

Trebamo li se bojati krpelja?

Should we be afraid of ticks?

Radovan Vodopija¹
Kruno Sokol¹
Daniela Vojvodić¹
Iva Pem Novose²
Željka Gregurić Beljak¹
Nikolina Baranj¹

¹Nastavni zavod za javno zdravstvo
„Dr. Andrija Štampar“, Mirogojska 16,
10 000 Zagreb

²Hrvatski zavod za javno zdravstvo,
Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb

Ključne riječi:

krpelji
osobna zaštita
cijepljenje
krpeljni meningoencefalitis (KME)

Key words:

ticks
personal protective measures
vaccination
tick-borne encephalitis (TBE)

Pregledni rad / Review

Primljeno: 2017-11-25

Received: 2017-11-25

Prihvaćeno: 2017-12-14

Accepted: 2017-12-14

Sažetak

Krpelji su artropodi i pripadaju rodu *Artropoda*, razredu paučnjaka (*Arachnida*), podrazredu *Acaria*, redu *Parasitiformes*, te se dijele u dvije dobro opisane obitelji: čvrsti krpelji (*Ixodidae*) i meki krpelji (*Argasidae*). Opisana je i treća obitelj, *Nuttalliellidae*, međutim s obzirom da pripadnici te vrste već duže nisu uzrokovani, nije poznata njena točna filogenetska povezanost s ostale dvije obitelji. Obitelj mekih krpelja (*Argasidae*) sastoji se od 193 vrste. Obitelj čvrstih krpelja (*Ixodidae*) sastoji se od 702 vrste svrstane u 14 rodova. Mnoge vrste krpelja igraju važnu ulogu u humanoj i veterinarskoj medicini kao vektori raznih bolesti poput: krpeljnog meningoencefalitisa (KME), Lyme borelioze, tularemije, erlichioze, mediteranske pjegave groznice, krmsko-kongoanske hemoragijske vrućice, itd.

Europski centar za prevenciju i nadzor bolesti (ECDC) prati kretanje i distribuciju krpelja i njihovih vrsta. U Europi se putem VectorNet mreže prate kretanja sljedećih vrsta krpelja: *Dermacentor reticulatus*, *Hyalomma marginatum*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*, *Ornithodoros spp* i *Rhipicephalus sanguineus*.

Ixodes ricinus vrlo je rasprostranjen, a njegova distribucija seže od Portugala do Rusije, sjeverne Afrike do Skandinavije. Može preživjeti u različitim okolišnim uvjetima. Njegova distribucija se promijenila u mnogim zemljama posljednjih godina, tako da se može pronaći i na višim nadmorskim visinama i geografskim širinama. Krpelj vrste *Ixodes ricinus* uključen je u prijenos bolesti KME i Lyme borelioze.

U Republici Hrvatskoj je prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u razdoblju od 2004. do 2017. godine, registrirano ukupno 5.834 slučaja Lyme borelioze (godišnji prosjek 417 slučaja), dok je u istom razdoblju na području grada Zagreba registrirano 1.774 slučaja (godišnji prosjek 127 slučajeva). U promatranom razdoblju u Republici Hrvatskoj registrirano je ukupno 376 slučajeva KME (godišnji prosjek 27 slučajeva), dok je u istom razdoblju na području grada Zagreba registrirano 27 slučajeva KME (godišnji prosjek 2 slučaja). Podaci o oboljelim osobama dobiveni su iz službenih prijava zaraznih bolesti kao sastavnog dijela sustava obveznog prijavljivanja zaraznih bolesti u Republici Hrvatskoj.

Cijepljenje protiv KME i mjere osobne zaštite (odjeća, repelenti) imaju veliku važnost u individualnoj zaštiti osoba protiv bolesti koje prenose krpelji.

Abstract

Ticks are arthropods from the Phylum *Arthropoda*, Class *Arachnida*, Subclass *Acaria*, order *Parasitiformes*, divided in two Families: hard ticks (*Ixodidae*) and soft ticks (*Argasidae*). Phylogenetic link of the third family (*Nuttalliellidae*) to other families remains unknown, as, although well described, it has not been sampled for a long time. The family of soft ticks (*Argasidae*) counts 193 species, and that of hard ticks (*Ixodidae*) counts 702 species divided in 14 classes. Many tick species have an important role in human and veterinary medicine as vectors of infectious diseases such as: tick-borne encephalitis (TBE), Lyme borreliosis, tularemia, ehrlichiosis, boutonneuse fever, Crimean-Congo haemorrhagic fever, etc.

The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) monitors the movement and distribution of ticks and their species. Tick species *Dermacentor reticulatus*, *Hyalomma marginatum*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*, *Ornithodoros spp.* and *Rhipicephalus sanguineus* are monitored in Europe via VectorNet network.

The distribution of *Ixodes ricinus* tick is very wide (from Portugal to Russia; from North Africa to Scandinavia); and therefore it can survive in different environmental surroundings. The geographical distribution of *Ixodes ricinus* tick has changed in many countries in the past years, so it can be found on higher altitudes and geographical latitudes and longitudes. *Ixodes ricinus* tick is involved in the transmission of TBE and Lyme borreliosis.

According to data from the Croatian Institute of Public Health obtained from the national communicable disease reporting system, there were 5834 (annual average 417) cases of Lyme borreliosis (LB) registered in the Republic of Croatia in the period from 2004 till 2017, with 1774 (annual average 127) of them in the city of Zagreb. In the same period, there were 376 cases (annual average 27) of TBE registered in the Republic of Croatia, with 27 cases (annual average 2) in the city of Zagreb.

Vaccination against TBE and personal protective measures (adequate clothing, repellents) play an important role in the prevention of tickborne diseases.

Uvod

Krpelji pripadaju rodu *Arthropoda*, razredu paučnjaka *Arachnida*, podrazredu *Acaria*, redu *Parasitiformes*, te se dijele u dvije dobro opisane obitelji: čvrsti krpelji (*Ixodidae*) i meki krpelji (*Argasidae*). Opisana je i treća obitelj, *Nuttalliellidae* sa samo jednom vrstom, međutim s obzirom da pripadnici te vrste već duže vrijeme nisu uzorkovani, nije poznata njena točna filogenetska povezanost s ostale dvije obitelji [1].

Obitelj mekih krpelja (*Argasidae*) sastoji se od 193 vrste, međutim još ne postoji stručni konsenzus vezano uz klasifikaciju pojedinih vrsta u rodove. Obitelj čvrstih krpelja (*Ixodidae*) sastoji se od 702 vrste u 14 rodova [2]. Mnoge vrste krpelja su važni u humanoj i veterinarskoj medicini kao vektori zaraznih bolesti. Primjeri su vrsta *Amblyomma* (prenosilac tularemije, erlihioze, pjegave groznice Stjenjaka – RMSF, boutonneuse groznice tj. mediteranske pjegave groznice); zatim *Dermacentor* (RMSF, krpeljna groznica Kolorada, tularemija, sibirski krpeljni tifus i KME); potom *Hyalomma* (sibirski krpeljni tifus, krimsko-kongoanska hemoragijska vrućica); *Ixodes* (Lyme boreliozna, babezioza, humana granulocitna erlihioza, ruski proljetno-ljetni encefalitis); te *Rhipicephalus* (RMSF i boutonneuse groznica tj. mediteranska pjegava groznica) [3]. U veterini je važna još i hepatozoonoza, bolest pasa koja se za razliku od ostalih bolesti koje prenose krpelji, prenosi ingestijom krpelja zaraženog parazitom *Hepatozoon spp* [4].

Zemljopisna distribucija krpelja usko je povezana uz njihov filogenetski razvoj. Krpelji su prisutni praktički na svim kontinentima; smatra se da se prvi čvrsti krpelj razvio na dijelu prakontinenta Gondwana koji se kasnije razvio u Australiju, a zatim se na domaćinima (reptili, vodozemci i ptice) proširio diljem svijeta. Čvrsti i meki krpelji odvojeno su razvili sposobnost hematofagije, dakle nakon njihova razdvajanja u odvojene zasebne obitelji; zaključak se temelji na istraživanju sastava inhibitora koagulacije u obje obitelji [1].

Europski centar za prevenciju i nadzor bolesti (ECDC) prati kretanje i distribuciju krpelja i njihovih vrsta na po-

dručju Europe putem objavljenih i provjerenih informacija dobivenih od nacionalnih administrativnih centara i stručnjaka koji se njima bave. Centar periodično objavljuje mape zastupljenosti pojedinih vrsta krpelja za određena područja (države, regije). Trenutno se u Europi putem VectorNet projekta prate kretanja sljedećih vrsta krpelja: *Dermacentor reticulatus*, *Hyalomma marginatum*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ornithodoros spp* [5].

Krpelj *Ixodes ricinus* je autohtona vrsta čvrstog krpelja sa širokom geografskom distribucijom u Europi (od Portugala do Rusije i od Sjeverne Afrike do Skandinavije). Zbog toga ova vrsta krpelja može preživjeti u različitim okolišnim uvjetima.

Aktivnost krpelja izrazito je vezana za klimatske uvjete. Zbog toga se primarno nalaze unutar Europe u bjelogoričnim i miješanim šumama, ali se također mogu naći i u područjima koja podržavaju njegove krvne domaćine i vlažne mikroklimatske uvjete. Geografska distribucija *Ixodes ricinus* se promijenila u broju zemalja posljednjih godina, tako da ga se može pronaći i na višim nadmorskim visinama i geografskim širinama [6].

Životni ciklus većine krpelja sastoji se od razvojnog stadija jajašca i tri mobilna razvojna stadija: larva, nimfa i adult. Svoje životne cikluse krpelji prolaze na jednom, dva ili tri domaćina; domaćini mogu biti pripadnici različitih vrsta, različite jedinke iste vrste ili čak ista jedinka. Krpelji od medicinskog značaja prolaze svoje cikluse većinom na tri domaćina [7].

U svakom od razvojnih stadija krpeljima je potreban obrok krvi zbog čega parazitiraju uglavnom na toplokrvnim životinjama (sisavci, ptice), ali žive i hrane se i na reptilima i vodozemcima [1].

Dok larve i nimfe preferiraju manje do srednje velike životinje, adulti se običavaju hraniti na velikim životinjama, dok je čovjek najčešće slučajni domaćin i to u onih osoba koje rekreativno ili profesionalno učestalo borave u prirodi na područjima prirodnih žarišta krpelja [7]. U kontinentalnom dijelu Hrvatske najrasprostranjeniji je i na čovjeka se najčešće prihvaća tzv. šumski krpelj (*Ixodes*

ricinus), a u hrvatskom je priobalju za ljude rizičniji pseći krpelj (*Rhipicephalus sanguineus*) koji prenosi rikecije, koje uzrokuju mediteransku pjegavu groznicu [8]. Ovaj krpelj primarno je parazit pasa, no može prijeći i na druge domaćine poput čovjeka. Kao vektori krpelji su uključeni u prijenos mnogih uzročnika bolesti kao npr. *virus krpelj-nog meningoencefalitisa (KME)*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia canis*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia rickettsii* [6,8,9,10].

Morfologija krpelja

Krpelji su sitni, okom vidljivi artropodi. Ženka krpelja je veća od mužjaka, duga je od 3,5 do 4 mm, a široka oko 3 mm. Veličina oplođenih i krvlju nasisanih ženki iznosi 10 – 11 mm u dužinu i 6 – 7 mm u širinu. Tijelo svakog krpelja sastoji se od glavoprjsja, tj. glave sraštene s torakom (cephalothorax) i zatka na kojemu se nalazi 4 par nogu kod nimfi i adulta, odnosno tri kod larvi, koje im omogućavaju kretanje i hvatanje na domaćina. Na prednjem dijelu glavoprjsja nalazi se ubodno rilo (rostrum) i jedan par ticala (palpi) koji krpelju služe za sisanje krvi, odnosno prijanjanje uz tijelo domaćina.

Većina krpelja nema oči, ali im za detekciju promjena u okolišu, snalaženje u prostoru te detekciju domaćina služi tzv. Haller-ov organ smješten na nožicama, a predstavlja kemoreceptor koji reagira na razne podražaje kao što su: ispušteni CO₂, mirisi, toplina, vlažnost, vibracije i slično.

Krpelji variraju u boji, ovisno o vrsti, ali i o životnom stadiju. Krpelji imaju crvenkastu, smeđu ili crnu boju koja je svjetlija u ranijim stadijima života. Gladni krpelji u pravilu imaju spljošten i ovalan oblik, dok oni siti poprimaju jajolik ili okruglast oblik [11].

Ixodes ricinus može se lako zamijeniti s ostalim vrstama krpelja kao što su *Ixodes hexagonus* i *Ixodes persulcatus*.

Životni ciklus krpelja

Krpelj *Ixodes ricinus* ima 4 životna stadija: jaje, larva, nimfa i adult. Krpelji moraju imati krvni obrok da bi mogli prijeći u drugi razvojni stadij i proizvesti jaja. Životni ciklus traje u prosjeku 3 godine, ali može biti i kraći ako su klimatski uvjeti optimalni, a pogodnih domaćina ima u izobilju. Preobrazba se obično događa na domaćinu, a feromoni imaju važnu ulogu u pronalaženju družice za parenje. Jednom oplođena i puna jajašaca, odrasla ženka otpasti će s domaćina na tlo, gdje će tražiti uvjete koji pogoduju razvoju jajašaca. Takva ženka ostati će u tom okruženju 4 do 8 tjedana, prije nego se razviju jajašca. Može izleći i do 18.000 jajašaca, nakon čega ženka ugiba, a larve se legu oko 8 tjedana kasnije [12].

Pošto se izlegu, larve traže svog domaćina (najčešće mali šumski glodavci, ptice, sisavci). Tako se larve hrane na prvom domaćinu (prvo hranjenje). Kada se napije

krvlju i potpuno nahrani, larva pada s domaćina na tlo, razvija se u nimfu, te čeka svog drugog domaćina (drugo hranjenje). Nimfa se, nakon uzimanja obroka na drugom domaćinu otpušta i pada na tlo, pretvara se u adultni oblik te traži trećeg domaćina (to mogu biti veće domaće životinje poput: krave, koze, ovce, ili divlje životinje poput: jelena, srne, divlje svinje). Nakon hranjenja (treće hranjenje), ženka adulta se otpušta sa svog domaćina, pada na tlo, te nakon nekog vremena počne leći jaja.

Krpelje dijelimo po vrsti životnog ciklusa na jednorodne, dvorodne i trorodne krpelje s obzirom na broj domaćina koji im je potreban. Krpelji koji su jednorodni i potreban im je samo jedan domaćin imaju više generacija u jednoj godini dok dvorodni i trorodni krpelji trebaju više domaćina stoga njihov životni vijek traje od 1 do 3 godine. Meki krpelji iz porodice Argasidae mogu bez domaćina preživjeti nekoliko godina, tvrdi krpelji iz porodice Ixodidae mogu bez hranjenja na domaćinu preživjeti od nekoliko mjeseci do najviše dvije godine. Uglavnom ne traže svoje domaćine aktivno već spremno čekaju na vlatima trave ili grmlju da se uhvate za tijelo domaćina. Prelaze male udaljenosti [11].

Aktivnost krpelja

Kao period najveće aktivnosti krpelja uzimaju se topliji mjeseci u godini i to najčešće od travnja do listopada, međutim na aktivnost krpelja utjecaj imaju i specifični mikroklimatski uvjeti. Naime, krpelji su vrlo osjetljivi na okolišne klimatske uvjete i ukoliko svi uvjeti nisu zadovoljeni, ostaju pri tlu. Osim same temperature, za njihovu aktivnost bitan je i stupanj vlažnosti zraka [11].

Krpelj *Ixodes ricinus* preferira uvjete u kojima je temperatura zraka 5-20 °C i gdje vlažnost doseže preko 50%, pa se često nalaze na šumovitim ili šikarnim područjima s umjerenim i povećanim oborinama. Blage zime i toplo proljeće rezultirat će ranom aktivnosti krpelja. Krpelj *Hyalomma marginatum* razlikuje se od većine krpelja time što za svoja staništa ne preferira šumovite predjele već preferira otvorene travnate površine (npr. zapuštena poljoprivredna zemljišta ili stočni pašnjaci) [13,14,15]. Također je kao i *Ixodes ricinus* prisutan u Hrvatskoj [16].

Bolesti koje prenose krpelji

Za krpelje roda *Ixodes* poznato je da mogu istovremeno nositi nekoliko različitih patogena te ih također prenijeti domaćinu poput npr. *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum* i *Babesia spp* [17,18]. Za krpelje je poznato da mogu svojim ubodom prenositi bolesti kao što su: krpeljni meningoencefalitis (KME), borelioze (povratna vrućica, Lyme boreliozna, erythema migrans krpeljna limfadenopatija [19]), erlihioza, tularemija, krimsko-kongoanska hemoragijska vrućica, babezioze te rikecioze (pjegave groznice/krpeljni tifus, Q groznica) [20]. Na području Republike Hrvatske najčešće bolesti koje se

povezuju s krpeljima su: KME i Lyme borelioza te znatno rjeđe anaplazmoza [21], čiji je rezervoar i prijenosnik krpelj *Ixodes ricinus*. Na području Europe, nalazi se i krpelj *Hyalomma marginatum* koji je prijenosnik i rezervoar virusne kongoansko-krimskje hemoragijske vrućice [22].

Krpeljni meningoencefalitis

Krpeljni meningoencefalitis (KME) je virusna bolest koja dovodi do bolesti mozga i moždanih ovojnica, a rasprostranjena je diljem Europe i Azije. Najčešće je sezonskog karaktera (pojavljuje se u proljeće do kasne jeseni). Budući da je to vrijeme brojnih aktivnosti na otvorenom, mnogi ljudi i djeca odlaze u prirodu na odmor ili izlete, te tako raste mogućnost da dođu u kontakt s krpeljima.

Virus se obično nalazi u slini krpelja, koji se putem uboda prenosi na ljude. *Ixodes ricinus* najrasprostranjenija je vrsta krpelja na području Hrvatske, a populacija mu je gušća u sjevernim dijelovima zemlje [8,3,24]. Životni ciklus mu traje između dvije do četiri godine, a primarno su mu stanište šume i livade. Prirodni rezervoar virusa su ptice i mali šumski glodavci, a uslijed transovarijalnog prijenosa s jedne generacije na drugu, rezervoar infekcije može biti i sam krpelj [25]. Postotak zaraženih krpelja u prirodnim žarištima krpeljnog meningoencefalitisa vrlo je različit i kreće se od 1:250 do 1:1500 [26,27]. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije najveće stope incidencije klinički potvrđenih slučajeva KME prijavljene su u Baltičkim zemljama, Sloveniji i Ruskoj Federaciji [28]. Ostale zemlje koje su prijavile slučajeve KME-a unutar svojih teritorija su/ili se smatraju rizičnim zbog žarišno visoke prevalencije virusa u krpeljima uključuju: Albaniju, Austriju, Bjelorusiju, Bosnu i Hercegovinu, Kinu, Hrvatsku, Dansku, Finsku, Njemačku, Grčku, Mađarsku, Italiju, Mongoliju, Norvešku, Poljsku, Republiku Koreju, Rumunjsku, Srbiju, Slovačku, Sloveniju, Švedsku, Švicarsku, Tursku i Ukrajinu [29].

Važno je istaknuti da do infekcije najčešće dolazi tiskanjem, trganjem te nestručnim vađenjem, kada sadržaj krpelja (u kojem je prisutan virus) ulazi u organizam domaćina (odrasli, djeca).

Tijekom hranjenja na sisavcima, mogu doći u kontakt i s većim domaćim ili divljim životinjama poput krave, ovce ili koze, te jelena ili srne.

Opisane su također alimentarne infekcije virusom KME u Albaniji, Češkoj, Mađarskoj, Latviji, Litvi, Rumunjskoj i Sloveniji koje su bile povezane s konzumacijom nepasteriziranog kozjeg mlijeka [30,31,32,33,34,35]. Alimentarnu infekciju povezanu s konzumacijom kozjeg mlijeka i sira, opisali su 2016. godine i hrvatski autori [36]. Takvu infekciju opisali su i u Austriji [37], gdje je zabilježena infekcija KME tijekom klanja viremične koze [38].

Hrvatska agencija za hranu u suradnji s Veterinarskim fakultetom Sveučilišta u Zagrebu donijela je 2017. godine profil rizika o prisutnosti virusnog krpeljnog meningo-

encefalitisa u kozjem mlijeku u Republici Hrvatskoj (link: <https://www.hah.hr/wp-content/uploads/2017/06/Profil-rizika-o-prisutnosti-virusa-KE-u-kozjem-mlijeku.pdf>).

Također je opisana i laboratorijska infekcija virusom KME [39], te slučaj prijenosa prilikom transfuzije zaražene krvi [40]. Osim navedenog, zabilježen je i prijenos od majke na dijete prilikom dojenja [41]. Izuzev toga, interhumani prijenos nije zabilježen.

U Hrvatskoj se pojavljuje srednjoeuropski tip virusa KME. Javlja se u sjeverozapadnom dijelu Hrvatske i to kontinentalnom području između rijeke Save i Drave (u okolici Zagreba, Varaždina, Bjelovara, Koprivnice, Križevaca, Vinkovaca) kao i na području Slavenskog Broda [23,24,25]. U zadnje vrijeme proširio se na području Gorskog Kotara, duž Jadranske obale i na otoke [42]. U urbanom području grada Zagreba do podnožja Medvednice te na samoj Medvednici krpelja ima, ali je rizik zaraze nizak. Od velikog broja izletnika koji posjećuju Medvednicu, godišnje se javlja nekoliko oboljelih (0-8)/vidi tablicu 1/. Lyme borelioza javlja se uglavnom u kontinentalnom dijelu Hrvatske, a najveći broj oboljelih registrira se u periodu od svibnja do lipnja [8,43].

Lyme borelioza

To je bolest koju također prenose krpelji, a uzrokuje ju spiroheta roda *Borrelia*. Za prijenos spirohete *Borrelia burgdorferi* potrebno je više od 24 sata (36 do 48 sati) [44]. Bolest zahvaća više sustava, a najčešće kožu, zglobove, srce i živčani sustav. Izvor zaraze za krpelje su razne vrste mišolikih sisavaca: šumski, žutogrlji i poljski miševi, riđa voluharica, puh i ptice. Prenosilac bolesti u Europi, pa tako i u Republici Hrvatskoj je običan ili šumski krpelj *Ixodes ricinus*. Infekcija u čovjeka prolazi najčešće neprimjetno.

U velikog broja osoba (70-80%), nakon inkubacije od 7 do 14 dana manifestira se pojavom prstenaste kožne promjene (erythema migrans) na mjestu uboda koja se postupno širi u prosjeku 1 cm dnevno, a sredina postaje sve bljeđa. Vrlo se lako može zamijeniti s crvenilom uzrokovanim iritacijom od uboda krpelja, koja nestaje unutar 24 do 48 sati [43].

Liječenje se provodi antibioticima i učinkovito je u prvoj fazi bolesti, pa je s terapijom poželjno početi što ranije kako bi se izbjegle komplikacije na ostalim organima u tijelu. Za ranu Lyme boreliozu preporučuje se azitromicin – za odrasle 1 dan 2 tbl. od 500mg, potom 4 dana po 1 tbl. od 500 mg, ukupno 3.000 mg. Za djecu se upotrebljava doza od 20mg/kg tjelesne težine tijekom 3 dana u obliku sirupa ili tableta. Za odrasle osobe, osim azitromicina, može se ordinirati doksiciklin tbl. od 100 mg 2 puta dnevno, amoksicilin kapsule od 500 mg 4 puta dnevno ili cefuroksim aksetil od 500 mg 2 puta dnevno tijekom 14 do 21 dana. Za djecu do 8 godina, osim azitromicina, može se ordinirati amoksicilin 4x250 mg, ili 20 mg/kg/d u podijeljenim dozama, cefuroksim aksetil 125 mg 2 puta

na dan, te eventualno eritromicin 250 mg 3 puta na dan ili 30mg/kg na dan kroz 14 do 21 dana. Za trudnice se rabi standardna peroralna terapija uz izbjegavanje doksiciklina, a može se davati i ceftriakson 1 x 2 g i.v. 14 dana. Za liječenje neuroloških manifestacija borelioze, najčešće se daje ceftriakson (2 g jednom na dan tijekom 2 do 4 tjedna), međutim, može se također davati cefotaksim (2 g 3 puta na dan) ili kristalni penicilin (4 x 5 mil. IJ i.v. 20-30 dana), ili u slučaju alergije na spomenute antibiotike, doksiciklin (200 mg na dan 2 – 4 tjedna). Za reumatske manifestacije, artritis (intermitentni ili kronični) rabi se

peroralni ili intravenski tretman, najčešće oralno doksiciklin (2 x 100 mg) ili amoksicilin (3-4 x 500mg) 30 do 60 dana te intravenski ceftriakson (2 g jedamputa na dan) ili kristalni penicilin (20 mil IJ u 4 dnevne doze) 14 do 30 dana. Za liječenje lajmskog karditisa koristi se ceftriakson (2 g/d) ili doksiciklin (200mg/d) tijekom 2-4 tjedna [45].

Odnos broja oboljelih osoba od Lyme borelioze i krpeljnog meningoencefalitisa u gradu Zagrebu u odnosu na Republiku Hrvatsku u razdoblju od 2004. do 2017. godine prema obveznim prijavama zaraznih bolesti prikazan je u tablici 1., te u grafikonima 1. i 2.

Tablica 1. Oboljele osobe od Lyme borelioze (LB) i krpeljnog meningoencefalitisa (KME) u Republici Hrvatskoj i gradu Zagrebu u razdoblju od 2004. do 2017. godine (%)

Table 1. The number of cases affected by Lyme borreliosis (LB) and tick borne encephalitis (TBE) in the Republic of Croatia and the City of Zagreb in the period from 2004 to 2017(%)

GODINA/YEAR	LYME BORELIOZA / LYME BORRELIOSIS (LB)			KRPELJNI MENINGOENCEFALITIS (KME) / TICK BORNE ENCEPHALITIS (TBE)		
	RH	ZG	%	RH	ZG	%
2004.	283	83	29,3	38	0	0,0
2005.	220	42	19,1	28	2	7,1
2006.	301	101	33,6	20	5	25,0
2007.	266	96	36,1	11	0	0,0
2008.	439	146	33,3	20	0	0,0
2009.	435	178	40,9	44	2	4,5
2010.	492	166	33,7	36	2	5,6
2011.	499	172	34,5	26	2	7,7
2012.	434	122	28,1	45	4	8,9
2013.	661	137	20,7	44	1	2,3
2014.	470	107	22,8	23	1	4,3
2015.	437	135	30,9	25	8	32,0
2016.	468	141	30,1	6	0	0,0
2017.	429	148	34,5	10	0	0,0
UKUPNO	5834	1774	30,4	376	27	7,2

Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb
Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Mirogojska 16, 10000 Zagreb

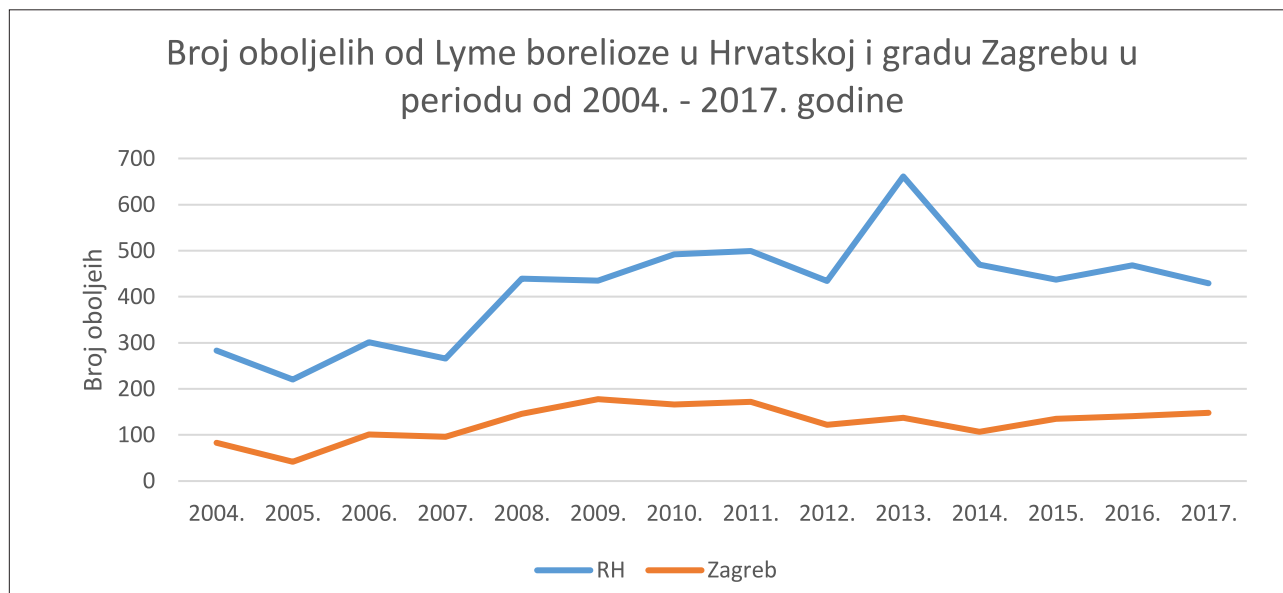
Source: Croatian Institute of Public Health, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb
Dr. Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Mirogojska 16, 10000 Zagreb

Iz tablice 1. vidljivo je da je u navedenom razdoblju u Republici Hrvatskoj prema obveznim prijavama zaraznih bolesti bilo ukupno registrirano 5834 slučajeva Lyme borelioze te 376 slučajeva krpeljnog meningoencefalitisa. U gradu Zagrebu, u promatranom razdoblju, ukupno je registrirano 1774 slučajeva (30,4%) Lyme borelioze te

27 slučajeva krpeljnog meningoencefalitisa (7,2%). Lyme boreliozu i krpeljni meningoencefalitis su zarazne bolesti koje podliježu obveznoj prijavi prema Zakonu o zaštiti pučanstva protiv zaraznih bolesti (link: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2017_12_130_2987.html).

Grafikon 1. Oboljele osobe od Lyme borelioze (LB) u Republici Hrvatskoj i gradu Zagrebu u razdoblju od 2004. do 2017. godine

Graph 1. The number of cases affected by Lyme borreliosis (LB) in the Republic of Croatia and the City of Zagreb in the period from 2004 to 2017

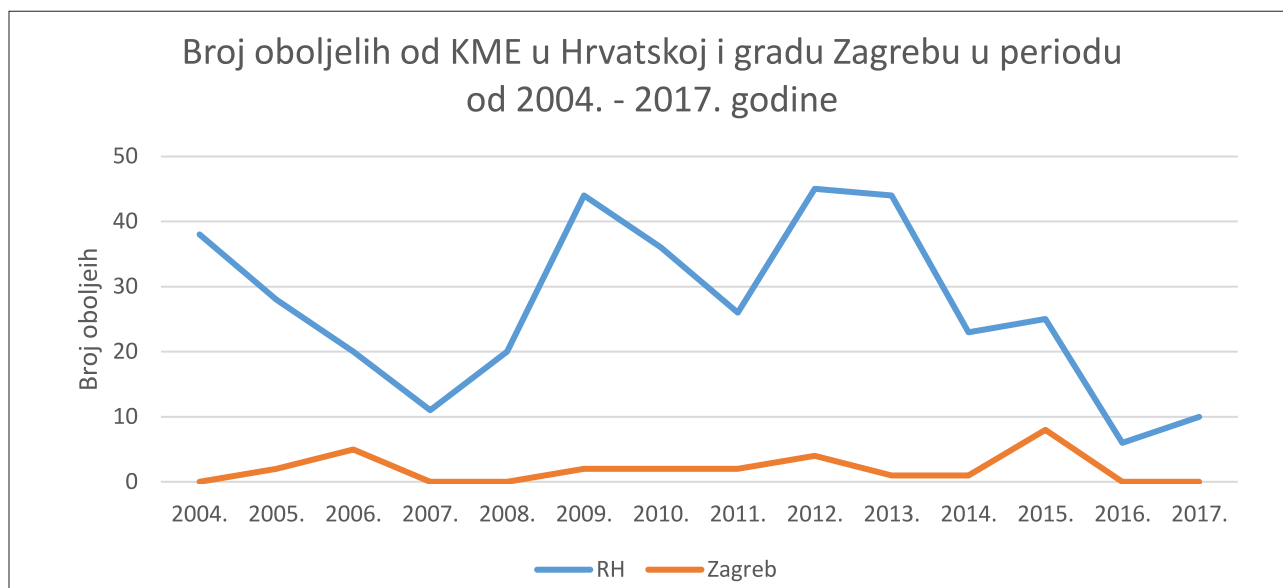


Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb
Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Mirogojska 16, 10000 Zagreb

Source: Croatian Institute of Public Health, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb
Dr. Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Mirogojska 16, 10000 Zagreb

Grafikon 2. Oboljele osobe od krpeljnog meningoencefalitisa (KME) u Republici Hrvatskoj i gradu Zagrebu u razdoblju od 2004. do 2017. godine

Graph 2. The number of cases affected by tick borne encephalitis (TBE) in the Republic of Croatia and the City of Zagreb in the period from 2004 to 2017



Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb
Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Mirogojska 16, 10000 Zagreb

Source: Croatian Institute of Public Health, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb
Dr. Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Mirogojska 16, 10000 Zagreb

Preventivne mjere za zaštitu ljudi od uboda krpelja

Preporuke za prevenciju krpeljnog meningoencefalitisa i ostalih bolesti koje prenose krpelji na svojim internet-stranicama donosi Hrvatski zavod za javno zdravstvo i ostali županijski zavodi za javno zdravstvo (link: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/krpelji-kako-se-zastititi/>).

1. Najbolja mjera jest izbjegavanje odlaska u prirodu u poznatim endemskim žarištima u razdoblju povećane aktivnosti krpelja
2. Nastojati izbjegavati područja nastanjena krpeljima (izbjegavati provlačenje i puzanje po zemlji kroz grmlje ili valjanje po travi) te hodati samo obilježenim stazama;
3. Koristiti odgovarajuću odjeću i obuću tijekom boravka u prirodi (nositi hlače dugih nogavica i majice dugih rukava, zatvorenu obuću). Preporučuje se nogavice hlače uvući u čarape, a majice/košulje u hlače kako bi se spriječio ulazak krpelja pod odjeću. Bolje je nositi svjetlu odjeću kako bi se krpelj lakše uočio;
4. Primijeniti repelente (sredstva za odbijanje insekata i krpelja) te ih nanijeti na gole i izložene dijelove tijela pazeći da ne dođu u kontakt sa sluznicama (usta, oko). Djeluju nekoliko sati, ovisno o znojenju kože. Neki se mogu nanijeti i na odjeću.
5. Tijekom boravka u prirodi potrebno se pregledati svaka 2 do 3 sata te obavezno nakon povratka s izleta, pogotovo u području gdje ima zaraženih krpelja (npr. u Zagrebu, obronci Medvednice). Tijekom pregledavanja tijela obavezno dobro pregledati rubno područje vlasišta (iza uha, zatiljak, vrat), prepone, pazuha, područja iza koljena i pupak.
6. Domaćinstvima koja imaju dvorište preporuča se poduzeti aktivnosti koje smanjuju vjerojatnost pojave krpelja, kao što su redovito uklanjanje naslaga lišća, podrezivanje trave i grmlja; napraviti šljunčanu ili neku drugu barijeru ili stazu široku barem 1 m, između predjela s drvećem i ostatka dvorišta; ograditi dvorište ogradom da spriječimo ulazak drugih životinja.

Zaštita repelentima i insekticidima

Za suzbijanje krpelji s osoba, s površina ili u nastambama, primjenjuju se repelentna ili insekticidna sredstva, odnosno kombinacija istih. Prema američkoj klasifikaciji, postoje dvije skupine repelentata: konvencionalni (sintetski) i biopesticidi.

U skupini konvencionalnih repelentata sredstvo N,N-Diethyl-meta-toluamid ili diethyltoluamid (skraćeno DEET) predstavlja standard među repelentima. Primjenjuje se u različitim formulacijama kao što su: tekućine, losioni, sprejevi, stikovi, impregnirane maramice i slično.

Za primjenu na ljudskoj koži dolazi u koncentracijama od 4 do 100%. Veća koncentracija DEET-a, pruža dugotrajniju zaštitu. Koncentracija od 5 do 35% dovoljna je za zaštitu u svim uvjetima.

Različite koncentracije DEET-a također se preporučuju i putnicima koji putuju u zemlje gdje je malarija endemski zastupljena, kako bi spriječili ne samo malariju, već i druge bolesti koje komarci mogu prenijeti na ljude. Konvencionalno repelentno sredstvo ICARIDIN, najčešće se primjenjuje u obliku sprejeva s pumpicom, aerosolom, impregniranim maramicama i slično. Koncentracija u proizvodima je od 5 do 20%.

Drugu skupinu repelentnih sredstava predstavljaju biopesticidni repelenti koji su izvedeni od komponenata prirodnog podrijetla: biljaka, životinja, bakterija i nekih minerala.

Sredstvo koje se koristi kao kombinirano sredstvo koje osim što djeluje kao repelent ima i insekticidni učinak je na bazi aktivne tvari permetrin. Kako je permetrin puno toksičniji za krpelje nego ljude, krpelji ugibaju već nakon 30 sekundi kontakta. Zbog toga ga se preporuča nanositi na obuću, odjeću i opremu koju osobe koriste tijekom boravka u prirodi [46,47].

Uklanjanje krpelja s kože

Krpelja je najbolje ukloniti pincetom s uskom vrhom ili pincetama koje su posebno napravljene za uklanjanje krpelja, koju je potrebno dezinficirati prije upotrebe.

Krpelja se ne bi trebalo okretati ili čupati trzajem, buđuci da se time povećava mogućnost odlamanja krpelja, pri čemu dijelovi glave i usta ostaju u koži.

Krpelja se nikako ne bi smjelo gnječiti, stiskati ili bušiti. Također, krpelja se nikako ne bi trebalo premazivati različitim sredstvima ili izlagati izvoru topline, ne bi li ga se natjeralo da se sam otpusti s mjesta uboda. Bilo koja od ovih radnji može uzrokovati izlivanje sadržaja krpelja u ranu, što može prouzrokovati prijenos bakterija i/ili virusa i samim time povećati mogućnost zaraze, u slučaju da je krpelj zaražen. Nakon uklanjanja krpelja, područje uboda i ruke potrebno je temeljito očistiti dezinfekcijskim sredstvom.

U slučaju pojave bilo kakvih simptoma nakon uboda krpelja poput: osipa, crvenila, glavobolje, bolova u mišićima i zglobovima, truhu, vrtoglavice, povraćanja ili slično, obavezno se treba javiti svom nadležnom liječniku te u anamnezi obavezno spomenuti ubod krpelja (link: <http://www.stampar.hr/sites/default/files/sluzbe/docs/2018/letak-krpelji-2018-web.pdf>).

Cjepiva protiv krpeljnog meningoencefalitisa

Austrijske i njemačke vakcine protiv krpeljnog meningoencefalitisa (KME) poznate su pod registriranim i zaštićenim imenima: FSME-IMMUN i Encepur Adults; kao i njihove dječje formulacije FSME-IMMUN Junior i Encepur Children.

Za cjepivo FSME-IMMUN Junior, djeca su definirana u dobi od 1-15 godina, dok su za cjepivo Encepur Children, djeca definirana u dobi od 1-11 godina. Oba cjepiva su registrirana za humanu upotrebu: FSME-IMMUN 1976., odnosno ENCEPUR, 1994. godine [28,48].

Obje proizvedene vakcine zadovoljavaju standarde za proizvodnju vakcina Svjetske zdravstvene organizacije [49]. Proizvedene su na stanicama pilećih fibroblasta, inaktivirane formaldehidom, upotrebljavajući aluminijev hidroksid kao adjuvans.

Vakcine ne sadrže niti poligelin ni tiomersal, ali tragovi formaldehida (samo u FSME-IMMUN), gentamicina, neomicina i klortetraciklina (samo u Encepuru) mogu se naći u završnom proizvodu.

Prema njihovim proizvođačima, obje vakcine (FSME IMMUN i Encepur) zahtijevaju 3 doze cjepiva za primovakcinaciju. Za standardni postupak cijepjenja razmaci između prve i druge doze cjepiva su 1 – 3 mjeseca, te 5 -12 mjeseci između druge i treće doze cjepiva; dok je za Encepur zahtjev od 9 do 12 mjeseci između druge i treće doze cjepiva.

Austrijsko cjepivo protiv krpeljnog meningoencefalitisa (FSME-IMMUN, FSME-IMMUN Junior) koje je odobreno od strane HALMED-a [50,51] za humanu upotrebu u Republici Hrvatskoj, unakrsno štiti i protiv daleko-istočnog tipa virusa KME, te jednim dijelom i protiv sibirskog tipa virusa KME [52]. Dvije vakcine protiv krpeljnog meningoencefalitisa proizvedene su u Ruskoj Federaciji, (TBE Moskva i EnceVir). Objе vakcine koriste se i za odrasle i djecu iznad 3 godine [28,48]. Prema preporukama Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG).

Za zemlje s visokim rizikom od KME infekcije, cjepivo protiv KME trebalo bi se uvesti u nacionalni kalendar cijepjenja za djecu od 1 godine života nadalje. Za zemlje s vrlo niskim rizikom infekcije KME, preporuke o cijepjenju odnosile bi se samo na one osobe koje putuju u endemična žarišta; međutim, svaka zemlja prema svojoj regionalnoj epidemiološkoj situaciji trebala bi donijeti odluku o uvođenju cjepiva protiv KME u nacionalni kalendar [48].

Pasivna imunizacija protiv krpeljnog meningoencefalitisa

U zapadnoj Europi, davanje imunoglobulina koji sadrži visoke koncentracije protutijela protiv virusa KME nije pokazalo korisni učinak kada se upotrebljavao kao postekspozicijska profilaksa nakon uboda krpelja, tako da se taj pristup više ne preporučuje, ali se ponekad upotrebljava u Ruskoj Federaciji [28].

Zakonska regulativa u Republici Hrvatskoj

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva protiv zaraznih bolesti (link: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2017_12_130_2987.html.) i Pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti

te osobama koje se podvrgavaju toj obvezi (link: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_08_103_2322.html), cijepjenje protiv krpeljnog meningoencefalitisa nije obvezno cijepjenje, već se s njime cijepe osobe pod povećanim rizikom prema epidemiološkoj indikaciji.

Kod potpuno cijepjene osobe zaštita je gotovo 100%-tna, te se gotovo u potpunosti isključuje mogućnost obolijevanja od krpeljnog meningoencefalitisa te time i komplikacija koje mogu nastati ako se bolest razvije [53]. Prilikom putovanja u endemična područja krpeljnog meningoencefalitisa, preporuka je da se putnici informiraju o mogućim rizicima zaraze te da se po potrebi preventivno cijepe [54].

Krpelji su gotovo svakodnevno prisutni u našem životu, te smo prisiljeni živjeti s njima. To nipošto ne znači da trebamo paničariti kada dođemo u kontakt s njima ili zadobijemo ubod; ali trebamo biti oprezni i znati se nositi s njima.

Kada god odlazimo u prirodu, treba postupati prema preporukama i zaštititi se odjećom i repelentima, a u endemskim žarištima gdje ima zabilježenih slučajeva krpeljnog meningoencefalitisa, treba se cijepiti protiv istoga. U slučaju bilo kakve pojave ili znakova bolesti nakon uboda krpelja, obavezno se javiti svome liječniku radi daljnje obrade i/ili terapijskog postupka.

Literatura

- [1] Barker SC, Murell A. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitology* 2004;129 (suppl):S15-36.
- [2] Guglielmone AA, Robbins RG, Apanaskevich DA, et al. The Argasidae, Ixodidae And Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) Of The World: A List Of Valid Species Names. *Zootaxa* 2010;2528:1-28.
- [3] Alberto A. Guglielmone AA, Robbing RG, Apanaskevich DA, Petney TN, Estrada-PeñaA, et al. (PDF). The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: a list of valid species names. *Zootaxa* 2010; 2528:1-28.
- [4] Amoli AR, Khoshnegah J, Razmi G. A Preliminary Parasitological Survey of Hepatozoon Spp. Infection in Dogs in Mashhad, Iran. *Iran J Parasitol* 2012;7(4):99-103.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. Tick maps. Dostupno s: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps> (datum pristupa 19.05.2017.)
- [6] Jore S, Viljugrein H, Hofshagen M, Brun-Hansen H, Kristoffersen A, Nygard K, et al. Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasit Vectors* 2011;4:84.
- [7] Nonaka E, Ebel GD, Wearing HJ. Persistence of pathogens with short infectious periods in seasonal tick populations: the relative importance of three transmission routes. *PLoS One* 2010;5(7):e11745.
- [8] Mulić R, Petković B, Klišmanić Z, Jerončić I. Bolesti koji se prenose krpeljima na području Hrvatske. *Liječ Vjesn* 2011;133:89-95.
- [9] Dantas-Torres F. The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): from taxonomy to control. *Vet Parasitol* 2008;152:173-85.
- [10] Rauter C, Hartung T. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:7203-16.
- [11] Estrada-Peña A. Ticks as vectors: taxonomy, biology and ecology. *Rev Sci Tech* 2015;34:53-65.

- [12] Stafford III KC. Tick Management Handbook. New Haven: The Connecticut Agricultural Experiment Station; 2007.
- [13] Capek M, Literak I, Kocianova E, Sychra O, Najer T, Trnka A, et al. Ticks of the *Hyalomma marginatum* complex transported by migratory birds into Central Europe. *Ticks Tick Borne Dis* 2014; 5(5):489-93.
- [14] Chitimia-Dobler L, Nava S, Bestehorn M, Dobler G, Wölfel S. First detection of *Hyalomma rufipes* in Germany. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016 Oct;7(6):1135-1138.
- [15] Shpynov S, Rudakov N, Tohkov Y, Matushchenko A, Tarasevich I, Raoult D, Fournier P-E. Detection of *Rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma marginatum* ticks in western Russia. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15 Suppl 2:315-6.
- [16] Mulić R, Petković B, Klismanić Z, Jerončić I. Tick-borne diseases in the Republic of Croatia. *Lijec Vjesn* 2011;133(3-4):89-95.
- [17] Schicht S, Junge S, Schnieder T, Strube C. Prevalence of Anaplasma phagocytophilum and coinfection with Borrelia burgdorferi sensu lato in the hard tick Ixodes ricinus in the city of Hanover (Germany). *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(12):1595-1597.
- [18] Oechslin CP, Heutschi D, Lenz N, Tischhauser W, Péter O, Rais O, et al. Prevalence of tick-borne pathogens in questing *Ixodes ricinus* ticks in urban and suburban areas of Switzerland. *Parasit Vectors* 2017;10(1):558.
- [19] Silva-Pinto A, Santos Mde L, Sarmiento A. Tick-borne lymphadenopathy, an emerging disease. *Ticks Tick Borne Dis* 2014;5:656-9.
- [20] Ostfeld RS, Brunner JL. Climate change and Ixodes tick-borne diseases of humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370(1665). pii: 20140051.
- [21] Đaković Rode O. Humana granulocitna anaplazmoza u Republici Hrvatskoj i nove spoznaje anaplazmama i erlihijama. *Infektol Glasn* 2015;35:5-15.
- [22] Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res* 2013;100:159-89.
- [23] Miletić-Medved M, Đaković Rode O, Cvetko-Krajinović L, Markotić A. Krpeljni meningoencefalitis u hrvatskoj srednjoj Posavini: seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika. *Infektol Glasn* 2011;31:87-94.
- [24] Vilibić-Čavlek T, Barbić Lj, Pandak N i sur. Virus krpeljnog encefalitisa: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika i prevencija. *Acta Med Croat* 2014;68:393-404
- [25] Mulić R. Krpeljni meningoencefalitis (meningoencefalitis acarina) U: Ropac D, Puntarić D i sur. *Epidemiologija zaraznih bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. str. 373.
- [26] Borčić B. O epidemiologiji krpeljnog meningoencefalitisa. *Priroda* 1995;85:27-9.
- [27] Harapin M. Krpelji i neke antropozoonoze. *Šumarski list* 1999;123:323-8.
- [28] Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:241-56.
- [29] Süss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill* 2008;13:pii:18916.
- [30] Eltari E. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Albania. *Ellipse* 1991;29:449-50.
- [31] Kriz B, Benes C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in Czech Republic (1997– 2008). *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2009;58(2):98-103.
- [32] Balogh Z, Ferenczi E, Szeles K i sur. Tick-borne encephalitis outbreak in Hungary due to consumption of raw goat milk. *J Virol Methods* 2010;163:481-5.
- [33] Lucenko I, Jansone I, Velicko Inga, Pujate E. Tickborne encephalitis in Latvia. *Euro Surveill* 2004;8:pii:2495.
- [34] Asokliene L. Tickborne encephalitis in Lithuania. *Euro Surveill* 2004;8:pii:2494.
- [35] Hudopisk N, Korva M, Janet E i sur. Tick borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013;19:806-8.
- [36] Markovinović L, Kosanović Ličina ML, Tešić V i sur. An outbreak of tick-borne encephalitis associated with raw goat milk and chese consumption, Croatia, 2015. *Infection* 2016;44:661-5.
- [37] Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K i sur. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1671-3.
- [38] Kräusler, J. 23 years of TBE in the district of Neunkirchen (Austria). U: Kunz C, ur. *Tick-borne encephalitis*. Austria: Facultas Vienna; 1981, str. 6-12.
- [39] Avšič-Županc T, Poljak M, Matičić M i sur. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterisation of virus strains. *Clin Diagn Virol* 1995;4:51-9.
- [40] Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlunge disease during 1959-1987. *J Intern Med* 1989;225:173-7.
- [41] Vaisviliene, D. TBE in Lithuania. U: J Süs, O Kahl, ur. *Proceedings of the Fourth International Potsdam Symposium on Tick-Borne Diseases*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 1997, str. 100-13.
- [42] Amicizia D, Domnich A, Panatto D i sur. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1163-71.
- [43] Maretić T. Erythema migrans. *Medicus* 2008; 17:71-83.
- [44] Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin Proc* 2008;83:566-71.
- [45] Maretić T. Borrelia burgdorferi. U: Infektologija. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Zagreb: Profil; 2006, str. 656-62.
- [46] Diaz JH. Chemical and Plant-Based Insect Repellents: Efficacy, Safety and Toxicity. *Wilderness Environ Med* 2016;27:153-63.
- [47] Rahlenbeck S, Fingerle V, Doggett S. Prevention of tick-borne diseases: an overview. *Br J Gen Pract* 2016;66(650):492-4.
- [48] Zavadská D, Anca I, André F, Bakir M, Chlibek R, Čizman M, et al. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(2):362-74.
- [49] WHO. Requirements for tick-borne encephalitis vaccine (inactivated). Geneva: World Health Organisation; 1997. WHO technical report series 889. Dostupno s: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42202/WHO_TRS_889.pdf;jsessionid=9607CCA2D2444F49D42EEB0D99B7C69C?sequence=1 (datum pristupa: 25.09.2017.)
- [50] HALMED. Sažetak opisa svojstva lijeka - FSME-IMMUN 0,5 ml, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki - cjepivo protiv krpeljnog meningoencefalitisa, inaktivirano. Zagreb: HALMED; 2015. Dostupno s: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-250.pdf> (datum pristupa: 25.09.2017.)
- [51] HALMED. Sažetak opisa svojstva lijeka - FSME-IMMUN 0,25 ml Junior, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki - cjepivo protiv krpeljnog meningoencefalitisa, inaktivirano. Zagreb: HALMED; 2015. Dostupno s: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-249.pdf> (datum pristupa: 25.09.2017.)
- [52] Orlinger KK, Hofmeister Y, Fritz R, Holzer GW, Falkner FG, Unger B, et al. A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *J Infect Dis* 2011;203(11):1556-64.
- [53] Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essl A, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2013;19(1):69-76.
- [54] Chrdle A, Chmelík V, Růžek D. Tick-borne encephalitis: What travelers should know when visiting an endemic country. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(10):2694-2699.