

# Anaplazmoze u domaćih životinja

## Anaplasmosis in domestic animals



L. Barić, N. Turk, J. Habuš, Z. Štritof, Z. Milas, V. Mojčec Perko, V. Starešina, Lj. Barbić, V. Stevanović, M. Perharić, K. Martinković, S. Hadina\*

### Sažetak

Anaplazmoza je skupni naziv za krpeljno prenosive bolesti koje uzrokuju bakterije iz roda *Anaplasma*. U anaplazmoze ubrajamo granulocitnu anaplazmozu pasa i mačaka, anaplazmozu konja i krpeljnu groznicu preživača koje uzrokuje bakterija *Anaplasma phagocytophilum*, zatim cikličku trombocitopeniju pasa koju uzrokuje *A. platys*, te anaplazmozu goveda čiji je uzročnik *A. marginale*. Osim navedenih bolesti u domaćih životinja, *A. phagocytophilum* uzrokuje i bolest u ljudi pod nazivom humana granulocitna anaplazmoza. Životinja se najčešće zarazi invazijom zaraženog krpelja, a klinička slika ovisi o vrsti bakterije koja uzrokuje bolest i o vrsti inficirane životinje. Anaplazmoze su uglavnom bolesti blagog tijeka koje se očituju nespecifičnim simptomima i rijetkim uginućem. Dijagnostika se temelji na anamnezi, epizootiološkim podacima, kliničkoj slici te serološkim i molekularnim metodama. Izbor lijeka za liječenje anaplazmoza jesu antibiotici iz skupine tetraciklina, a do poboljšanja najčešće dolazi vrlo brzo nakon započetog liječenja. Budući da anaplazmoze pripadaju skupini krpeljno prenosivih bolesti, profilaksu treba usmjeriti na kontrolu i suzbijanje krpelja. Za bolesti uzrokovane bakterijama *A. phagocytophilum* i *A. platys* ne postoje cjepiva, dok se u profilaksi anaplazmoze goveda mogu upotrebljavati živa i mrtva cjepiva.

**Ključne riječi:** anaplazmoze, krpeljno prenosive bolesti, *A. phagocytophilum*, *A. platys*, *A. marginale*

### Abstract

Anaplasmosis is a collective name for all tick-borne diseases caused by the bacteria of the *Anaplasma* genus. Anaplasmosis in domestic animals include granulocytic anaplasmosis in cats and dogs, anaplasmosis in horses, and tick-borne fever in ruminants caused by *A. phagocytophilum*, cyclic thrombocytopenia in dogs caused by *A. platys*, as well as anaplasmosis in cattle caused by *A. marginale*. In addition to the aforementioned diseases in domestic animals, *A. phagocytophilum* is responsible for a disease in humans called human granulocytic anaplasmosis. Animals are most commonly infected by the bite of infected ticks. Clinical signs depend on the type of bacteria causing the disease, but also on the affected animal host. Anaplasmoses are generally slow-course diseases characterized by non-specific symptoms, and rarely result in lethal outcome. Diagnosis is based on medical history, epizootiological data, and the clinical manifestation of the disease, including serological and molecular methods. The treatment of choice for anaplasmosis is tetracycline antibiotics, and improvement is visible shortly after the beginning of therapy. Since anaplasmoses are tick-borne diseases, prophylaxis should be directed at tick control. Vaccines for diseases caused by *A. phagocytophilum* and *A. platys* bacteria do not exist, while live and killed vaccines may be used in cattle anaplasmosis prophylaxis.

**Key words:** anaplasmosis, tick-borne diseases, *A. phagocytophilum*, *A. platys*, *A. marginale*

Lucija BARIĆ, dr. med. vet., Pliva Hrvatska d.o.o.; dr. sc. Nenad TURK dr. med. vet., redoviti profesor u trajnom zvanju, dr. sc. Josipa HABUŠ, dr. med. vet., docent, dr. sc. Zrinka ŠTRITOF dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Zoran MILAS dr. med. vet., redoviti profesor u trajnom zvanju, Vesna MOJČEC PERKO, dr. sc. Vilim STAREŠINA dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Ljubo BARBIĆ dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Vladimir STEVANOVIĆ, dr. med. vet., docent, Matko PERHARIĆ, dr. med. vet., asistent, Krešimir MARTINKOVIĆ, univ. mag. spec., dr. med. vet., dr. sc. Suzana HADINA, dr. med. vet., docent, Zavod za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. \*Dopisni autor: suzana.hadina@vef.hr

## Uvod

Anaplazmoze su krpeljno prenosive bolesti od kojih su neke do prije petnaestak godina smatrane tropskim zaraznim bolestima domaćih životinja (Jukić, 2003.). No velik broj istraživanja provedenih u posljednja dva desetljeća pokazuje kako je njihova pojavnost u ljudi u Europi i Americi naglo porasla (Randolph, 2004.; Lindgren i Jaenson 2006.; Bacon i sur., 2008.; Vandenesch i sur., 2014.). Globalno zatopljenje i promjene klimatskih uvjeta rezultirali su povećanjem broja krpelja i širenjem njihovih staništa na nova područja, a posljedično i širenju uzročnika ove bolesti (Jonsson i Reid, 2000.). Danas postoji sve više opisanih slučajeva anaplazmoza u različitim životinjskih vrsta u Europi, Americi, Aziji i Africi, pa ta skupina bolesti postaje problem ne samo javnoga zdravstva nego i veterinarske medicine (De Keukeleire i sur., 2017.). Iako je uglavnom riječ o blagim oblicima bolesti životinja s rijetkim uginućem, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost letalnog ishoda. Osim toga infekcije anaplazmama mogu uzrokovati i velike ekonomske gubitke, pogotovo ako se radi o preživačima (Aubry i Geale, 2011.). Stoga je važno poznavanje i razumijevanje ovih krpeljno prenosivih bolesti kako bi se mogle spriječiti, ali i na vrijeme prepoznati i liječiti.

## Povijest

*A. marginale* prva je otkrivena bakterija iz roda *Anaplasma*. Naime, kada su znanstvenici Salmon i Smith 1896. godine proučavali mikroskopske preparate razmaza govede krvi, uočili su okrugla tjelešca u eritrocitima za koja su pretpostavljali da su razvojni stadiji babezija (Rymaszewska i Grenda, 2008.; Cvetnić, 2013.). Zbog toga je bakterija po prvi put službeno opisana i dobila ime tek petnaestak godina poslije, 1910. godine. Tada je Arnold Theiler u vidnom polju mikroskopa uočio bazofilna tjelešca, promjera 0,5 – 1 mm, koja su se nalazila na rubnim dijelovima eritrocita, te je tu bakterijsku vrstu nazvao *A. marginale*. Druga su tjelešca bila smještena u središnjem dijelu eritrocita, pa je ta vrsta dobila ime *A. centrale* (Kocan i sur., 2003.). Sljedećih su tridesetak godina otkrivene i opisane *A. ovis*, *A. bovis* (*Ehrlichia bovis*) i *A. phagocytophilum* (Deepak i sur., 2017.; Han i sur., 2017.). Vrsta *A. platys* prvi je put utvrđena 1978. godine na Floridi, te je zbog svoje morfološke sličnosti s bakterijom *Ehrlichia canis* nazvana *E. platys* (French i Harvey, 1983.). Važno je napomenuti da je *A. phagocytophilum* do 2001. godine obuhvaćala tri različite bakterijske vrste: nepoznatog uzročnika humane granulocitne erlihioze (HGE), bakteriju *Ehrlichia equi* i bakteriju *Ehrlichia phagocytophila*. Iste su godine Dumler i suradnici (2001.) predložili reorganizaciju u redu Rickettsiales koristeći se filogenet-

skim analizama 16S rRNA i gro ESL gena. Tada su *E. equi*, *E. phagocytophila* i uzročnik HGE preimenovani u vrstu *A. phagocytophilum*, a *E. platys* u *A. platys* (Dumler i sur., 2001). Posljednja, najnovija vrsta *A. odocoilei* izdvojena je iz bjelorepog jelena i opisana 2013. godine (Tate i sur., 2013.).

## Zemljopisna proširenost

Proširenost bakterija iz roda *Anaplasma* još uvijek nije dovoljno poznata. S obzirom na globalno zatopljenje i promjene klimatskih uvjeta, područja nastanjenosti krpelja sve se više šire, a posljedično i ova bakterija. Poznato je da je *A. marginale* najzastupljenija u tropskim područjima, ali u posljednje je vrijeme sve češća u europskim zemljama, poput Sicilije, Mađarske i Španjolske. Osim toga utvrđena je i na drugim kontinentima, i to u Australiji i Sjevernoj Africi (Rymaszewska i Grenda, 2008.). Literaturni podaci navode da se anaplazmoza u goveda najčešće pojavljuje u obliku enzootija u srednjoistočnim i zapadnim državama SAD-a te državama na obali Meksičkog zaljeva (Kocan i sur., 2003.). Prisutnost *A. bovis* dokazana je u Brazilu, Sjevernoj Americi, Africi i Japanu, dok je *A. ovis* osim u SAD-u utvrđena i u europskim zemljama, točnije u Italiji i Mađarskoj. *A. platys* je u Europi zastupljenija u mediteranskim zemljama kao što su Italija, Francuska, Španjolska, Portugal, Turska i Grčka (Dyachenko i sur., 2012.), dok se *A. phagocytophilum* može naći u Europi, Americi i Aziji.

## Etiologija

Bakterije iz roda *Anaplasma* pripadaju porodici Anaplasmataceae, redu Rickettsiales te razredu  $\alpha$ -proteobakterija. Ta porodica, uz rod *Anaplasma*, obuhvaća još šest različitih rodova: *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Neoehrlichia*, *Wolbachia*, *Aegyptianella* i *Xenohaliotis* (Rymaszewska i Grenda, 2008.). Bakterijske vrste iz roda *Anaplasma* jesu pleomorfne, nepokretne, gram-negativne i obligatne unutarstanične bakterije koje parazitiraju u različitim krvnim stanicama sisavaca, poput eritrocita, trombocita, monocita, makrofaga i neutrofila. Osim toga mogu inficirati i endotelne stanice. Sve bakterijske vrste porodice Anaplasmataceae umnažaju se u vakuolama citoplazme inficirane stanice te unutar njih stvaraju inkluzije. U mikroskopskom vidnom polju inkluzije izgledaju poput duda, pa su prema njegovu latinskom nazivu dobile ime morula (Pruneau i sur., 2014.). Morule su veličine 2 – 5  $\mu$ m i sadržavaju oko 100 elementarnih tjelešaca (Bauerfeind i sur., 2016.).

*A. phagocytophilum* najčešće inficira granulocite, a njezina je prisutnost utvrđena u progenitorskim stanicama koštane srži i endotelnim stanicama, u kojima stvara, kao i u granulocitima, tipične inkluzije

(Rikihisa, 2011.). Nakon infekcije oboljevaju konji, psi i mačke, bolest se naziva anaplazmoza, u preživača krpeljna groznica, a u ljudi humana granulocitna anaplazmoza. *A. platys* inficira trombocite te uzrokuje cikličku trombocitopeniju u pasa, dok se *A. bovis* najčešće umnaža u monocitima goveda te se razvija klinička slika monocitne anaplazmoze. *A. centrale*, *A. marginale* i *A. ovis* primarno inficiraju eritrocite. *A. centrale* uzrokuje samo blagu anemiju preživača te se može upotrijebiti za proizvodnju cjepiva protiv goveđe anaplazmoze uzrokovane s *A. marginale*. *A. ovis* inficira ponajprije male preživače (Rymaszewska i Grenda, 2008.), dok najnovija otkrivena vrsta, *A. odocoilei* inficira trombocite jelena (Tate i sur., 2013.). Literaturni podaci o bakterijskim vrstama iz roda *Anaplasma* opisuju da se sojevi međusobno razlikuju s obzirom na njihov stupanj patogenosti, što utječe na njihovu sposobnost preživljavanja u različitim vrstama krpelja i domaćina (Bown i sur. 2009.). Anaplazme se mogu uzgojiti *in vitro* na staničnim kulturama humane promijelocitne leukemije ili embrija krpelja, međutim za njihov je uspješan uzgoj potreban dulji period pa se upotrebljava primarno u istraživačke svrhe (Bauerfeind i sur., 2016.).

## Epizootiologija

Bolesti uzrokovane anaplazmama pripadaju u skupinu vektorskih bolesti. Glavni poznati rezervoari bakterije *A. phagocytophilum* jesu divlji glodavci. Nakon ulaska *A. phagocytophilum* u krvotok glodavaca stadij bakterijemije traje vrlo kratko, zbog čega je još uvijek upitna njihova uloga kao izvora zaraze (Katavolos i sur., 1998.). U Europi se *A. phagocytophilum* uglavnom prenosi krpeljima vrste *Ixodes ricinus*, u SAD-u *I. scapularis* i *I. pacificus*, te *I. persulcatus* u Aziji (Woldehiwet, 2010.). Osim vrsta iz roda *Ixodes*, izolirana je i iz krpelja roda *Dermacentor* i *Rhipicephalus*. No njihova uloga u prijenosu ove bakterije još uvijek nije dovoljno istražena (Stuen i sur., 2013.). Krpelji se inficiraju anaplazmama prilikom hranjenja na zaraženoj životinji, i to tijekom prelaska iz stadija larve u stadij nimfe ili iz stadija nimfe u odrasli stadij, odnosno transstadijalno (Bakken i Dumler, 2008.). Za uspješan prijenos *A. phagocytophilum* na životinju krpelj mora biti pričvršćen na životinji, a proces pričvršćivanja i stabiliziranja u prosjeku traju od 24 do 48 sati (Foggie, 1951; Katavolos i sur., 1998.; Sykes i Foley, 2013.). Osim krpelja mehanički je mogu prenositi muhe i komarci (Stuen, 2003.), dok ptice, osim mehaničkih nositelja, mogu biti i rezervoari (Nelson i Couto, 2013.). Bakterija ulazi u organizam preko kože, ugrizom krpelja, ali postoje podaci i o peroralnoj infekciji novorođenog teleta hranjenim mlijekom eksperimentalno inficirane majke bakterijom *A. phagocytophilum*, te intrauterinoj infekciji janjeta čija je

majka bila inficirana tom bakterijom (Pusterla i sur., 1997.; Reppert i sur. 2013.). S obzirom na to da su krpelji najaktivniji pri temperaturi od 7 °C do 18 °C, bolest se pojavljuje sezonski, od proljeća do jeseni. U to je vrijeme, zbog češćeg boravka ljudi i životinja u prirodi, povećana njihova izloženost krpeljima, a time i rizik od infekcije. Anaplazme se često pojavljuju u endemijskim područjima lajsmske borelioze koju uzrokuje bakterija *Borrelia burgdorferi* jer se prenose istom vrstom krpelja iz roda *Ixodes* (Cvetnić, 2013.; Sykes i Foley, 2013.). Također su zabilježene i koinfekcije parazitom *Babesia microti* (Staćzak i sur., 2004.). Dobna dispozicija ovisit će o vrsti životinje, pa je kod pasa zamijećeno da su starije jedinke ipak nešto podložnije infekciji tom bakterijom (Greene, 2012.). Mačke su prijemljive na infekciju cijeloga života, s tim da literaturni podaci navode češću mogućnost infekcije u dobi od 4 mjeseca do 13 godina (Savidge i sur., 2016.), a kod preživača, goveda i ovce u mlađoj dobi (Cvetnić, 2013.). Iako mogu oboljeti konji svih dobnih kategorija, općenito su na infekciju s *A. phagocytophilum* prijemljiviji stariji od 4 godine (Pusterla i Madigan, 2013.).

*A. platys*, uzročnik cikličke trombocitopenije u pasa, ulazi u organizam slinom krpelja, ali točan način prijenosa infekcije još uvijek nije u potpunosti poznat. Smatra se da je glavni vektor krpelj *Rhipicephalus sanguineus* iz kojega je izolirana deoksiribonukleinska kiselina bakterije *A. platys* (Ramos i sur., 2014.), međutim pokušaj eksperimentalne infekcije životinje preko navedene vrste krpelja bio je bezuspješan (Simpson i sur., 1991.). U literaturi se osim navedene vrste kao mogući vektori ove bakterije spominju krpelji vrste *Dermacentor auratus*, *Hyalomma truncatum*, *Haemaphysalis longicornis* i *Ixodes persulcatus* (De La Fuente i sur., 2006.; Greene, 2012.).

Anaplazmoza goveda uzrokovana je vrstom *A. marginale* koja se prenosi na tri načina: biološki, mehanički i diaplacentalno. Biološkim se načinom prenosi preko više od 20 različitih vrsta krpelja, uglavnom iz roda *Boophilus*, *Dermacentor* i *Rhipicephalus*, koji se zaraze hranjenjem na inficiranom domaćinu. *A. marginale* umnaža se u crijevima i žlijezdama slinovnicama krpelja, te se dalje prenosi slinom na neinficiranu životinju (Kocan i sur., 2004.). Nadalje, u eksperimentalnim je uvjetima dokazano da najmanje 12 vrsta dvokrilaca može prenijeti ovu bakteriju, uključujući i stajsku muhu (*Stomoxys calcitrans*), osam vrsta obada iz porodice Tabanidae te tri vrste komaraca iz porodice Culicidae (Potgieter i sur., 1981.; Hawkins i sur., 1982.; Aubry i Geale, 2011.). Dvokrilci iz porodice Tabanidae smatraju se najvažnijim mehaničkim vektorima zbog svoje široke rasprostranjenosti u prirodi. Osim toga oni se često hrane na životinji bez prekida i imaju veliki usni apa-



rat što im olakšava prijenos uzročnika (Foil, 1989.). Usto se uzročnik može širiti ijetrogeno, instrumentima zaraženima krvlju (Norton i sur., 1983.).

## Patogeneza

Patogeneza granulocitne anaplazmoze u pasa još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, a pretpostavka je da je slična patogenezi humane granulocitne anaplazmoze (Carrade i sur., 2009.; Greene, 2012.). *A. phagocytophylum* nakon ulaska u krvotok prihvaća se sa svojim receptorom, glikoproteinskim ligandom-1, na površinu neutrofila te endocitozom ulazi u stanicu formirajući endosome. Unutar endosoma umnaža se binarnom diobom te se u citoplazmi stvaraju morule, koje se egzocitozom oslobađaju iz stanice. Svojim mehanizmima ova bakterija smanjuje pokretljivost neutrofila, onemogućujući njihovu sposobnost fagocitoze i prijanjanje na stijenu krvnih žila. Posljedično ona ometa mehanizam programirane smrti neutrofila te na taj način produljuje svoj vijek preživljavanja. Osim toga može inficirati endotelne stanice i megakariocite, ali način na koji se prenosi iz stanice u stanicu još uvijek nije poznat (Carrade i sur., 2009.). Nakon propadanja neutrofila bakterije se šire po različitim organima mononuklearno-fagocitnog sustava, poput slezene, jetre i koštane srži. Imunosni sustav na početku infekcije reagira proizvodnjom citokina interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), a u kasnijoj se fazi aktiviraju stanični i humoralni imunosni odgovor (Rikihisa, 2011.; Greene, 2012.).

U eksperimentalno inficiranih mačaka ustanovljeno je da nakon infekcije dolazi do stvaranja protutijela (Nelson i Couto, 2013.), dok su kod prirodno inficirane mačke nađene morule u citoplazmi (Bjoersdorff i sur., 1999.). To upućuje na imunosni odgovor koji bi mogao biti odgovoran za pojavu kliničkih simptoma bolesti, ali je sama patogeneza još uvijek nepoznata. Kod krpeljne groznice preživača nakon ulaska bakterije *A. phagocytophilum* u krvotok životinje ona se prihvaća na površinu neutrofila, endocitozom ulazi u stanicu te se umnaža u vakuolama citoplazme u kojima formira morule (Cvetnić, 2013.). Oko šestog dana nakon infekcije dolazi do supresije imunosnog odgovora uz nalaz limfocitopenije, neutropenije i trombocitopenije u prosječnom trajanju od dva do tri tjedna (Cvetnić, 2013.). U ovaca često dolazi do perzistentne infekcije koja najvjerojatnije nastaje kao posljedica promjena u antigenskim komponentama proteina navedene bakterije, koji na taj način otežavaju njezino prepoznavanje od strane imunosnog sustava (Brayton i sur., 2001.). Kod konja *A. phagocytophilum* također ima tropizam prema krvnim stanicama, prije svega neutrofilima i eozinofilima, ali i ostalim fagocitima u kojima stvara morule (Dumler i sur., 2001.). Patogeneza nastanka same bolesti još

uvijek nije u potpunosti poznata, ali se pretpostavlja da bakterija inhibira apoptozu inficiranih stanica domaćina i suprimira imunosni odgovor. Na taj način konji postaju podložniji različitim sekundarnim infekcijama (Gribble, 1969.; Dziegiel i sur., 2013.).

Nakon ulaska u krvotok pasa *A. platys* prihvaća se za membranu trombocita te endocitozom ulazi u samu stanicu, umnaža se binarnom diobom i stvaraju se morule (Greene, 2012.). Najveći broj inficiranih trombocita u krvotoku se nalazi u početnoj fazi infekcije, koji nakon nekoliko dana počinju naglo padati i uzročnik se više ne može naći u krvnom razmazu. Nakon povlačenja uzročnika iz krvi broj trombocita raste unutar referentnih vrijednosti tijekom tri do četiri dana. Periodi bakterijemije i posljedične trombocitopenije pojavljuju se u vremenskim razmacima od 9 do 15 dana. S vremenom se broj tih epizoda smanjuje i trombocitopenija više nije toliko izražena. Pad trombocita nastaje zbog izravnog oštećenja trombocita ili imunoposredovanog mehanizma uklanjanja trombocita (Harvey i sur., 1978.). Također može doći do blagog pada broja leukocita, normocitne, normokromne anemije tijekom prvog mjeseca infekcije, povećane razine proteina akutne faze (CRP) te smanjene vrijednosti albumina (Greene, 2012.).

Pri infekciji goveđih eritrocita bakterijom *A. marginale* fagocitiraju ih stanice retikuloendotelnog sustava domaćina te dolazi do reinvazije eritrocita u krvi i kliničke slike anaplazmoze. Nakon početne infekcije dolazi faza eksponencijalnog porasta broja inficiranih eritrocita svaka 24 sata. Unutar eritrocita *A. marginale* stvara inkluzije, tzv. inicijalna tjelešca. U akutnoj fazi bolesti može biti inficirano i do 70 % eritrocita (Kocan i sur., 2003.). Da bi se pojavili klinički simptomi bolesti, uzročnik mora inficirati barem 15 % eritrocita (Aubry i Geale, 2011.). Bez obzira na dob životinje u trenutku infekcije i prisutnost kliničkih simptoma jednom inficirano govedo ostaje doživotno inficirano. Naime, *A. marginale* svojim mehanizmima uspješno izbjegava imunosni odgovor domaćina tako da se prilikom umnažanja stvaraju nove antigenske varijante ove bakterije. Sama se bolest očituje znakovima posljedične bakterijemije koja se u prosjeku pojavljuje svakih 6 do 8 tjedana tijekom cijeloga života inficirane životinje (French i sur., 1999.; Brayton i sur., 2003.).

## Klinička slika

Vrijeme inkubacije kod granulocitne anaplazmoze pasa iznosi jedan do dva tjedna. U većini slučajeva bolest prolazi asimptomatski (Sykes i Foley, 2013.). Pojava kliničke slike gotovo je uvijek posljedica akutne infekcije i nastaje tijekom bakterijemije, dok podataka o kroničnom tijeku bolesti nema (Greene, 2012.). Kod pasa kod kojih se razvije klinička slika

bolesti prisutne su letargija i visoka temperatura. Ostali simptomi koji se mogu pojaviti jesu anoreksija, pojačana žeđ, suhi kašalj, povraćanje, proljev, napet i bolan abdomen te otečeni i bolni zglobovi. Zbog reaktivne limfoidne hiperplazije i ekstramedularne hematopoeze može doći do splenomegalije i generalizirane limfadenopatije. Osim toga bolest se može očitovati i raznim neurološkim poremećajima kao što su ataksije, poremećaji svijesti i proprioceptije (Carrade i sur., 2009.; Greene, 2012.; Sykes i Foley, 2013.). Infekcija s *A. phagocytophilum* najčešće dovodi do trombocitopenije, katkad anemije, limfopenije i neutropenije. Nalazi biokemijskih pretraga krvi mogu uputiti na hiperglobulinemiju i hipoalbuminemiju (Sainz i sur., 2015.).

Rjeđa pojava granulocitne anaplazmoze mačaka može se objasniti njihovom sklonošću čestom uređivanju i lizanju, što pridonosi bržem skidanju krpelja te stoga i njihovoj rjeđoj infekciji bakterijom *A. phagocytophilum* (Gorna i sur., 2013.). Klinička slika bolesti očituje se blagim simptomima koji nakon početka terapije vrlo brzo nestanu. Najčešći su klinički simptomi anoreksija, povišena temperatura i letargija, a kod nekih je životinja zabilježeno i ubrzano disanje (Nelson i Couto, 2013.). To je najčešće popraćeno blagom trombocitopenijom, a katkad se može pojaviti limfocitoza, limfopenija, neutrofilija sa skretanjem ulijevo i anemija. Od biokemijskih krvnih parametara često se pojavljuje hiperglobulinemija (Bjoersdorff i sur., 1999.; Nelson i Couto, 2013.).

Inkubacija krpeljne groznice preživača kod goveda i koza je oko 7 dana, dok za ovce iznosi od 3 do 13 dana (Cvetnić, 2013.). Najučestaliji klinički simptom jest visoka tjelesna temperatura koja u prosjeku traje jedan do dva tjedna. No na pojavu i duljinu trajanja povišene tjelesne temperature utjecat će virulencija određenog soja bakterije kojim je životinja inficirana, vrsta i dob životinje te njezin imunostatus (Stuen, 2003.). Uz visoku temperaturu životinja je letargična, te može razviti respiratorne simptome poput otežanog disanja i kašlja, popraćene neutropenijom u trajanju od jedan do dva tjedna. Jedan od prvih simptoma bolesti često je pad mlječnosti, a gravidne životinje mogu pobaciti. Mlađe životinje razvit će blaži oblik bolesti samo s prolaznom, blago povišenom temperaturom (Torina i Caracappa, 2012.). Kod inficiranih životinja, međutim, često dolazi do razvoja različitih sekundarnih infekcija, pastereloze i listerioze koje mogu završiti letalno (Cvetnić, 2008.; Atif, 2015.).

Vrijeme inkubacije kod granulocitne anaplazmoze konja iznosi oko 10 dana. Tijek može biti supklinički ili akutni. Klinički znakovi ovise o starosti životinje i tijeku bolesti (Gribble, 1969.; Madigan i Gribble, 1987.). Akutni oblik bolesti s izraženijom kliničkom slikom

češće se pojavljuje u konja starijih od 4 godine. Kod njih se razvija visoka temperatura, depresija, anoreksija, edem distalnih dijelova ekstremiteta, otežano kretanje, petehijalna krvarenja po mukozama, žutica, te može doći i do jakih ataksija s posljedičnim frakturama. U konja mlađih od 4 godine uglavnom se pojavljuju isti, ali nešto slabije izraženi klinički znakovi. Povišena temperatura bez drugih kliničkih simptoma većinom se pojavljuje kod konja mlađih od godinu dana. Granulocitna anaplazmoza konja smatra se samoograničenom bolesti, te u većini slučajeva prolazi spontano za 3 do 16 dana (Pusterla i Madigan, 2013.). Konji koji su preboljeli bolest bit će otporni na reinfekciju oko 20 mjeseci (Cvetnić, 2013.). Najčešći je znak bolesti trombocitopenija zbog koje dolazi do petehijalnih krvarenja na sluznicama, posebice usne šupljine i zubnog mesa. Osim toga može doći do leukopenije s neutropenijom, anemije i žutice (Pusterla i Madigan, 2013.).

U eksperimentalnim infekcijama s *A. platys* klinički simptomi cikličke trombocitopenije pasa obično se pojavljuju u roku od osam do petnaest dana. Kod prirodne infekcije bolest se uglavnom pojavljuje u supkliničkom obliku, samo katkad popraćena blago povišenom temperaturom i hematohezijom, pa vrijeme inkubacije nije poznato. Kod infekcija uzrokovanih virulentnijim sojevima mogu se pojaviti različiti nespecifični simptomi kao što su upala srednje očne ovojnice, blijede sluznice, petehijalna krvarenja po koži i sluznicama usne šupljine, visoka temperatura, letargija, smanjen apetit i gubitak tjelesne mase. Osim toga moguće su i koinfekcije drugim uzročnicima, kao što su *Babesia canis* i *Ehrlichia canis*, što može utjecati na jačinu kliničkih simptoma (Greene, 2012.).

Duljina inkubacije anaplazmoze goveda različita je, ovisno o infekcijskoj dozi uzročnika, a u prosjeku iznosi 28 dana (Kocan i sur., 2003.). Težina kliničkih simptoma ovisi o starosti životinje. Životinje mlađe od 9 mjeseci vrlo će rijetko oboljeti, dok će životinje u dobi od 6 mjeseci do 2 godine starosti razviti blaže simptome bolesti. U rijetkim slučajevima akutni tijek bolesti može završiti uginućem životinje. Kod goveda starijih od dvije godine bolest će se očitovati akutnim tijekom i često letalnim ishodom (Kocan i sur., 2003.; Aubry i Geale, 2011.). Akutna faza bolesti obilježena je jakom anemijom, gubitkom tjelesne mase, visokom temperaturom, padom mlječnosti i često smrću, a u gravidnih životinja može doći i do pobačaja. Laboratorijski nalazi krvi upućuju na anemiju, koja nastaje zbog fagocitoze inficiranih eritrocita te se razvija ikterusa, ali bez hemoglobinemije i hemoglobinurije (De La Fuente i sur., 2001.). Važno je napomenuti da jednom inficirano govedo ostaje inficirano cijeli život te je problem ako se takva životinja drži zajedno sa zdravim životinjama (Hairgrove i sur., 2015.).

## Patoanatomski i patohistološki nalaz

Budući da su bolesti uzrokovane bakterijom *A. phagocytophilum* u pasa i mačaka često blagog tijeka i nisu smrtonosne, trenutačno ne postoje podaci o opisanim patoanatomskim i patohistološkim promjenama (Greene, 2012.). Kod krpeljne groznice preživača najčešće uočene patološke promjene tijekom razudbe jesu povećana slezena čija je pulpa na prerezu tamnocrvene boje. Osim toga mogu se naći krvarenja na sluznicama probavnog sustava i kongestija bubrega (Cvetnić, 2013.). Tijekom razudbe konja uginulih od anaplazmoze vidljiva su petehijalna krvarenja po sluznicama i edemi stražnjih ekstremiteta. Uz to ustanovljen je vaskulitis u skeletnom mišiću i tetivama koji može biti prisutan na testisima i jajnicima (Greene, 2012.; Cvetnić, 2013.). Prilikom eksperimentalne infekcije psa bakterijom *A. platys*, eutanaziranog u početnom stadiju cikličke trombocitopenije, patohistološkom pretragom organa utvrđene su limfoidna hiperplazija i plazmocitoza u limfnim čvorovima i slezeni, perifolikularna krvarenja u slezeni i multifokalna hiperplazija Kupfferovih stanica u jetri (Greene, 2012.). Kod goveda uginulih od anaplazmoze mogu se naći želatinozni edemi na vratu i lopaticama. Krv je vodenasta, a može biti prisutna i jaka žutica. Nadalje, limfni su čvorovi otečeni i slezena je povećana, crvenosmeđe boje s vlažnom pulpom. Osim toga vidljiva je kongestija bubrega, srčani mišić je degeneriran, a žučni mjehur povećan i ispunjen čvrstom žuči (Cvetnić, 2008.).

## Dijagnostika

Dijagnostika anaplazmoza temelji se na anamnezi, epizootiološkim podacima, kliničkoj slici bolesti te serološkim i molekularnim metodama. Kao pomoćna dijagnostička metoda radi se mikroskopski nalaz tipičnih inkluzija u krvnom razmazu (Kocan i sur., 2003.; Nelson i Couto, 2013.; Sykes i Foley, 2013.). Na granulocitnu anaplazmozu pasa trebalo bi posumnjati kod životinja s visokom tjelesnom temperaturom i trombocitopenijom koje borave u endemijskim područjima borelioze, odnosno anaplazmoze. Kod otprilike 60 % pasa s kliničkim simptomima bolesti morule će se u neutrofilima moći pronaći samo u prvom tjednu bolesti (Sainz i sur., 2015.). Inficirane mačke mogu razviti nespecifične simptome bolesti na temelju kojih je teško posumnjati na bolest uzrokovanu bakterijom *A. phagocytophilum*, a pronalazak opisanih tipičnih uklopina u krvnom razmazu vrlo je rijedak (Greene, 2012.; Sainz i sur., 2015.). Nagli porast temperature smatra se tipičnim znakom krpeljne groznice preživača, osobito u ovaca (Foggie, 1951; Sykes i Foley, 2013.). U akutnoj fazi bolesti inkluzije se mogu naći u 90 % inficiranih neutrofila (Foggie, 1951.; Greene, 2012.). Granulocitnu anaplazmozu ko-

nja teško je dijagnosticirati na temelju kliničke slike zbog nespecifičnosti simptoma bolesti (Sainz i sur., 2015.). Kod konja će inkluzije biti prisutne u oko 1 % neutrofila oko trećeg dana bolesti, do otprilike u oko 50 % neutrofila petog dana bolesti. Da bi se posumnjalo na anaplazmozu konja, potrebno je pronaći barem tri morule u inficiranim stanicama (Pusterla i Madigan, 2013.). Uspješnost pronalaska morula u mikroskopskom preparatu krvnog razmaza varira s obzirom na životinjsku vrstu (Sainz i sur., 2015.). Važno je napomenuti da one nisu specifične samo za *A. phagocytophilum*, već se mogu naći i kod infekcija drugim bakterijskim vrstama iz roda *Ehrlichia*, te njihova identifikacija u vidnom polju mikroskopa neće biti potvrda bolesti (Foggie, 1951.). Osim toga nalaz morula u mikroskopskom preparatu, bez upotrebe seroloških i molekularnih metoda u dijagnostici anaplazmoze, u većini slučajeva nije dovoljan za postavljanje konačne dijagnoze (Sainz i sur., 2015.). Od seroloških metoda za dokaz protutijela najčešće se rade imunoenzimni test (*enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA), metoda neizravne imunofluorescencije (*indirect immunofluorescent assay*, IFA) i reakcija vezanja komplementa (RVK) (Carrade i sur., 2009.; Cvetnić, 2013.). Za sigurnu dijagnozu najučinkovitije je kombinirati molekularne metode sa serološkim pretragama krvi (Lappin i sur., 2004.).

U krvnom razmazu pasa s cikličkom trombocitopenijom mikroskopski se također mogu naći morule u inficiranim trombocitima, međutim nedostatak takve pretrage jest vidljivost morula samo u akutnoj fazi bolesti. Od seroloških metoda mogu se rabiti IFA i ELISA za dokaz protutijela, ali postoji mogućnost unakrižne reakcije između bakterija *A. platys* i *A. phagocytophilum*. Način dijagnosticiranja govede anaplazmoze uzrokovane bakterijom *A. marginale* ovisit će o kliničkoj slici bolesti. U akutnoj fazi bolest se može dijagnosticirati mikroskopskim nalazom inkluzija, odnosno same *A. marginale* u inficiranim eritrocitima, dok u perzistentno inficiranih životinja ili neposredno prije pojave kliničkih simptoma mikroskopski nalaz može biti negativan. U tim je fazama najbolje rabiti serološke testove kao što su IFA, ELISA, i RVK. Također, bolest se može dijagnosticirati i lančanom reakcijom polimeraze (*polymerase chain reaction*, PCR) (Kocan i sur., 2003.).

## Diferencijalna dijagnostika

Kod pasa je diferencijalnodijagnostički potrebno isključiti ostale krpeljno prenosive bolesti poput erlihioze, borelioze i babezioze (Cvetnić, 2013.). Prilikom postavljanja dijagnoze kod mačaka potrebno je razlikovati imunosnu hemolitičku anemiju i mikoplazmozu od granulocitne anaplazmoze (Gorna i sur., 2013.). Kod konja infekciozna anemija kopitara, virusni arteritis ko-



nja i encefalitis različite etiologije mogu imati slične simptome kao i anaplazmoza (Cvetnić, 2013.; Pusterla i Madigan, 2013.). Anaplazmozu goveda treba diferencijalnodijagnostički razlikovati od babezioze i infekcija uzrokovanih bakterijama *Borrelia theileri*, *Haemobartonella* sp. i *Eperythrozoon* sp. (Cvetnić, 2008.).

## Liječenje

Granulocitna anaplazmoza pasa najčešće se liječi doksiciklinom u dozi od 5 mg/kg, dva puta dnevno ili 10 mg/kg jednom dnevno, dva do tri tjedna. Umjesto tog antibiotika mogu se rabiti rifampin i levofloksacin. Poboljšanje općeg stanja životinje vidljivo je već u prvih 48 sati od početka liječenja. No ne poboljša li se opće stanje, životinju je potrebno testirati na druge krpeljno prenosive bolesti (Sainz sur., 2015.). Granulocitna anaplazmoza mačaka liječi se na isti način kao i kod pasa, a literaturni podaci pokazuju da se liječenje može trajati od 21 do 45 dana (Bjoersdorff i sur., 1999.; Savidge i sur., 2016.). Krpeljna groznica preživača liječi se parenteralno tetraciklinima u dozi od 5 do 6 mg/kg tjelesne mase tijekom 7 do 10 dana (Jukić, 2003.). U slučaju preosjetljivosti na tetracikline mogu se rabiti rifampicin, kinoloni, sulfonamidi i trimetoprim (Stuen, 2003.; Cvetnić, 2013.). Anaplazmoza se u konja liječi parenteralno oksitetraciklinima (7 mg/kg) pet do sedam dana (Madigan i Gribble, 1987.). U težim slučajevima bolesti preporučuje se tekućinska terapija i mirovanje kod konja s izraženim ataksijama radi sprečavanja mogućih prijeloma kostiju (Pusterla i Madigan, 2013.). Ciklička trombocitopenija pasa liječi se doksiciklinom u dozi od 5 do 10 mg/kg peroralno jednom ili dva puta na dan tijekom 8 do 10 dana (Greene, 2012.; Sainz i sur., 2015.). Goveđa se anaplazmoza također može liječiti tetraciklinima. S obzirom na to da kod njih postoji opasnost od nastanka perzistentnih infekcija, veći je naglasak na sprečavanju pojave infekcija.

## Profilaksa i imunoprofilaksa

Budući da se *A. phagocytophilum* i *A. platys* prenose krpeljima, profilaksu treba usmjeriti na kontrolu i suzbijanje krpelja u pasa (Greene, 2012.). Infekcija se može spriječiti izbjegavanjem boravka na područjima gdje obitavaju krpelji, detaljnim pregledom životinje i uklanjanjem krpelja te primjenom ektoparazitika (Sykes i Foley, 2013.). Preživače je poželjno okupati u insekticidu neposredno prije izгона na pašnjake (Cvetnić, 2013.). Profilaksu bi trebalo obvezno provoditi od proljeća do jeseni, zbog najveće aktivnosti krpelja. U slučaju boravka u endemijskim područjima anaplazmoze, kod pasa i mačaka nužno je napraviti PCR ili serološku pretragu krvi davatelja prije transfuzije (Greene, 2012.). Trenutačno ne postoji cjepi-

vo za bolesti u životinja uzrokovane bakterijom *A. phagocytophilum* i *A. platys* (Greene, 2012.; Sainz i sur., 2015.). Profilaksa anaplazmoze u goveda uključuje održavanje stada slobodnim od anaplazmoze, sprečavanje ijetrogenog širenja uzročnika, kontrolu vektora, uporabu antibiotika i cijepljenje. Cjepiva se smatraju najučinkovitijim i najekonomičnijim načinom prevencije bolesti u goveda, a postoje mrtva i živa cjepiva. Za njihovu proizvodnju osim *A. marginale* može se rabiti i manje patogena bakterija *A. centrale* (Kocan i sur., 2003.; Aubry i Geale, 2011.).

## Literatura

- ATIF, F. A. (2015): *Anaplasma marginale* and *Anaplasma phagocytophilum*: Rickettsiales pathogens of veterinary and public health significance. *Parasitol. Res.* 114, 3941-3957.
- AUBRY, P., D. W. GEALE (2011): A review of bovine anaplasmosis. *Transbound. Emerg. Dis.* 58, 1-30.
- BACON, R. M., K. J. KUGELER, P. S. MEAD (2008): Surveillance for Lyme disease - United States, 1992-2006. *MMWR Surveill. Summ.* 57, 1-9.
- BAKKEN, J. S., S. DUMLER (2008): Human granulocytic anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 22, 433-448.
- BAUERFEIND, R., A. VON GRAEVENITZ, P. KIMMIG, H. G. SCHIEFER, T. SCHWARZ (2016): Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans, 4<sup>th</sup> ed. ASM Press, Washington, DC, str. 202-206.
- BJOERSDORFF, A., L. SVENDENIUS, J. H. OWENS J, R. F. MASSUNG (1999): Feline granulocytic ehrlichiosis - a report of a new clinical entity and characterisation of the infectious agent. *J. Small. Anim. Pract.* 40, 20-24.
- BOWN, K. J., X. LAMBIN, N. H. OGDEN, M. BEGON, G. TELFORD, Z. WOLDEHIWET, R. J. BIRTLES (2009): Delineating *Anaplasma phagocytophilum* ecotypes in coexisting, discrete enzootic cycles. *Emerg. Infect. Dis.* 15, 1948-1954.
- BRAYTON, K. A., D. P. KNOWLES, T. C. MCGUIRE, G. H. PALMER (2001): Efficient use of a small genome to generate antigenic diversity in tick-borne ehrlichial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4130-4135.
- BRAYTON, K. A., P. F. MEEUS, A. F. BARBET, G. H. PALMER (2003): Simultaneous variation of the immunodominant outer membrane proteins, MSP2 and MSP3, during *Anaplasma marginale* persistence *in vivo*. *Infect. Immun.* 71, 6627-6632.
- CARRADE, D. D., J. E. FOLEY, D. L. BORJESSON, J. E. SYKES (2009): Canine granulocytic anaplasmosis: a review. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 1129-1141.

- CVETNIĆ, Z. (2008): Krpeljna vrućica. U: Bakterijske i gljivične bolesti životinja. Medicinska naklada, Zagreb, str. 397-399.
- CVETNIĆ, Ž. (2013): Infekcije vrstama iz roda *Ehrlichia* i *Anaplasma*. U: Bakterijske i gljivične zoonoze. Medicinska naklada, Zagreb, Hrvatski veterinarski institut, str. 92-99.
- DE LA FUENTE, J., J. C. GARCIA-GARCIA, E. F. BLOUIN, B. R. McEWEN, D. CLAWSON, K. M. KOCAN (2001): Major surface protein 1a effects tick infection and transmission of *Anaplasma marginale*. Int. J. Parasitol. 31, 1705-1714.
- DE LA FUENTE, J., A. TORINA, V. NARANJO, S. NICOSIA, A. ALONGI, F. LA MANTIA, K. M. KOCAN (2006): Molecular characterization of *Anaplasma platys* strains from dogs in Sicily, Italy. BMC Vet. Res. 2, 24.
- DEEPAK, D., P. PREENA, S. YADAV, R. MUKHERJEE, S. K. DIXIT (2017): *Anaplasma bovis* (*Ehrlichia bovis*) infection in a Buffalo. Int. J. Livestock Res. 7, 130-133.
- DE KEUKELEIRE, M., S. O. VANWAMBEKE, C. COCHEZ, P. HEYMAN, D. FRETIN, V. DENEYS, V. LUYASU, B. KABAMBA, A. ROBERT (2017): Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Francisella tularensis* infections in Belgium: results of three population-based samples. Vector Borne Zoonotic Dis. 17, 108-115.
- DUMLER, J. S., A. F. BARBET, C. P. BEKKER, G. A. DASCH, G. H. PALMER, S. C. RAY, Y. RIKIHISA, F. R. RURANGIRWA (2001): Reorganization of genera in the families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales*; unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 51, 2145-2165.
- DYACHENKO, V., N. PANTCHEV, H. J. BALZER, A. MEYERSEN, R. K. STRAUBINGER (2012): First case of *Anaplasma platys* infection in a dog from Croatia. Parasit. Vectors. 5, 49.
- DZIĘGIEL, B., Ł. ADASZEK, M. KALINOWSKI, S. WINIARCZYK (2013): Equine granulocytic anaplasmosis. Res. Vet. Sci. 95, 316-320.
- FOGGIE, A. (1951): Studies on the infectious agent of tick-borne fever in sheep. J. Pathol. Bacteriol. 63, 1-15.
- FOIL, L. D. (1989): Tabanids as vectors of disease agents. Parasitol. Today. 5, 88-96.
- FRENCH, T. W., J. W. HARVEY (1983): Serologic diagnosis of infectious cyclic thrombocytopenia in dogs using an indirect fluorescent antibody test. Am. J. Vet. Res. 44, 2407-2411.
- FRENCH, D. M., W. C. BROWN, G. H. PALMER (1999): Emergence of *Anaplasma marginale* antigenic variants during persistent rickettsemia. Infect. Immun. 67, 5834-5840.
- GORNA, M., L. ADASZEK, K. POLICHT, M. SKRZYPCZAK, S. WINIARCZYK (2013): Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in a cat. Vet. Med. 58, 39-43.
- GREENE, C. E. (2012): Infectious disease of the dog and cat, 4<sup>th</sup> ed. Saunders Elseviers, Philadelphia, St. Louis, USA, str. 254-256.
- GRIBBLE, D. H. (1969): Equine ehrlichiosis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 155, 462-469.
- HAN, R., J. YANG, Z. LIU, S. GAO, Q. NIU, M. A. HASSAN, J. LUO, H. YIN (2017): Characterization of *Anaplasma ovis* strains using the major surface protein 1a repeat sequences. Parasit. Vectors. 10, 447.
- HAIRGROVE, T., M. E. SCHROEDER, C. M. BUDKE, S. RODGERS, C. CHUNG, M. W. UETI, M. A. BOUNPHENG (2015): "Molecular and serological in-herd prevalence of *Anaplasma marginale* infection in Texas cattle" Prev. Vet. Med. 119, 1-9.
- HARVEY, J. W., C. F. SIMPSON, J. M. GASKIN (1978): Cyclic thrombocytopenia induced by a Rickettsia-like agent in dogs. J. Infect. Dis. 137, 182-188.
- HAWKINS, J. A., J. N. LOVE, R. J. HIDALGO (1982): Mechanical transmission of anaplasmosis by tabanids (Diptera: *Tabanidae*). Am. J. Vet. Res. 43, 732-734.
- JONSSON, N. N., S. W. REID (2000): Global climate change and vector borne diseases. Vet. J. 160, 87-89.
- JUKIĆ, B. (2003): Anaplazmoze. U: Tropske zarazne bolesti životinja. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, str. 246-260.
- KATAVOLOS, P., P. M. ARMSTRONG, J. E. DAWSON, S. R. TELFORD (1998): Duration of tick attachment required for transmission of granulocytic ehrlichiosis. J. Infect. Dis. 177, 1422-1425.
- KOCAN, K. M., J. DE LA FUENTE, A. A. GUGLIELMONE, R. D. MELENDEZ (2003): Antigens and alternatives for control of *Anaplasma marginale* infection in cattle. Clin. Microbiol. Rev. 16, 698-712.
- KOCAN, K. M., J. DE LA FUENTE, E. F. BLOUIN, J. C. GARCIA-GARCIA (2004): *Anaplasma marginale* (*Rickettsiales: Anaplasmataceae*): recent advances in defining host-pathogen adaptations of a tick-borne rickettsia. Parasitology. 129, 285-300.
- LAPPIN, M., E. BREITSCHWERDT, W. JENSEN, B. DUNNIGAN, J. RHA, C. WILLIAMS, M. BREWER, M. FALL (2004): Molecular and serologic evidence of *Ana-*



- plasma phagocytophilum* infection in cats in North America. J. Am. Vet. Med. Assoc. 225, 893-896.
- LINDGREN, E., T. G. T. JAENSON (2006): Lyme borreliosis in Europe: Influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. WHO.
  - MADIGAN, J. E., D. GRIBBLE (1987): Equine ehrlichiosis in northern California: 49 cases (1968-1981). J. Am. Vet. Med. Assoc. 190, 445-448.
  - NELSON, R. W., C. G. COUTO (2013): Small Animal Internal Medicine, 5<sup>th</sup> ed.. Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, str. 1328-1329.
  - NORTON, J. H., R. J. PARKER, J. C. FORBES-FAULKNER (1983): Neonatal anaplasmosis in a calf. Aust. Vet. J. 60, 348.
  - POTGIETER, F. T., B. SUTHERLAND, H. C. BIGGS (1981): Attempts to transmit *Anaplasma marginale* with *Hippobosca rufipes* and *Stomoxys calcitrans*. Onderstepoort J. Vet. Res. 48, 119-122.
  - PRUNEAU, L., A. MOUMÈNE, D. F. MEYER, I. MARCELINO, T. LEFRANÇOIS, N. VACHIÉRY (2014): Understanding *Anaplasmataceae* pathogenesis using "Omics" approaches. Front Cell Infect. Microbiol. 4, 1-7.
  - PUSTERLA, N., U. BRAUN, C. WOLFENBERGER, H. LUTZ (1997): Intrauterine infection with *Ehrlichia phagocytophila* in a cow. Vet. Rec. 141, 101-102.
  - PUSTERLA, N., J. E. MADIGAN (2013): Equine granulocytic anaplasmosis. J. Equine Vet. Sci. 33, 493-496.
  - RANDOLPH, S. E. (2004): Evidence that climate change has caused 'emergence' of tick-borne diseases in Europe. Int. J. Med. Microbiol. 293, 37, 5-15.
  - RAMOS, R. A., M. S. LATROFA, A. GIANNELLI, V. LACASELLA, B. E. CAMPBELL, F. DANTAS-TORRES, D. OTRANTO (2014): Detection of *Anaplasma platys* in dogs and *Rhipicephalus sanguineus* group ticks by a quantitative real-time PCR. Vet. Parasitol. 205, 285-288.
  - REPERT, E., R. GALINDO, M. BRESHEARS, K. KOCAN, E. F. BLOUIN, J. DE LA FUENTE (2013): Demonstration of transplacental transmission of a human isolate of *Anaplasma phagocytophilum* in an experimentally infected sheep. Transbound. Emerg. Dis. 60, 93-96.
  - RIKIHISA, Y. (2011): Mechanisms of obligatory intracellular infection with *Anaplasma phagocytophilum*. Clin. Microbiol. Rev. 24, 469-489.
  - RYMASZEWSKA, A., S. GRENDA (2008): Bacteria of the genus *Anaplasma* - characteristics of *Anaplasma* and their vectors: a review. Vet. Med. 53, 573-584.
  - SAINZ, Á., X. ROURA, G. MIRÓ, A. ESTRADA-PEÑA, B. KOHN, S. HARRUS, L. SOLANO-GALLEGO (2015): Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. Parasit. Vectors. 8, 75.
  - SAVIDGE, C., P. EWING, J. ANDREWS, D. AUCOIN, M. R. LAPPIN, S. MOROFF (2016): *Anaplasma phagocytophilum* infection of domestic cats: 16 cases from the northeastern USA. J Feline Med Surg. 18, 85-91.
  - SIMPSON, R. M., S. D. GAUNT, J. A. HAIR, K. M. KOCAN, W. G. HENK, H. W. CASEY (1991): Evaluation of *Rhipicephalus sanguineus* as a potential biologic vector of *Ehrlichia platys*. Am. J. Vet. Res. 52, 1537-1541.
  - STAŃCZAK, J., R. M. GABRE, W. KRUMINIS-ŁOZOWSKA, M. RACEWICZ, B. KUBICA-BIERNAT (2004): *Ixodes ricinus* as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in urban and suburban forests. Ann. Agric. Environ. Med. 11, 109-114.
  - STUEN, S. (2003): *Anaplasma phagocytophilum* (formerly *Ehrlichia phagocytophila*) infection in sheep and wild ruminants in Norway: a study on clinical manifestation, distribution and persistence. Doktorska disertacija, Norwegian School of Veterinary Science, Sandnes, Norway.
  - STUEN, S., E. G. GRANQUIST, C. SILAGHI (2013): *Anaplasma phagocytophilum* - a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. Front. Cell. Infect. Microbiol. 3, 31-71.
  - SYKES, J. E., J. E. FOLEY (2013): Canine and feline infectious diseases. 1st ed., Elsevier, Philadelphia, USA, str. 290-299.
  - TATE, C. M., E. W. HOWERTH, D. G. MEAD, V. G. DUGAN, M. P. LUTTRELL, A. I. SAHORA, U. G. MUNDERLOH, W. R. DAVIDSON, M. J. YABSLEY (2013): *Anaplasma odocoilei* sp. nov. (family *Anaplasmataceae*) from white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). Ticks Tick Borne Dis. 4, 110-119.
  - TORINA, A., S. CARACAPPA (2012): Tick-borne diseases in sheep and goats: Clinical and diagnostic aspects. Small Rumin. Res. 106, 56-511.
  - VANDENESCH, A., C. TURBELIN, E. COUTURIER, C. ARENA, B. JAULHAC, E. FERQUEL, V. CHOUMET, C. SAUGEON, E. COFFINIERES, T. BLANCHON, V. VAILLANT, T. HANSLIK (2014): Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. Euro. Surveill. pii: 20883.
  - WOLDEHIWET, Z. (2010): The natural history of *Anaplasma phagocytophilum*. Vet. Parasitol. 167, 108-122.