: 35-40.
37. Leibish G, Weber FB, Leibisch A. The infection with *Borrelia burgdorferi* s.l. in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*) and ticks. *Parassitol* 1996; 38(1-2): 385.



38. Anderson JF, Johnson RC, Magnarelli LA, Hyde FW. Involvement of birds in the epidemiology of the Lyme disease agent *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immunol* 1996; 51: 394-6.
39. Lane SR. Susceptibility of the western fence lizard (*Sceloporus occidentalis*) to the Lyme borreliosis spirochete (*Borrelia burgdorferi*). *Am J Trop Med Hyg* 1990;42(1): 75-82.
40. Lennhoff C. Spirochaetes in aetiologically obscure diseases. *Acta Dermatol Venereol* 1948; 28:295-324.
41. Johnson RC, Schmid GP, Hyde FW, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Borrelia burgdorferi* sp.nov.: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Bacteriol* 1984; 34: 496-497.
42. Bosler EM, Coleman JL, Benach JL, Massay DA. Natural distribution of the ixodes dammini spirochete. *Science* 1993; 220: 321-322.
43. Schulze TL, Bowen GS, Lakat MF, Parkin WE, Shilzer JK. The role of adult ixodes dammini (acari: ixodidae) in the transmission of Lyme disease in New Jersey, USA. *J Med Entomol* 1985; 22: 88-93.
44. Randolph JD, Bourell KW, Akins DR, Brusca JS. Analysis of *Borrelia burgdorferi* membrane architecture by freeze-fracture electron microscopy. *J Bacteriol* 1994; 176: 21-3.
45. Wilske B, Anderson JF, Baranton G, Barbour AG, Hovindhougen K, Johnson RC, Preac-Mursic V. Taxonomy of *Borrelia* spp. *Scand J Infect Dis* 1991; 77: 108-29.
46. Wilske B, Preac-Mursic V, Gobel UB, et al. An OspA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and OspA sequence analysis. *J Clin Microbiol* 1993;31: 340-350.
47. deSilva AM, Fikrig E. Arthropod- and host-specific gene expression by *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Invest* 1996; 99: 377-379.
48. de Silva AM, Telford SR, Brunet LR, Barthold SW, Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine. *J Exp Med* 1996;183: 271-275.
49. Schwan TG, Piesman J, Golde WT, Dolan MC, Rosa PA. Induction of an outer surface protein on *Borrelia burgdorferi* during tick feeding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 2909-2913.
50. Ribeiro JMC, Mather TN, Piesman MJ, Spielman A. Dissemination and salivary delivery of Lyme disease spirochetes in vector ticks (acari: ixodidae). *J Med Entomol* 1987;24: 201-205.
51. Lindquist S. The heat shock response. *Annu Rev Biochem* 1986; 55: 1191.
52. Luft BJ, Gorevic PD, Jiang W, Munoz P, and Dattwyler RJ. Immunologic and structural characterisation of the dominant 66 to 73-kDa antigens of *Borrelia burgdorferi*. *J Immunol* 1991; 146: 2776-82.
53. Coleman JL, Benach JL. Characterisation of antigenic determinants of *Borrelia burgdorferi* shared by other bacteria. *J Infect Dis* 1992; 165: 658-66.

54. Craft JE, Fischer DK, Shimamoto GT, Steere AC. Antigens of *Borrelia burgdorferi* recognized during Lyme disease: appearance of new IgM response and expansion of the IgG response late in the illness. *J Clin Invest* 1986;78: 934-39.
55. Collins C, Peltz G. Immunoreactive epitopes on an expressed recombinant flagellar protein of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 1991; 59: 514-20.
56. Coleman JL, Rogers RC, Benach JL. Selection of an escape variant of *Borrelia burgdorferi* by use bactericidal monoclonal antibodies of OspB. *Infect Immun* 1992; 60: 3098-104.
57. Moskophidis M, Luther B. Monoclonal antibodies with in vitro borreliaicidal activities define the outer surface proteins A and B of *Borrelia burgdorferi*. *Zbl Bakt* 1993; 279: 201-13.
58. Fikrig E, Barthold SW, Marcantonio N, Deponte K, Kantor FS, Flavell RA. Roles of OspA, OspB and flagelin in protective immunity to Lyme borreliosis in laboratory mice. *Ro Infect Immun* 1992; 60: 657-61.
59. Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G, Liegl G, Gueye W. Detection of IgM and IgG antibodies to *Borrelia burgdorferi* using different strains as antigen. *Zentralbl Bacteriol Suppl* 1989; 18: 299-309.
60. Magnarelli LA, Fikrig E, Padula SJ, Anderson JF, Flavell RA. Use of recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi* in serologic tests for diagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 237-40.
61. Scriba M, Ebrahim JS, Schlott T, Eijfert H. The 39-kilodalton protein of *Borrelia burgdorferi*: a target for bactericidal human monoclonal antibodies. *Infect Immun* 1993; 61: 4523-26.
62. Rasiah C, Rauer S, Gassman GS, Vog tA. Use of a hybrid protein consisting of the variable region of the *Borrelia burgdorferi* flagellin and part of the 83-kDa protein asx antigen for serodiagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1011-17.
63. Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle W. Improvement of Lyme Borreliosis Serodiagnosis by a Newly Developed Recombinant Immunoglobulin G (IgG) and IgM Line Immunoblot Assay and Addition of VlsE and DbpA Homologues. .
64. Eicken C, Sharma V, Klabunde T, Lawrenz MB, Hardham JM, Norris SJ, et al. Crystal Structure of Lyme Disease Variable Surface Antigen VlsE of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem* 2002; 277 (24):21691-6.
65. Fischer JR, Parveen N, Magoun L, Leong JM. Decorin-binding proteins A and B confer distinct mammalian cell type-specific attachment by *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete. *PNAS* 2003;100 (12): 7307-12.
66. Marconi RT, Cajens S, Munderloh UG, Samuels DS. Analysis of linear plasmid dimers in *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates: Implications concerning the potential mechanism of linear plasmid replication. *J Bacteriol* 1996; 178: 3357-61.
67. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Wormser GP Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:484-509.

68. Wang G, van Dam AP, Schwartz I, Danker J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1999;12: 633-53.
69. Canica MM, Nato F, du ML, Mayie JC, Baranton G, Postic D. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afyellii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 441-8.
70. Ohlenbusch A, Matuschka F, Richter D, et al. Etiology of acrodermatitis chronica atropicans lesion in Lyme disease. *J Infect Dis* 1996;174: 421-423.
71. Eiffert H, Ohlenbusch A, Christen HJ, Thomssen R, Spielman A, Matuschka FR. Nondifferentiation between Lyme disease spirochetes from vector ticks and human cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1995; 171: 476-9.
72. van Dam AP, Kuiper H, Vos K, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 708-17.
73. Persing DH, Telford SM, Rys PN, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in museum specimens of *Ixodes dammini* ticks. *Science* 1990; 249: 1420-1423.
74. Scrimanti RJ. Erythema chronicum migrans. *Arch Derm* 1970;102: 104-109.
75. Baranton G, Postic D, Saint Girons I, et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42: 378-383.
76. Thomas JA. Interaction of Lyme disease spirochetes with cultured eucaryotic cells. *Infect Immun* 1989; 57(4): 1324-26.
77. Seinost G, Dykhuizen DE, Dattwyler RJ, et al. Four clones of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto cause invasive infection in humans. *Infect Immun* 1999; 67: 3518-24.
78. Coleman JL, Gebbia JA, Piesman J, Degen JL, Bugge TH, Benach JL. Plasminogen is required for efficient dissemination of *B. burgdorferi* in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice. *Cell* 1997;89: 1111-9.
79. Guo BP, Brown L, Dorward DW, Rosenberg LC, Hook M. Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol* 1998;30: 711-23.
80. Probert WS, Johnson BJB. Identification of a 47 kDa fibronectin-binding protein expressed by *Borrelia burgdorferi* isolate B31. *Mol Microbiol* 1998;30: 1003-15.
81. Brown EL, Wooten RM, Johnson BJB, et al. Resistance to Lyme disease in decorin-deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 845-52.
82. Hirschfeld M, Kirschning CJ, Schwander R, et al. Inflammatory signaling by *Borrelia burgdorferi* lipoproteins is mediated by toll-like receptor 2. *J Immunol* 1999;163: 2382-6.
83. Kang I, Barthold SW, Persing DH, Bockenstedt LK. T-helper-cell cytokines in the early evolution of murine Lyme arthritis. *Infect Immun* 1997; 65:3107-11.
84. Muellegger RR, McHugh G, Ruthazer R, Binder B, Kerl H, Steere AC. Differential expression of cytokine mRNA in skin specimens from patients with erythema migrans or acrodermatitis chronica atropicans. *J Invest Dermatol* 2000;115:1115-23.

85. Krause A, Brade V, Schoerner C, Solbach W, Kalden JR, Burmester BR. T cell proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis: autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis Rheum* 1991;34:393-402.
86. Subversion of the host fibrinolytic pathway for invasion by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. VI International conference on Lyme borreliosis. Bologna, *Advances in Lyme borreliosis research*, 1994; 97-100.
87. Ultrastructural alterations in human phagocytes upon incubation with *B. burgdorferi*: a clue to pathogenicity? VI International conference on Lyme borreliosis. Bologna, *Advances in Lyme borreliosis research*, 1994; 80-4.
88. Montgomery RR, Malawista SE. Degradation of *Borrelia burgdorferi* within macrophage lysosomes: an ultrastructural study. VI International conference on Lyme borreliosis. Bologna, *Advances in Lyme borreliosis research*, 1994; 84-7.
89. Klempner MS, Noring MP, Peacocke M, Georgilis K, Braden C, Rogers AR. Invasion of human skin fibroblast by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. A29, V International conference on Lyme borreliosis. Arlington, *Book of Abstracts*, 1992; 164.
90. Chaperone activities and subcellular localization of *Borrelia burgdorferi* HSP60 and HSP70. VI International conference on Lyme borreliosis. Bologna, *Advances in Lyme borreliosis research*, 1994; 47-50.
91. Switalski ML, Butcher GW, Baker JR, Hook M, Piesman J, Johnson JB. Interactions of *Borrelia burgdorferi* with cartilage proteoglycan. V International conference on Lyme borreliosis. Arlington, *Book of Abstracts*, 1992; A28: 160.
92. Garcia Monco JC, Benach J. Spectrum of lipid reactivity in Lyme disease. V International conference on Lyme borreliosis. Arlington, *Book of Abstracts*, 1992; A24: 139.
93. Sigal LH, Williams S. Molecular mimicry in Lyme disease: H9724 interferes with neural cell differentiation. VI International conference on Lyme borreliosis. Bologna, *Advances in Lyme borreliosis research*, 1994; 93-6.
94. CDC. Lyme Disease-United States, 2001-2002. *MMWR Weekly*, 2004; 53(17): 365-9.
95. Duray PH, Steere AC. Clinical Pathologic Correlations of Lyme Disease by Stage. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 65-79.
96. Habich GS, Beck G, Benach JL. The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Lyme Disease. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 80-6.
97. Coleman JL, Benach JL. Isolation of antigenic Components from the Lyme Disease Spirochete: Their Role in Early Diagnosis. *J Infect Dis* 1987; 155(4): 756-65.
98. Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med* 2003;348:2472-4.
99. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115-25.
100. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. Erythema migrans in and early Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98( 4A): 15-24.

101. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme Borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996; 100: 502-8.
102. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, et al. Clinical characteristic and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 2002; 136: 421-8.
103. Steere AC, Sigal LH, Rahn DW, Craft JE, DeSanna ET, Malawista SE. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 22-26.
104. Wormser GP, McKenna D, Carlin J, et al. Hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann Intern Med* 2005; 142: 751-5.
105. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986; 255: 3394-3396.
106. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 725-31.
107. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 76-82.
108. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330: 229-234.
109. Weber K, Schierz G, Wilske B, Preac-Mursic V. European erythema migrans disease and related disorders. *Yale J Biol Med* 1984; 57: 463-471.
110. Reik L, Smith L, Khan A, Nelson W. Demyelinating encephalopathy in Lyme disease. *Neurology* 1985; 32: 1302-1305.
111. Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1991; 41: 1571-1582.
112. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1438-1444.
113. Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 958-65.
114. Ryder JW, Pinger RR, Glancy T. Inability of *Ixodes cookei* and *Amblyomma americanum* nymphs (Acari: Ixodidae) to transmit *Borrelia burgdorferi*. *J Med Entomol* , 1992; 29: 525-30.
115. CDC. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997; 46(RR-10): 20-1.
116. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis. *Neurology* 1985; 35: 47-53.
117. Wallach FR, Forni AL, Hariprasad J, et al. Circulating *Borrelia burgdorferi* in patients with acute Lyme disease: results of blood cultures and serum DNA analysis. *J Infect Dis* 1993; 68: 1541-1543.

118. Preac-Mursic V, Wilske B, Reinhardt S. Culture of *Borrelia burgdorferi* on six solid media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:1076–9.
119. Zore A, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pikelj A, et al. Sensitivity of culture and polymerase chain reaction for the etiologic diagnosis of erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:606–9.
120. Wormser GP, Bittker S, Cooper D, Nowakowski J, Nadelman RB, Pavia C. Yield of large-volume blood cultures in patients with early Lyme disease. *J Infect Dis* 2001;184:1070–2.
121. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibia J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:736–45.
122. Arnez M, Ruzic-Sabljić E, Ahčan J, Radsel-Medvesček A, Pleterški-Rigler D, Strle F. Isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from blood of children with solitary erythema migrans. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:251–5.
123. Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, Stiernstedt G. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1990;28:473–9.
124. Wilske B, Preac-Mursic V. Microbiological diagnosis of Lyme borreliosis. In: Weber K, Burgdorfer W, editors. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin, Heidelberg, Germany and New York, USA: Springer Verlag, 1993: 267–300.
125. Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sørensen L. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn*. 2000;5:139–50.
126. Berardi VP, Weeks KE, Steere AC. Serodiagnosis of early Lyme disease: analysis of IgM and IgG antibody responses by using an antibody-capture enzyme immunoassay. *J Infect Dis* 1988; 158: 754–760.
127. Karlsson M, Stiernstedt G, Granström M, Asbrink E, Wretling B. Comparison of flagellum and sonicate antigens for serological diagnosis of Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 169–177.
128. Johnson BJ, Robbins KE, Bailey RE, et al. Serodiagnosis of Lyme disease: accuracy of a two-step approach using a flagella-based ELISA immunoblotting. *J Infect Dis* 1996; 174: 346–353.
129. Halperin J, Krupp LB, Golightly MG, Volkman DJ. Lyme borreliosis-associated encephalopathy. *Neurology* 1990; 40: 1340–1343.
130. Wilske B, Zoller L, Brade V, Eiffert H, Gobel UB, Stanek G, et al. MIQ 12, Lyme-Borreliose. In: Mauch H, Lütticken R, editors. *Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. Munich, Germany: Urban & Fischer Verlag, 2000; 1–59.
131. Hansen K, Hindersson P, Pedersen NS. Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1988; 26:338–46.

132. Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Annals of Medicine* 2005; 37:568-579.
133. Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt B. Serologic studies of erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Acta Derm Venereol* 1985;65:509-14.
134. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989;27:545-51.
135. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1993;18.
136. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336: 1404-1406.
137. Steere AC, Green J, Schoen RT. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1985;312: 869-874.
138. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis: randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1: 1191-1194.
139. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice Guidelines for the Treatment of Lyme Disease, IDSA Guidelines for Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31(Suppl 1):S1-14.
140. Schmid GP. The global distribution of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1985; 7:41-50.
141. Gustafson R, Svenungsson B, Gardulf A, et al. Prevalence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 297-306.
142. Steere AC, Taylor E, Wilson ML, Levine JF, Spielman A. Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J Infect Dis* 1986; 154: 295-300.
143. Oliver JH Jr, Chandler FW, Luttrell MP, et al. Isolation and transmission of the Lyme disease spirochete from the southeastern United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7371-7375.
144. Mathiesen DA, Oliver JH Jr, Kolbert CP, et al. Genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the United States. *J Infect Dis* 1997; 175:98-107.
145. Stanek G, Satz N, Strle F, Wilske B: Epidemiology of Lyme borreliosis; in Weber K, Burgdorfer W (eds): *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin, Springer, 1993, pp 358-370.
146. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*, 1995, 333, pp. 1319-1324.
147. Dmitrović R, Drndarević D, Krstić A, Lalošević L, Lako B, et al. Lajmska bolest na području Beograda. *Vojnosanit Pregl* 1988;45(3):179-182.

148. Drndarević D, Stojanović R, Dmitrović R, Lako B, Obradović M, Đorđević D. Ixodes ricinus kao vektor lajmske bolesti u Jugoslaviji: Lyme boreliozna u Jugoslaviji. Zagreb .Zbornik MAH 1989;55-56.
149. Magid D, Schwartz B, Craft J, et al. Prevention of Lyme disease after tick bites: a cost-effective analysis. *N Engl J Med* 1992; 327: 534-541.
150. Grist N. Ticks are tropical. *J Infect* 1992; 17-121.
151. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093-101.
152. Piesman J. Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. *J Infect Dis* 1993; 167: 1082-1085.
153. Kahl O, Janetzky-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* and the method of tick removal. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287:41-52.
154. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJB, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis* 1997; 175: 996-999.
155. Jones CG, Ostfeld RS, Richard MP, et al. Chain reactions linking acorns to gypsy moth and Lyme disease risk. *Science* 1998; 279: 1023-1026.
156. Wilson ML, Levine JF, Spielman A. Effect of deer reduction on abundance of the deer tick (*Ixodes dammini*). *Yale J Biol Med* 1984; 57: 697-705.
157. Deblinger RD, Rimmer DW. Efficacy of a permethrin-based acaricide to reduce the abundance of *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1991; 28: 708-11.
158. Stafford KC. Third-year evaluation of host-targeted permethrin for the control of *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) in south-eastern Connecticut. *J Med Entomol* 1992; 29: 717-20.
159. Daniels TJ, Fish D, Falco RC. Evaluation of host-targeted acaricide for reducing risk of Lyme disease in southern New York state. *J Med Entomol* 1991;28: 537-43.
160. CDC. Tick removal. Available from:  
[http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/d\\_tickremoval.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/d_tickremoval.htm).
161. Zeller JL, Burke AE, Glass RM. Lyme Disease. *JAMA* 2007;297(23):2664.
162. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001; 345: 79-84.
163. 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.
164. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992; 327: 1769-73.



165. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM Jr. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *Conn Med*, 1989, 53, pp. 338-40.
166. Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 2003; 348: 2424-30.
167. Wormser GP. Early Lyme disease. *N Engl J Med*, 2006, 354, Vol. 26, pp. 2794-801.
168. Shapiro ED. Doxycycline for tick bites- not for everyone. *N Engl J Med*, 2001, 345, pp. 133-4.
169. Berger BW. Dermatology manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis*, 1989, 11, Vol. suppl 6, pp. 1475-1481.
170. Poland GA. Prevention of Lyme disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76, pp. 713-724.
171. Meltzer MI, Dennis DT, Orloski KA. The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5, pp. 321-8.
172. CDC. Recommendations for the use of Lyme disease vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, 48:1-17, pp. 21-5.
173. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med*, 1998, 339, pp. 209-15.
174. Lathrop SL, Ball R, Haber P, et al. Adverse events reports following vaccination for Lyme disease: December 1998-July 2000. *Vaccine*, 2002, 20, pp. 1603-8.
175. Pomerancev BN. Ixodovye klešči. In *Fauna SSSR: Paukoobrazovante*. Tom IV, vip. Leningrad. Academia nauk SSSR. 1950;37-92.
176. Furman PD, Katts EP. *Manual of medical entomology*. Cambridge University Press, London 1982.
177. Kovalevskij JV, Korenberg EI, Daujotas SV. Ocenka različnih sposobov prigratovanja vitalnih preparatov dija vyjavljenian borrelia u ixodovyh klešči. *Med Parazitol* 1990;1:33-5.
178. Mather NT, Nicholson CM, Donnelly FE, Matyas TB. Entomological Index for Human Risk of Lyme Disease. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1066-9.
179. Schulze TL, Taylor RC, Taylor GC, Bosler EM: Lyme disease: a proposed ecological index to assess areas of risk in the northeastern United States. *Am J Publ Health* 1991; 81: 714-718.
180. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1988; 321(9): 568-96.
181. Magnarelli AL, Anderson FJ. Ticks and Biting Insects Infected with the Etiologic Agent of Lyme Disease, *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 1988; 26 (8): 1482-6.
182. Schwartz SB, Goldstein M. Lyme disease in outdoor workers: Risk factors, Preventive measures and tick removal methods. *Am J Epidemiol* 1990;137(5):877-885.

183. Vos K, Van Dam AP, Kuiper H, Bruins H, Spanjaard L, Dankert J. Seroconversion for Lyme borreliosis among Dutch military. *Scand J Infect Dis* 1994;26(4):427-34.
184. Niscigorska J. Epidemiologic-clinical aspects of tick borne borreliosis in the Szczecin Province. *Ann Acad Med Stetin* 1999;46(3):157-73.
185. Nadelman BR, Wormser PG. Lyme borreliosis. *Lancet* 1988;352:557-65.
186. Monteforte P, Rovetta G, Buffrini L et al. Clinical manifestations of Lyme borreliosis in Italy. V International Conference on Lyme borreliosis . Arlington, 1992. Book of Abstracts. Arlington, Virginia, 1992;A1,5.
187. Gray J: Risk assessment in Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 990–993.
188. Gern L, Falco RC: Lyme disease. *Rev Sci Tech* 2000;19: 121–135.
189. Bialowas K, Jablonowski Z: Frequency of contact with ticks and pathogenic effects of such contacts in forestry workers of north-eastern Poland. *Int J Med Microbiol* 2002; 291(suppl 33):214.
190. Korenberg EI: Infections of the Lyme borreliosis group – ixodid tick-borne borrelioses in Russia (in Russian). *Med Parazitol Parazit Bolez* 1996; 3: 14–18.
191. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O: Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 603–608.
192. Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, Zappe HA, Hassler D, von Knebel Doeberitz M: Transmission risk of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 103–108.
193. Gustafson R, Svennungson B, Forsgren M, Gardulf A, Granstrom M: Two-year survey of the incidence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a high-risk population in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 894–900.
194. Drndarević D, Stajković N, Dmitrović R. i sar. Ekologija Borelije Burgdorferi (rizik za čoveka). *Glas SANU* 1993; 43: 33-44.
195. Fahrner H, Linden SM, Sauvin MJ et al. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991; 163: 305-10.
196. Rath PM, Ibershoff B, Mohnhapt A, Albig J, Elja Schwitsch et al. Seroprevalence of Lyme borreliosis in Foverstry Workers from Brandenburg, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15: 372-7.
197. Čekanac R, Stajković N, Calasan S, Drndarević D, Obradović M. Izlozenost vojnika ubodima *Ixodes ricinusa*. *GlasSANU* 1993; 43: 81-5.
198. Bowen GS, Griffin M, Hayne C, Slade J et al. Clinical manifestations and descriptive epidemiology of Lyme disease in New Jersey, 1978 to 1982. *JAMA* 1984;251(17):2236-2240.
199. Robertson JN, Gray JS, Stewart P. Tick bite and Lyme borreliosis risk at a recreational site in England. *Eur J Epidemiol* 2000;16:647–652.

200. Cox J, Kraiden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. *Am Heart J* 1991; 122:1449-55.
201. Čekanac R, Stajković N, Krstić G. Epidemiološke karakteristike lajmske bolesti u Jugoslaviji. *Acta Medica Semendrica*, 2002; 45-48.
202. Stajković N, Radulović Š. Epizootiološki aspekt lajmske bolesti danas. Treća beogradska konferencija o suzbijanju štetnih artropoda i glodara. Beograd, 1999. Zbornik radova, 1999; 65-75.
203. EUCALB. Biology: The Tick: Life cycle 2000 mar; 1-2. Available from: [http://www.dis.strath.ac.uk/vie/Lyme EU/biology the tick life cycle.html](http://www.dis.strath.ac.uk/vie/Lyme%20EU/biology%20the%20tick%20life%20cycle.html).
204. O'Connell S. Fortnightly review: Lyme disease in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 310: 303-308.
205. Poupon MA, Lomano E, Humair PF, Douet V, Rais O, Schaad M et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Senu Lato in Ticks Collected from Migratory Birds in Switzerland. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 976-9.
206. Mather M, Thomas S, Wilson LM, Moore IS, Ribeiro CMJ, Spielman A. Comparing the relative potential of rodents as reservoirs of the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*). *Am J Epidemiol* 1989; 130 (1): 143-50.
207. Telford RS III, Mather NT, Moore IS, Wilson LM, Spielman A. Incompetence of deer as reservoirs of the Lyme disease spirochete. *Am J Trop Med Hyg*, 1988; 39(1): 105-9.
208. Craine NG, Randolph SE, Nuttall PA. Seasonal variation in the role of grey squirrels as hosts of *Ixodes ricinus*, the tick vector of the Lyme disease spirochaete in British woodland. *Fol Parasitol* 1995; 42: 73-80.
209. Korenberg EI, Kuznetsova RI, Kovalevskij JV, Vasilenko ZE, Mebel BD: Basic epidemiological patterns of Lyme borreliosis in the north-west of the USSR (in Russian). *Med Parazitol Parazit Bolez* 1991; 3: 14-17.
210. Mejlson HA, Jaenson TG. Seasonal prevalence of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* in different vegetation types in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1993; 25(4): 449-56.
211. Simić C, Zivković V. Artropodi. Paraziti čoveka i domaćih životinja. Medicinska knjiga. Beograd Zagreb, 1958.
212. Karlsson M. Aspects of the diagnosis of Lyme boreliosis. *Scand J Infect Dis* 1996; 67: 6-11.
213. Stanczak J, Racewicz R, Kubica-Biernat B, Kruminis-Lazowska W, Dobrowski J et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) in different Polish woodlands. *Ann Agric Environ Med* 1999; 2: 127-32.
214. Matuschenko AA, Rudakova SA, Korenberg EL. The preliminary results of an ecological, epidemiological study of Lyme disease in Western Siberia. *Med Parasitolog* 1993; 4: 27-9.
215. Gerth HJ, Paul H, Snader M et al. Risk of asymptomatic and symptomatic borrelia burgdorferi infection after natural exposure to *Ixodes ricinus* carrying *Borrelia burgdorferi* in South Germany. Abstracts. IV international conference on Lyme borreliosis, Stockholm, 1990; 176.

216. Stajkovic N, Zec N, Lako B. Ecology of *Borrelia burgdorferi*. Books of Abstract 1st Congree of the physicias of the Macedonian preventive, 2000; 95-6.
217. Marusic P, Stajkovic N, Marusic V. Ecology investigation of *Borrelia burgdorferi* at the territory of Timocka Kraina preliminary results. Books of Abstract 1st Congree of the physicias of the Macedonian preventive, 2000; 97.
218. Wikels KS. Tick Modulation of Host Cytokines, *Exp Parasitol* 1996;84:304-9.
219. Piesman J. Dispersal of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* to salivary glands of feeding nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol.* 1995;32(4):519-21.
220. Shih CM, Spielman A. Accelerated transmission of Lyme disease spirochetes by partially fed vector ticks. *J Clin Microbiol.* 1993;31(11):2878-81.
221. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2:3-9.
222. Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol.* 2002;39(3):509-12.
223. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A: Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 557–558.
224. Lebet N, Gern L: Histological examination of *Borrelia burgdorferi* infection in unfed *Ixodes ricinus* nymphs. *Exp Appl Acarol* 1994; 18: 177–183.
225. Leuba-Garcia S, Kramer MD, Wallich R, Gern L: Characterization of *Borrelia burgdorferi* isolated from different organs of *Ixodes ricinus* ticks collected in nature. *Zentralbl Bakteriol* 1994; 280: 468–475.
226. Zhu Z: Histological observations on *Borrelia burgdorferi* growth in naturally infected female *Ixodes ricinus* . *Acarologia* 1998; 39: 11–22.
227. Hubalek Z, Halouzka J, Juřicova Z: Investigation of haematophagous arthropods for borreliæ – summarized data, 1988–1996. *Folia Parasitol* 1998; 45: 67–72.
228. Korenberg EI, Gorban LY, Kovalevskii YV, Frizen VI, Karavanov AS: Risk for human tick-borne encephalitis, borrelioses, and double infection in the pre-Ural region of Russia. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 459–462.
229. Crippa M, Reis O, Gern L: Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *B. afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoon Dis* 2002; 2: 3–9.
230. Dmitrović R. Doprinos izučavanju lajmske bolesti u Jugoslaviji. Doktorska disertacija, Beograd, 1991.
231. Gammons M, Salam G. Tick removal. *Am Fam Physician.* 2002;66(4):643-5.
232. Oteo JA, Martínez de Artola V, Gómez-Cadiñanos R, Casas JM, Blanco JR, Rosel L. [Evaluation of methods of tick removal in human ixodidiasis]. *Rev Clin Esp.* 1996;196(9):584-7.

233. Gern L. The biology of the *Ixodes ricinus* tick. *Ther Umsch.* 2005;62(11):707-12.
234. Fingerle V, Wilske B. Ticks, tick bites and how best to remove the tick. *MMW Fortschr Med.* 2006;148(25):30-2.
235. De Boer R, van den Bogaard AE. Removal of attached nymphs and adults of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol.* 1993;30(4):748-52.
236. Lee MD, Sonenshine DE, Counselman FL. Evaluation of subcutaneous injection of local anesthetic agents as a method of tick removal. *Am J Emerg Med.* 1995;13(1):14-6.
237. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR. Evaluation of three commercial tick removal tools. *Wilderness Environ Med.* 1998 Fall;9(3):137-42.
238. Hubálek Z. Epidemiology of Lyme Borreliosis. Lipsker D, Jaulhac B (eds): *Lyme Borreliosis.* *Curr Probl Dermatol.* Basel, Karger, 2009, vol 37, pp 31–50.
239. Campbell GL, Fritz CL, Fish D, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP: Estimation of the incidence of Lyme disease. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1018–1026.
240. Naleway AL, Belongia EA, Kazmierczak JJ, Greenlee RT, Davis JP: Lyme disease incidence in Wisconsin: a comparison of state-reported rates and rates from a population-based cohort. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 1120–1127.
241. Orloski KA, Hayes EB, Campbell GL, Dennis DT: Surveillance for Lyme disease – United States, 1992–1998. *MMWR CDC Surveill Summ* 2000; 49: 1–11.
242. Robert Koch-Institut: Risikofaktoren für Lyme- Borreliose: Ergebnisse einer Studie in einem Brandenburger Landkreis. *Epidemiol Bull* 2001; 21: 147–149.
243. Bennet L, Halling A, Berglund J: Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:426–432.
244. Junttila J, Peltomaa M, Soini H, Marjamäki M, Viljanen MK: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* ticks in urban recreational areas of Helsinki. *J Clin Microbiol* 1999;37:1361–1365.
245. Robert Koch-Institut: Zur Lyme-Borreliose im Land Brandenburg. *Epidemiol Bull* 2005; 20:173–178.
246. Strle F: Lyme borreliosis in Slovenia. *Zentralbl Bakteriologie* 1999; 289: 643–652.
247. Strle F, Videčnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotrič-Furlan S, Maraspin V: Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans – comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 31: 493–497.
248. Centers for Disease Control and Prevention: Reports with statistics on Lyme disease cases. *Morb Mort Week Rep*, continuously up to August 2007.
249. World Health Organization: Report of WHO workshop on Lyme borreliosis diagnosis and surveillance (who/cds/vph/95141-1). Warsaw, 20–22 June 1995, pp 1–220.
250. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A: Lyme disease in France: a primary care-based study. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 935–942.

251. Wilske B, Steinhuber R, Bergmeister H, Fingerle V, Schierz G, Preac-Mursic V, Vanek E, Lorbeer B. Lyme borreliosis in South Germany. Epidemiologic data on the incidence of cases and on the epidemiology of ticks (*Ixodes ricinus*) carrying *Borrelia burgdorferi* (in German). *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112: 1730–1736.
252. Stanek G, Flamm H, Groh V, Hirschl A, Kristoferitsch W, Neumann R, Schmutzhard E, Wewalka G: Epidemiology of *Borrelia* infections in Austria. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1986; 263:442–449.
253. Angelov L, Arnaudov D, Rakadjieva T, Lipchev G, Kostova E: Lyme borreliosis in Bulgaria. Report WHO Workshop Lyme Borreliosis Diagn Surveill, Warsaw, 20–22 June 1995, pp 41–52.
254. Borčić B, Kaić B, Kralj V: Some epidemiological data on TBE and Lyme borreliosis in Croatia. *Zentralbl Bakteriell* 1999; 289: 540–547.
255. Janovska D, Halkova B, Ranna M: Surveillance of Lyme borreliosis in the Czech Republic. Abstracts 3rd Czech Days on Lyme Borreliosis, Prague, 27–29 Aug 1997.
256. Křiž B, Beneš Č: Lyme Borreliosis (in Czech). Prague, National Institute of Public Health, 2007. <http://www.szu.cz/cem>.
257. Dournon E, Villeminot S, Hubert B: Le maladie de Lyme en France: enquete realisee aupres d'un reseau sentinelle de medecins generalistes. *Bull Epidem Hebd* 1989; 45: 185–186.
258. Degeilh B, Pichot J, Gilot B, Allen S, Doche B, Guiguen C. Dynamique annuelle des cas de primo-infection humaine de borreliose de Lyme (erytheme chronique migrant) en France et phenologie des populations de tiques vectrices (*Ixodes ricinus* Linne, 1758): essai de correlation. *Acarologia* 1996; 37: 7–17.
259. Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA: Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 697–703.
260. Robert Koch-Institut: Zur Lyme-Borreliose in ausgewählten Bundesländern. *Epidemiol Bull* 2000; 50: 395–398.
261. Robert Koch-Institut: Erkrankungen an Lyme-Borreliose in den sechs östlichen Bundesländern in den Jahren 2002 und 2003. *Epidemiol Bull* 2004; 28: 219–222.
262. Robert Koch-Institut: Neuerkrankungen an Lyme-Borreliose im Jahr 2004. *Epidemiol Bull* 2005; 32:285–288.
263. Mehnert WH, Krause G: Surveillance of Lyme borreliosis in Germany, 2002 and 2003. *Euro Surveill* 2005; 10: 83–85.  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=531>.
264. Bazovska S, Machacova E, Spalekova M, Kontrosova S: Reported incidence of Lyme disease in Slovakia and antibodies to *B. burgdorferi* antigens detected in healthy population. *Bratisl Lek Listy* 2005;106: 270–273.

265. Dennis DT, Hayes EB: Epidemiology of Lyme disease; in Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G (eds): *Lyme Borreliosis: Biology, Epidemiology and Control*. Wallingford, CABI, 2002, pp 251–280.
266. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R: An epidemiological study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995; 333: 1319–1324.
267. Schmitt M, Encrenaz N, Chubilleau C, Verrier A: Donnees epidemiologiques sur la maladie de Lyme en Alsace, Limousin et Rhone-Alpes. *Bull Epidem Hebd* 2006; 27–28: 202–203.
268. Stanek G, Kristoferitsch W, Hirschl A, Wewalka G: *Borrelia* -Infektionen in Osterreich 1984. *Mitt Osterr Ges Tropenmed Parasitol* 1985; 7: 55–62.
269. Doby JM, Couatarmanac'h A, Fages J, Chevrier S: Les spirochetoses a tiques chez les professionnels de la foret. *Arch Mal Profess* 1989; 50: 751–757.
270. Angelov L, Aeschlimann A, Korenberg E, Gern L, Shchereva C, Marinova R, Kalinin M: Data on the epidemiology of Lyme disease in Bulgaria (in Russian). *Med Parazitol Parazit Bol* 1990; 4: 13–14.
271. Ciceroni L, Ciarrocchi S: Lyme disease in Italy, 1983–1996. *New Microbiol* 1998; 21: 407–418.
272. Epiinfo (Epidemiologiai Informacios Hetilap): Magyarorszag 2005. *Evi Jarvanyugyi Helyzete* 2007; 14: 46.
273. Fahrer H, van der 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; 163:305–310.
274. Christova I, Komitova R: Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 42–46.
275. Hulinska D, Janovska D, Bašta J: Lyme borreliosis – epidemiological survey in the Czech Republic in 1994. Report WHO Workshop Lyme Borreliosis Diagn Surveill, Warsaw, 20–22 June 1995, pp 53–75.
276. Smith R, O'Connell S, Palmer S: Lyme disease surveillance in England and Wales, 1986–1998. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 404–407.
277. Lakos A: Lyme borreliosis in Hungary. Report WHO Workshop Lyme Borreliosis Diagn Surveill. Warsaw, 20–22 June 1995, pp 84–102.
278. Bennet L, Sternberg L, Berglund J: Effect of gender on clinical and epidemiologic features of Lyme borreliosis. *Vector Borne Zoon Dis* 2007; 7: 34–41.
279. Gustafson R, Svennungson B, Gardulf A, Stiernstedt G, Forsgren M: Prevalence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:297–306.
280. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, Guy E, Gray J: European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 741–747.

281. Pazdiora P, Benešova J, Bohm K, Brejcha O, Kubatova A, Machovska E, Mareš J, Moravkova I, Spačilova M, Turkova D, Vodražkova Z: Incidence of Lyme borreliosis in the West Bohemian Region, 1988–1992 (in Czech). *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 1994; 43: 71–74.
282. Aeschlimann A, Chamot E, Gigon F, Jeanneret JP, Kessler D, Walther C: *Borrelia burgdorferi* in Switzerland. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1986; 263: 450–458.
283. Jaenson TGT: The epidemiology of Lyme borreliosis. *Parasitol Today* 1991; 7: 39–45.
284. Piesman J, Mather TN, Dammin GJ, Telford SR, Lastavica CC, Spielman A: Seasonal variation of transmission risk of Lyme disease and human babesiosis. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1187–1189.
285. Hubalek Z, Halouzka J, Juřicova Z: A comparison of the occurrence of borreliae in nymphal and adult *Ixodes ricinus* ticks. *Zentralbl Bakteriell* 1991; 276: 133–137.
286. Hubalek Z, Halouzka J, Juřicova Z: Longitudinal surveillance of the tick *Ixodes ricinus* for borreliae. *Med Vet Entomol* 2003; 17: 46–51.
287. Hubalek Z, Halouzka J, Juřicova Z: Borreliae in *Ixodes ricinus* ticks feeding on humans. *Med Vet Entomol* 2004; 18: 228–231.
288. Falco RC, McKenna DF, Daniels TJ, Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Wormser GP: Temporal relation between *Ixodes scapularis* abundance and risk for Lyme disease associated with erythema migrans. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 771–776.
289. Dorn W, Flugel C, Grubner I: Data on human-biting *Ixodes ricinus* ticks in a region of Thuringia (Germany). *Int J Med Microbiol* 2002; 291(suppl 33):219.
290. Stafford KC, Cartter ML, Magnarelli LA, Ertel SH, Mshar PA: Temporal correlations between tick abundance and prevalence of ticks infected with *Borrelia burgdorferi* and increasing incidence of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1240–1244.
291. Rauter C, Hartung T: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 7203–7216. .
292. Hubálek Z, Halouzka J: Prevalence rates of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in host-seeking *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit Res* 1998; 84: 167–172. .
293. Paskewitz SM, Vandermause M, Belongia EA, Kazmierczak JJ. *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae): abundance and rate of infection with *Borrelia burgdorferi* in four state parks in Wisconsin. *J Med Entomol*. 2001 Jan;38(1):33-8.
294. Daniels TJ, Boccia TM, Varde S, Marcus J, Le J, Bucher DJ, Falco RC, Schwartz I. Geographic risk for lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in southern New York state. *Appl Environ Microbiol*. 1998 Dec;64(12):4663-9.
295. Hubalek Z, Halouzka J, Juřicova Z: Prevalence of borreliae in *Ixodes ricinus* ticks from urban parks. *Folia Parasitol* 1993; 40: 236.
296. Fitzner J, Ammon A, Baumann I, Talaska T, Schonberg A, Stobel K, Fingerle V, Wilske B, Petersen L: Risk factors in Lyme borreliosis: a German casecontrol study. *Int J Med Microbiol* 2002; 291(suppl 33):220.



297. Horobik V, Keesing F, Ostfeld RS: Abundance and *Borrelia burgdorferi* -infection prevalence of nymphal *Ixodes scapularis* ticks along forest-field edges. *Ecohealth* 2007; 3: 262–268.
298. Stafford KC, Magnarelli LA: Spatial and temporal patterns of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) in southeastern Connecticut. *J Med Entomol* 1993; 30: 762–771.
299. Fish D: Environmental risk and prevention of Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98(suppl 4A):2–9.
300. Brownstein JS, Skelly DK, Holford TR, Fish D. Forest fragmentation predicts local scale heterogeneity of Lyme disease risk. *Oecologia* 2005; 146: 469–475.
301. Prusinski MA, Chen H, Drobnack JM, Kogut SJ, Means RG, Howard JJ, Oliver J, Lukacik G, Backenson PB, White DJ: Habitat structure associated with *Borrelia burgdorferi* prevalence in small mammals in New York State. *Environ Entomol* 2006; 35: 308–319.
302. Nicholson MC, Mather TN: Methods for evaluating Lyme disease risk using geographic information systems and geospatial analysis. *J Med Entomol* 1996; 33: 711–720.
303. Steere AC: Lyme disease. *N Eng J Med* 1989; 321: 586–596.
304. Zeman P, Januška J: Epizootiologic background of dissimilar distribution of human cases of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a join endemic area. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1999; 22: 247–260.
305. Ostfeld RS: The ecology of Lyme disease risk. *Am Sci* 1997; 85: 338–346.
306. Kocianová E, Kmety E, Reháček J. The ecology index, an epidemiologic marker of foci of Lyme borreliosis. [Article in Slovak] *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 1993 Dec;42(4):184-6.

## PRILOG 1: EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK – UBOD KRPELJA

IME I PREZIME .....

Datum rođenja.....

R.BR.: ..... DATUM:..... POL .....a)M b)Ž

KATEGORIJA OSIGURANIKA:

a)PVL b)VPVU c) učenik vojne škole d) vojnik e) ČPVO f)vojni penzioner g) CL h)dete

KRPELJ ODSTRANJEN OD STRANE STRUČNOG LICA .....a)DA b)NE

KRPELJ ODSTRANJEN U CELOSTI .....a)DA b)NE

LOKALIZACIJA UBODA NA TELU:

a)glava i vrat b)ruka i aksilarna regija c)grudi i gornji deo leđa d) stomak i donji deo leđa

e)genitalna i preponska regija f) natkolenica g)potkolenica

LOKALNI NALAZ:

a)uredan b) lokalno crvenilo do 2cm c) lokalno crvenilo 2 cm i više

LOKALITET NA KOME JE DOŠLO DO UBODA KRPELJA:

a)Čukarica b)Rakovica c)Savski Venac d)Voždovac e)Zvezdara f) ostali deo Beograda g) van Beograda

KRPELJ PRISUTAN.....a)DA b)NE

BROJ UBODA KRPELJA:.....;VRSTA : a) I. ricinus b) druga vrsta:.....

RAZVOJNI STADIJUM:

a) adult-ženka b)lutka c) larva d)adult-mušjak

VREME KOJE JE KRPELJ PROVEO U KOŽI:

a) do 24 časa b) 24-48 časa c) 48-72 časa d) više od 72 časa e) nepoznato

REZULTATI NATIVNE PRETRAGE KRPELJA .....a)pozitivna b)negativna

KLINIČKE MANIFESTACIJE:

a) BEZ KLINIČKIH MANIFESTACIJA b) ERYTHEMA MIGRANS

c)DRUGO:.....

NAPOMENA:

## PRILOG 2: EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK – OBOLELI OD LAJMSKE BOLESTI

IME I PREZIME ..... \_\_\_\_\_

Datum rođenja..... \_\_. \_\_. \_\_\_\_\_

R.BR.: \_\_\_\_\_ DATUM: \_\_. \_\_. \_\_\_\_\_ POL .....a)M b)Ž

ZANIMANJE: \_\_\_\_\_

OPŠTINA STANOVANJA: \_\_\_\_\_

Datum uboda krpelja: \_\_\_\_\_ Datum pojave kl. manifestacija: \_\_\_\_\_

LOKALIZACIJA UBODA NA TELU:

a)glava i vrat b)ruka i aksilarna regija c)grudi i gornji deo leđa d) stomak i donji deo leđa

e)genitalna i preponska regija f) noge

LOKALITET NA KOME JE DOŠLO DO UBODA KRPELJA:

a)Čukarica b)Rakovica c)Savski Venac d)Voždovac e)Zvezdara f) ostali deo Beograda: \_\_\_\_\_

g)van Beograda: \_\_\_\_\_

KLINIČKE MANIFESTACIJE: \_\_\_\_\_

NAPOMENA:

## BIOGRAFIJA AUTORA

Jovan Mladenović je rođen 20. januara 1973. godine u Nišu.

Osnovnu i srednju školu je završio u Nišu sa odličnim uspehom.

Na Medicinskom fakultetu u Nišu je diplomirao u septembru 2000. godine. Po odsluženju vojnog roka, obavio je obavezan lekarski staž u Kliničkom centru Niš. Stučni lekarski ispit je položio 2002. godine.

Na službi u Vojsci Srbije je od juna 2003. godine. do januara 2006. bio na dužnosti načelnika sanitetske službe i upravnika garnizonske ambulante u garnizonu Prokuplje.

Od 2006. do 2009. godine je obavio specijalistički staž iz epidemiologije u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. U februaru 2009. godine je položio specijalistički ispit sa odličnom ocenom.

Maja 2009. godine je postavljen na dužnost lekara u epidemiološkom odeljenju na Institutu za epidemiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

Magistarsku tezu pod nazivom „Rizik nastanka lajmske bolesti nakon uboda krpelja“ je odbranio 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Godine 2011. je izabran u zvanje asistenta za predmet epidemiologija na Medicinskom fakultetu, VMA, Univerziteta odbrane u Beogradu

Na mestu načelnika odeljenja za prirodnožarišne infekcije na Institutu za epidemiologiju Vojnomedicinske akademije se nalazi od 2013. godine.

## IZJAVE AUTORA:

- Izjava o autorstvu
- Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije
- Izjava o korišćenju



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ЛАЖИСКЕ БОЛЕСТИ НА ТЕРИТОРИЈИ  
ГРАДА БЕОГРАДА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 19. 12. 2013. г

Аутор дисертације: Јован Младеновић

Потпис докторанда:

Jovan Mladenovic



Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: ЈОВАН МЛАДЕНОВИЋ

Студијски програм: \_\_\_\_\_

Наслов рада: ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ЛАЈМСКЕ БОЛЕСТИ НА ТЕРИТОРИЈИ ГРАДА БЕОГРАДА

Ментор: Проф. др Зоран Величковић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 19.12.2013.г

Аутор дисертације: ЈОВАН МЛАДЕНОВИЋ

Потпис докторанда:

ЈМ



Прилог 3.

### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ЛИЈСКЕ БОЛЕСТИ НА ТЕРИТОРИЈИ  
ГРАДА БЕОГРАДА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 19.12.2013. г

Аутор дисертације: Јован Митровић

Потпис докторанда:

Jovanić