

Anaplasma phagocytophilum - uzročnik vektorski prenosive emergentne zoonoze - pregled epidemioloških istraživanja



K. Trninić, D. Cvitković*, K. Vlahović, S. Čurković, Ž. Udiljak,
S. Kunštek i M. Pavlak

Sažetak

Anaplazmoza je vektorski prenosiva zoonoza koja ima javnozdravstveno značenje i koja se svrstava u skupinu emergentnih bolesti. Prouzročena je vrstom *Anaplasma phagocytophilum*, a prenosi se preko krpelja. Dokazana je u 39 zemalja svijeta kao i u Hrvatskoj te je uz babeziozu najprisutnija bolest koju prenose krpelji, a izaziva i velike ekonomske gubitke. Utvrđena zemljopisna rasprostranjenost *A. phagocytophilum* obuhvaća Ameriku, Europu, Afriku i Aziju. Međutim, oboljenja ljudi uglavnom se javljaju u Sjevernoj Americi, dok se u Europi i Aziji rijetko prijavljuju. Epidemiološke studije u Europi sugeriraju povećani profesionalni rizik od infekcije za radnike u šumarstvu, lovce, veterinare i poljoprivrednike koji imaju povijest uboda krpelja, a žive u endemskim područjima. Zbog toga anaplazmoza predstavlja javnozdravstveni problem. Iako je ukupna genetska raznolikost *A. phagocytophilum* u Europi veća nego u SAD-u, sojevi odgovorni za infekciju ljudi srodni su na oba kontinenta.

Genetska varijabilnost i procjena razlike patogenosti i infektivnosti između sojeva za različite domaćine do danas nisu dovoljno istraženi. Međutim, iako je broj radova koji opisuju genetsku varijabilnost anaplazme sve veći, još uvijek je nedovoljno podataka za razumijevanje geografske distribucije i prijemljivosti domaćina na pojedine sojeve, a nedovoljno je istražena i povezanost patogenosti i infektivnosti sojeva za različite vrste domaćina. U Hrvatskoj postoji veći broj radova koji se bave istraživanjima bolesti koje se prenose vektorima i uglavnom usmjerena na istraživanja domaćih životinja, poglavito pasa, dok je populacija divljih životinja, uključujući divlje kanide, još uvijek nedovoljno istražena. Radi toga su potrebne daljnje studije da bi se utvrdila prevalencija i distribucija *A. phagocytophilum* kao vektorski prenosivog uzročnika u divljih kanida i njihovih ektoparazita.

Ključne riječi: anaplazmoza u ljudi i životinja, *Anaplasma phagocytophilum*, emergentne zoonoze, vektorski prijenos, epidemiološka istraživanja

Krešimir TRNINIĆ, dr. med. vet., Agencija za plaćanja u poljoprivredi, ribarstvu i ruralnom razvoju, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Marina PAVLAK, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Ksenija VLAHOVIĆ, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Denis CVITKOVIĆ*, dr. med. vet., docent, mr. sc. oec. (MBA), (dopisni autor, e-mail: dcvitkovic@vef.unizg.hr), dr. sc. Snježana ČURKOVIĆ, dr. med. vet., Sandra KUNŠTEK, mag. ing. biotechn., stručna suradnica, Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska; Žarko UDILJAK, dr. med. dent., Poliklinika „Sveta Apolonia“, Zagreb, Hrvatska

Uvod

Zadnjih je godina zabilježena učestalija pojava zoonoza u ljudi i životinja koje se prenose vektorima. Promjenom ekoloških čimbenika, kao što su klimatske promjene, dolazi do promjene dinamike, gustoće i geografske distribucije pojedinih vrsta vektora, što utječe na učestalost i proširenost vektorskih zoonoza u ljudi i životinja. Među glavne čimbenike povezane s pojavom ili ponovnom pojavom (emerging ili re-emerging) vektorski prenosivih bolesti mogu se navesti: (1) klimatske promjene, uključujući globalno zatopljenje (zabilježene su kraće zime u kontinentalnim područjima Europe, koje utječu na razvoj i aktivnost krpelja), (2) aktivnosti na otvorenom, (3) globalna putovanja, (4) urbanizacija i promjene u korištenju zemljišta (krčenje šuma, usitnjavanje staništa i narušavanje prirodnog okoliša), što čini predisponirajući čimbenik za kontakt divljih s domaćim životinjama i čovjekom i omogućava prijenos vektora, poglavito krpelja s divljih životinja na domaće životinje i obrnuto (Beugnet i Marié, 2009., Otranto i sur., 2015., Andre, 2018., Gotić i sur., 2021., Lakehal i sur., 2021., Nahal i sur., 2021.). Veterinari imaju središnju ulogu i djeluju kao stražari koji upozoravaju epidemiologe i oni su prvi koji primijećuju pojavu kliničkih slučajeva (Vorou i sur., 2007., Beugnet i Marié, 2009., Otranto i sur., 2015., Andre, 2018., Madison-Antenucci i sur., 2020., Starić i sur., 2020.)

Stoga vektorski prenosive zoonoze, bilo da su uzročnici paraziti, virusi ili bakterije koji se prenose sa životinja na ljude putem komaraca, muha, mušica, krpelja, grinja, buha ili ušiju, predstavljaju značajan javnozdravstveni problem i svrstava ih se u tzv. emergentne odnosno re-emergentne zoonoze koje dobivaju sve veće značenje i predmet su istraživanja sve većeg broja znanstvenika (Vorou i

sur., 2007., Madison-Antenucci i sur., 2020.). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji u značajne emergentne vektorski prenosive zoonoze ubrajaju se: malarija, denga, limfna filarijaza, Chagasova bolest, onhocerkijaza, lišmanijaza, chikungunya, bolest virusa Zika, žuta groznica, japanski encefalitis, shistosomijaza, groznica zapadnog Nila, Crimean-Congo groznica, lajmska boreliozna i krpeljni encefalitis.

Zbog rasprostranjenosti i zoonotskog potencijala, među uzročnicima emergentnih bolesti koji se prenose krpeljima su i bakterije iz obitelji *Anaplasmataceae* (red *Rickettsiales*) koja obuhvaća rodove *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* i *Wolbachia* (Vorou i sur., 2007., Otranto i sur., 2015., Andre, 2018.). To su gram-negativne, male, najčešće pleomorfne, kokoidne do elipsoidne bakterije koje se nalaze unutar citoplazmatskih vakuola stanica domaćina (eritrociti, retikuloendotelne stanice, fagocitne stanice proistekle iz koštane srži, endotelne stanice i reproduktivne stanice insekata, helminata i artropoda), pojedinačno ili, češće, u kompaktnim inkluzijama zvanim morule (Dumler i sur., 2001., Andre, 2018.).

Za razliku od velikog broja ne-vektorski prenosivih zoonoza, čiji je nadzor u većoj mjeri reguliran propisima i koje se redovito prate i prijavljuju Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji za zdravlje životinja (OIE) kao i Europskoj komisiji, za veliki broj vektorski prenosivih bolesti nema sustavnog nadzora, a niti podataka o njihovoj proširenosti. To se poglavito odnosi na vektorske zoonoze u divljih životinja pa je time i uloga divljih životinja u održavanju i širenju vektorskih zoonoza nedovoljno poznata. Jedna od takvih vektorski prenosivih zoonoza koja ima javnozdravstveno značenje i koja se svrstava u skupinu emergentnih bolesti je anaplazmoza, zoonoza uzrokovana

vrstom *Anaplasma phagocytophilum* (Vorou i sur., 2007., Madison-Antenucci i sur., 2020.).

U ovom je radu ukratko prikazana pojavnost (prevalencija) *Anaplasma phagocytophilum* u domaćih i divljih životinja obradom literaturnih znanstvenih podataka dostupnih iz baza znanstvenih radova *Web of Science*.

Temeljem uvida u bazu *Web of Science*, od 2004. do 2021. godine dostupno je više od 2000 radova povezanih s ključnom riječju "*Anaplasma phagocytophilum*". Dodatno uzimajući u obzir ključnu riječ "incidencija", nađeno je 110 radova, a riječ "prevalencija" čak 1068 radova. No, kako se veliki broj radova odnosi na istraživanja samog vektora, njih čak 930, u obzir je uzet preostali broj radova i analiziran u svrhu ovoga rada.

Ukratko o značenju vrste *Anaplasma phagocytophilum* u ljudi i životinja

Anaplasma phagocytophilum i *Anaplasma platys* su bakterije koje uz još pet vrsta (*A. bovis*, *A. centrale*, *A. marginale*, *A. ovis* i *A. odocoieili*) čine rod *Anaplasma* koji pripada porodici *Anaplasmataceae*, redu *Rickettsiales* te razredu α -proteobakterija (Dumler i sur., 2001., Tate i sur., 2013., Li i sur., 2015., Madison-Antenucci i sur., 2020.). Anaplazme su male pleomorfne, gram-negativne, bakterije koje se, ovisno o vrsti, nalaze unutar krvnih stanica. Karakteristično za anaplazmu je velika sposobnost prihvaćanja na različite domaće i divlje životinje, uključujući i ljude. *A. phagocytophilum* je prvi put otkrivena u ljudi 1994. godine i smatralo se da je nova vrsta erlihije pronađena u neutrofilima, zbog čega je dobila ime *Ehrlichia phagocytophilum*, i smatrana je uzročnikom humane granulocitne erlihioze (HGE). Bakterije su nalikovale vrsti *Ehrlichia equi* koja je patogena za konje i za koju se znalo da ima tropizam za

neutrofile. Godine 2001. *E. phagocytophilum* je službeno preimenovana u *Anaplasma phagocytophilum*. Bolest je nazvana *humana granulocitna anaplazmoza*. Anaplazmoza je uz babeziozu najprisutnija bolest koja se prenosi preko krpelja i koja izaziva velike ekonomske gubitke, ali je i važna kao javnozdravstveni problem (Madison-Antenucci i sur., 2020.).

Anaplasma phagocytophilum je uzročnik koji se prenosi krpeljima, a u ljudi, kopitara i pasa parazitira u granulocitima i izaziva bolest poznatu kao granulocitna anaplazmoza. Uobičajeni put prenošenja *A. phagocytophilum* je ugriz krpelja, a glavni vektor u Europi je krpelj vrste *Ixodes ricinus*. Epidemiološke studije u Europi ukazuju na povećani profesionalni rizik od infekcije za radnike u šumarstvu, lovce, veterinare i poljoprivrednike koji su učestalo izloženi ubodima krpelja i žive u endemskim područjima. Filogenetskom je analizom ustanovljeno da unutar vrste *A. phagocytophilum* postoji genetska raznolikost koja uključuje razlike na genima *groEL*, *ankA* i *msp4* te da je ta raznolikost u Europi veća nego u SAD-u, a sojevi odgovorni za infekciju ljudi srodni su na oba kontinenta. Dokazano je da sojevi izdvojeni iz domaćih životinja: konja, pasa i mačaka te divljih životinja poput jelena (*Cervus elaphus*), divljih svinja (*Sus scrofa*), crvene lisice (*Vulpes vulpes*) kao i sojevi nađeni u ježeva (*Erinaceus* spp.) imaju zoonotski karakter. Međutim, iako sve veći broj radova opisuje genetsku varijabilnost anaplazme, još uvijek nema dovoljno podataka za razumijevanje geografske distribucije i prijemljivost domaćina na pojedine sojeve te je nedovoljno istražena i povezanost patogenosti i infektivnosti između sojeva za različite vrste domaćina (Matei i sur., 2019.).

Granulocitna anaplazmoza je dokazana u 39 zemalja svijeta, a i u Hrvatskoj. Primarni rezervoari su glodavci, iako mogu biti i druge divlje životinje, a prenosi se krpeljima

kompleksa *Ixodes*. Na području Europe glavni vektor je vrsta *I. ricinus* (Matei i sur., 2019.), a na području sjeveroistočne Europe javlja se i *I. persulcatus* koji je ujedno glavni vektor na području istočne Azije te *I. scapularis* i *I. pacificus* u Sjevernoj Americi (*I. scapularis* dominantan je u istočnom dijelu SAD-a, a *I. pacificus* u zapadnom dijelu SAD-a) (Andre, 2018.). *Ixodes trianguliceps* može imati i bitnu ulogu u prijenosu *A. phagocytophilum* među glodavcima (Bown i sur., 2006.).

Bolesti prouzročene vrstama *Anaplasma phagocytophilum* mogu ponekad proći u blagom obliku, no mogu se javiti i akutni simptomi poput visoke tjelesne temperature, anoreksije, proljeva i povraćanja. Nakon uboda krpelja, mikroorganizmi u obliku fagosoma ulaze u stanice nositelja, razmnožavaju se dvojnóm diobóm te stvaraju morule. Raspadóm mrtve stanice nositelja, uzročnik se oslobóda u periferni krvotok i invadira druge krvne stanice (granulocite ili trombocite, ovisno o vrsti). Misli se da treba proći 36 do 48 sati nakon uboda krpelja da bakterija uđe u organizam nositelja. Nakon raspada krvnih stanica, kao što su neutrofilí, bakterije putem periferne krvi odlaze u tkiva: u jetra, koštanu srž i slezenu. Od ugriza krpelja inkubacija traje 7 do 14 dana. Akutna faza može proći asimptomatski ili se mogu javiti blagi simptomi koji mogu trajati jedan ili više dana, kao što su: temperatura, letargija, anoreksija, bolovi u mišićima, poliartritis i otežano kretanje. Katkad se javljaju i povraćanje i proljev, kašalj, ubrzano disanje te ataksija, grčevi i mentalna tupost. Subakutna ili kronična faza nije opisana. Dijagnostika anaplazmoze temelji se na anamnezi, epidemioškim podacima, kliničkoj slici, hematocitometrijskim i hematološko-biokemijskim analizama, mikroskopskim pretragama obojenog krvnog razmaza (morule u citoplazmi neutrofilnog granulocita) te serološkim i molekularnim metodama. Diferencijalno

dijagnostički treba isključiti erlihiozu, boreliozu i babeziozu. Sumnju na anaplazmozu uputno je postaviti kod životinja koje pokazuju simptome općeg akutnog stanja kao što je: visoka temperatura (ukoliko se nalaze u endemičnom području lajmske bolesti) koja su zbog prisustva istog vektora često i endemična područja za anaplazmozu. Rano otkrivanje bolesti poboljšava prognozu bolesti i povećava važnost kontrole krpelja (Matei i sur., 2019.).

U ljudi prouzroči nespecifična febrilna stanja u slučajevima koinfekcije nekim drugim uzročnicima poput *Ehrlichia chaffeensis* ili u bolesnika s popratnim bolestima (komorbiditetima), kao i u imunokompromitiranih bolesnika. Ukoliko se ne liječi bolest može biti teška (Langenwalder i sur., 2020., Madison-Antenucci i sur., 2020.).

Anaplazmoza je uz babeziozu najprisutnija bolest koju prenose krpelji i koja izaziva velike ekonomske gubitke, vrlo je rasprostranjena i predstavlja javnozdravstveni problem (Lempereur i sur., 2012.).

Geografska rasprostranjenost *A. phagocytophilum* obuhvaća Ameriku, Europu, Afriku i Aziju. Međutim, bolest se u ljudi uglavnom javlja u Sjevernoj Americi, a rijetko u Europi i Aziji (Langenwalder i sur., 2020.). Anaplazmoza ljudi je ozbiljna bolest čija se prevalencija u SAD-u neprekidno povećavala, s 350 slučajeva u 2000. godini na 5.762 u 2017. godini (Nelson i sur., 2020.) i 4.008 slučajeva u 2018. godini (Langenwalder i sur., 2020.). U sojevima Sjeverne Amerike odsutnost gena drhm predložena je kao marker za patogenost u ljudi, dok informacije o prisutnosti ili odsutnosti gena drhm za sojeve *A. phagocytophilum* koji cirkuliraju Europom nisu dostupne. Langenwalder i sur. (2020.) testirali su 511 europskih i 21 sjevernoamerički soj na prisutnost drhm-a i usporedili su rezultate s druge dvije metode tipiziranja: multilokusno

sekvenciranje (MLST) i na osnovi antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (ANCA). Rezultati sugeriraju da su sojevi iz Sjeverne Amerike i Europe bili dio klastera MLST 1. Sjevernoamerički sojevi pripadali su ankA genskim klasterima 11 i 12, dok su europski sojevi pronađeni u grozdu ankA gena 1. Drhm-pozitivno je bilo 99 % (478/484) europskih i 19 % (4/21) sjevernoameričkih uzoraka različitih domaćina. Sojevi europskog podrijetla iz slučajeva humane granulocitne anaplazmoze bili su 100 % (35/35) drhm-pozitivni, a sojevi sjevernoameričkog podrijetla 100 % (14/14) drhm-negativni. Iz ovoga proizlazi da odsutnost gena drhm u *A. phagocytophilum* ipak nije povezana s patogenošću za ljude, jer je svih 35 europskih sojeva ljudskog podrijetla bilo drhm-pozitivno. Epidemiološke razlike između Sjeverne Amerike i Europe u vezi sučestalosti infekcije s *A. phagocytophilum* nisu objašnjene divergencijom sojeva temeljenom na MLST i tipiziranju na osnovi ankA gena (Langenwalder i sur., 2020.)

Iako je ukupna genetska raznolikost *A. phagocytophilum* u Europi veća nego u SAD-u, sojevi odgovorni za infekciju ljudi srodni su na oba kontinenta. Ipak, genetska varijabilnost i procjena razlike patogenosti i infektivnosti između sojeva do danas nisu dovoljno istraženi (Matei i sur., 2020.).

Divlji i domaći mesožderi se smatraju primarnim izvorom zoonotskih uzročnika koji se prenose krpeljima u ljudi. Preklapanje ekoloških niša različitih vrsta daje parazitima mogućnost da šire svoju geografsku rasprostranjenost, brojnost i raspon domaćina. Kao posljedica toga, pojavilo se ili se ponovno pojavilo nekoliko novootkrivenih uzročnika koje prenose artropodi koji potječu s divljih životinja (u slučajevima kada se iznenadni vrhunac bolesti dogodi nakon tihog razdoblja) (Otranto i sur., 2015., Andre, 2018.).

Proširenost infekcije s *A. phagocytophilum* u divljih životinja

Crvena lisica (*Vulpes vulpes* L.) je prepoznata kao potencijalni rezervoar i prijenosnik navedenih zoonoza za domaće životinje, poglavito pse, a i ljude. Bakterije *Anaplasma platys* i *Ehrlichia canis* te protozoa *Leishmania infantum* su prvi puta dokazane u populaciji crvene lisice u Portugalu. Umjerena nam prevalencija *A. platys* potvrđuje činjenicu da crvena lisica ima određenu ulogu u epidemiologiji infekcija kao rezervoar bakterija za domaće pse (Cardoso i sur., 2015.). Dumitrache i sur. (2015.) ukazuju na važnost crvene lisice kao prijenosnika i rezervoara vrsta *Anaplasma phagocytophilum* i *Borellia burgdorferi* te ističu njezinu važnost u području javnog zdravlja. Prvi je puta utvrđivanje prisutnosti *Anaplasma phagocytophilum* u crvene lisice i rakunskog psa provedeno u pokrajini Brandenburg u Njemačkoj. Provedeno je PCR testiranje i prisutnost je potvrđena na 10 od 122 uzorka pluća (8,2 %) crvene lisice i na 3 od 13 (23 %) rakunskog psa (Hartwig i sur., 2014.). Koinfekciju sive vjeverice i drugih glodavaca s *B. burgdorferi* i *A. phagocytophilum* istraživali su Nieto i sur. (2010.) i dobili pozitivne PCR i serološke nalaze u 16 jedinki na *B. burgdorferi* te 11 jedinki na *A. phagocytophilum*.

Hodžić i sur. (2015.) uočili su da i crvena lisica predstavlja potencijalnu opasnost za ljude i domaće pse u Bosni i Hercegovini prenoseći neke zoonotske uzročnike poput *Babesia* spp., *Hepatozoon canis*, *Anaplasma* spp., *Bartonella* spp., *Ehrlichia canis*, *Rickettsia* spp.

Hornok i sur. (2013.) su proveli istraživanje utvrđivanja prisutnosti bakterija *Ehrlichia canis* i *Rickettsia massiliae* u krpeljima porodice *Ixodes* na divljim kanidima južne Mađarske gdje je utvrđeno da je crvena lisica najprisutnija u prijenosu pseće erlihioze.

Tolnai i sur. (2015.) istraživali su rasprostranjenost *A. phagocytophilum* u Mađarskoj na populaciji lisica te utvrdili prevalenciju od 12,5%, a Sreter i sur. (2004.) su prvi puta utvrdili *A. phagocytophilum* te da je to najvažniji patogen kojeg prenose krpelji u Mađarskoj i istočnoj Europi s domaćih i divljih životinja na ljude.

Maia i sur. (2015.) su istraživali bakterije i protozoe kao uzročnike vektorski prenosivih bolesti u krvi pasa, domaćih i litalica, u Portugalu te utvrdili prisutnost *Anaplasma* spp. i *Ehrlichia* spp. u 1,9 % pretraženih uzoraka. Almeida i sur. (2013.) utvrdili su prisutnost *Ehrlichia* spp. u 10,3 % pretraženih uzoraka lisica u Brazilu. U Italiji je u lisica utvrđena prisutnost *E. canis* u 16,6 % slučajeva (Ebani i sur., 2014.). Kalinova i sur. (2009.) opisali su erlihiozu i anaplazmozu kao zoonoze u ljudi utvrđene pomoću serološke dijagnostike - dokaz protutijela, imunofluorescencija (IFA), PCR te mikroskopski preparati bojani po Giemsi.

Loftis i sur. (2006.) su u Egiptu dokazali *Anaplasma* spp. i *Ehrlichia* spp. u krpelja roda *Ixodes* skinutih s domaćih i divljih životinja, dok su Fishman i sur. (2004.) utvrdili protutijela za *E. canis* IFA metodom kod 36,0 % uzoraka te ELISA metodom u 24,0 % uzoraka lisica. Groen i sur. (2002.) dokazali su serološkim metodama i PCR-om erlihiozu ljudi, dobivenu od divljih životinja, iz krvnog seruma febrilnih pacijentata od 1992. do 1999. godine u Nizozemskoj. Alexander i sur. (1994.) su serološkim metodama dokazali *E. canis* kod 2,0 % šakala (čagljeva).

Jahvari i sur. (2014.) su u Nizozemskoj proveli istraživanje cirkulacije *A. phagocytophilum* u Europskom ekosistemu na 6.000 krpelja iz roda *Ixodes*, skinutih s divljih i domaćih životinja, gdje su PCR metodom utvrdili DNK uzročnika na svim uzorcima. Serološkim metodama je dokazana erlihioza u Švicarskoj kod 2,80 % pretraženih uzoraka seruma lisica (Pusteria i sur., 1999.).

Vichova i sur. (2014.) su istraživali krpelje zaražene s *A. phagocytophilum* i njihove rezervoare u Slovačkoj, a utvrđena je prisutnost u 8,16 % ovaca te 10,75 % glodavaca. U Italiji je provedeno istraživanje prisutnosti *Anaplasma* spp. i *Ehrlichia canis* na 110 buha skinutih s 13 lisica i utvrđena je prevalencija *Anaplasma* spp. od 25,0 % te *Ehrlichia canis* od 31,0 %. (Torina i sur., 2013.).

Karbowiak i sur. (2009.) su u Poljskoj na 111 lisica utvrdili 2,7 % zaraženih s *A. phagocytophilum*. Gabriel i sur. (2009.) su u sjeverozapadnoj Kaliforniji proveli istraživanje infekcije sive lisice s *A. phagocytophilum* te na uzorku od 70 lisica utvrdili da 36 lisica (51,0 %) ima protutijela za *A. phagocytophilum*, a 6 lisica (9,0 %) je PCR metodom utvrđeno pozitivno. Isto tako su Hulinska i sur. (2004.) utvrđivali *A. phagocytophilum* u životinja pomoću PCR metode na 419 istraživanih životinja. U 37 životinja, odnosno u 15,0 % domaćih te 6,0 % divljih životinja, dokazana je nukleinska kiselina anaplazme. Duscher i sur. (2014.) su u Austriji te Mascarelli i sur. (2015.) u Kanadi pokušali pretragom krvi PCR metodom dokazati *Anaplasma* spp. i *Ehrlichia* spp. kao vektorski prenosive uzročnike bolesti u lisica. Cabello i sur. (2013.) su uz *Anaplasma* spp. i *Ehrlichia* spp. pokušali dokazati i filarije, no bez većih uspjeha, jer je u Kanadi potvrđena infekcija tek u dvije od 28 pretraženih lisica.

Rezultati molekularnih analiza koje su provedene u Rumunjskoj (Dumitrache i sur., 2015.) na ukupno 353 uzorka tkiva lisica pokazala su da ih je samo devet bilo pozitivno na uzročnike iz porodice *Anaplasmataceae*. Primjenom specifičnih početnica za umnažanje *A. phagocytophilum* i *A. platys* devet uzoraka (2,5 %) bilo je pozitivno na *A. phagocytophilum*. Svi su uzorci bili negativni na *A. platys*. Iako su u zemljama na području Europe istraživanja pojavnosti i prevalencije za obje vrste uzročnika u lisica vrlo rijetka, u nekim zemljama postoje podatci o

njihovoj prevalenciji. U studijama koje su provedene u Austriji (Duscher i sur., 2014.) te Bosni i Hercegovini (Hodžić i sur., 2015.) primjenom molekularnih metoda nije utvrđena niti jedna pozitivna lisica. U istraživanju koje su proveli Hartwig i sur. (2014.) po prvi puta je utvrđena prisutnost uzročnika *A. phagocytophilum* u plućnom tkivu lisica i rakunskih pasa. Osim u tkivu pluća moguće je uzročnika utvrditi i u drugim tkivima i organima ovisno o procesima autolize koji u većoj ili manjoj mjeri utječu na degradaciju DNK uzročnika. Isti autori utvrdili su prisutnost *A. phagocytophilum* u 10 od ukupno 122 istraživanih lisica koristeći real-time PCR.

Duscher i sur. (2015.) istražuju divlje životinje kao rezervoar za zoonoze. Između ostalog zaključili su da i jelen može biti rezervoar *A. phagocytophilum*, ali s nejasnim potencijalom za infekciju ljudi. Glavna uloga jelena je u činjenici da su oni prirodni rezervoar za krpelje, uglavnom adulte, preko kojih se odvija razvojni ciklus vektora istraživanih infekcija i njihove distribucije. Opisana je tek mogućnost infekcije čovjeka jelenjim filaroidom *Onchocerca jakutensis*, a izuzetak bi mogla biti divlja svinja koja ima interakciju s lisicom, putem koje se može uplesti u lanac ljudske prehrane, najčešće sa zoonozom vezanom uz *Trichinella britovi* i *Alaria alata*. Hodžić i sur. (2020.) istražuju divlje mesojede kao važne domaćine krpelja *I. ricinus* kao i pretpostavljeni rezervoar za neke prenosive bolesti putem krpelja, s medicinskog i veterinarskog stajališta. Istraživanje je provedeno na sivom vuku, za kojeg se ne zna koliko je njegovo učešće u prijenosu bolesti putem krpelja. Istraživanje je provedeno molekularnom metodom (PCR) na 276 uzoraka slezene sivih vukova prikupljenih u 11 saveznih država Njemačke. Kod 127 uzoraka ili 46,0 % je utvrđena prisutnost *Hepatozoon canis*, a dva uzorka ili 0,7 % su bila pozitivna na *A. phagocytophilum* te oba inficirana

s *H. canis*. Ovom je studijom prvi put obznanjeno o potencijalu populacije sivog vuka kao prijenosnika bolesti putem krpelja te boljem razumijevanju epidemiologije takvih zoonoza.

Aguilar-Tipacamu i sur. (2020.) istražuju prisutnost zoonotskih uzročnika: *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* i *Rickettsia rickettsii*, kao i prisutnost virusne RNK iz obitelji *Bunyaviridae*, *Togaviridae* i *Flaviviridae* u divljim glodavcima u središnjem Meksiku. Rezultati PCR-a bili su sljedeći: od 92 uhvaćena glodavca, 34 uzorka bila su pozitivna na *A. phagocytophilum*, a 59 na *E. canis*. U organima iz kojih su uzeti uzorci nije bio utvrđen genetski materijal iz obitelji virusa *Bunyaviridae*, *Flaviviridae* i *Togaviridae*, što upućuje na zaključak da dobiveni uzorci nisu sadržavali RNK specifičnu za ove obitelji. Ovo je prva studija imuno-molekularnog istraživanja vektora prenosivih bolesti u središnjem Meksiku koja pokazuje prisutnost *A. phagocytophilum* i *E. canis* u divljih glodavaca koji žive na područjima ispaše stoke.

Szekeres i sur. (2019.) istraživali su male i srednje sisavce, pregažene u prometu, kako bi dobili uvid u uzročnike krpeljima prenosivih zaraza u gradskim staništima. Testirane su lešine sisavaca pregaženih na cestama u urbanim područjima kao korisni izvori uzoraka tkiva i parazita, kako bi se istražio utjecaj ovih vrsta na epidemiologiju vektorskih bolesti. Prikupljena su tkiva od 23 ježa i 12 drugih sisavaca. Među prikupljenim uzorcima utvrđeno je 17 uzoraka (74 %) zaraženih s *A. phagocytophilum*, 6 uzoraka (26 %) s *B. burgdorferi*, 12 uzoraka (52 %) s *R. Helvetica* i 15 uzoraka (65 %) s *Rickettsia* spp. Istraživanje je pokazalo da su urbane vrste sisavaca pregaženih na cesti izložene višestrukim patogenima koje prenose krpelji, ali daljnje studije moraju razjasniti imaju li oni ulogu u njihovom održavanju i širenju. U tabeli 1.

Tabela 1. Seroprevalencija *A. phagocytophilum* u divljih životinja u pojedinim zemljama

ZEMLJE	Broj pregledanih/životinja	Anaplasma	Izvor
Portugal	78/lisice	14,5 %	Cardoso i sur.(2015.)
Poljska	111 lisica	2,7 %	Karbowiak i sur. (2009.)
Rumunjska	353/lisice	2,55 %	Dumitrache i sur. (2015.)
Mađarska	Lisice	12,5 %	Tolnai i sur (2015.)
Italija	150 /lisice		Ebani i sur. (2014.)
Italija	13/ lisice, 110 buha	25,0 %	Torina i sur. (2013.)
Švicarska	1550 /divlje životinje		Pusteria i sur. (1999.)
SAD/ Kalifornija	52/ vjeverice 222/vjeverica	21,15 %	Nieto i sur. (2010.)
SAD	70/ sive lisice	51,0 %	Gabriel i sur. (2009.)
Češka	419 životinja	8,83 %	Hulinska i sur. (2004.)
Brazil	58 lisica		Almeida i sur. (2013.)
Kenija	76/ šakali		Alexander i sur. (1994.)
Nizozemska/ Belgija	krpelji roda <i>Ixodes</i> , 6000 komada		Jahvari i sur. (2014.)
Meksiko	92 glodavca	36,95 %	Aguilar-Tipacamu i sur. (2020.)
Njemačka	122 crvena lisica	8,2 %	Hartwig i sur. (2014.)
Hrvatska	krpelji	21,4 %	Beck i sur. (2010.)
Mađarska	23 ježa, 12 ostalih sisavaca	74,0 %	Szekeres i sur. (2020.)
Slovačka	110 buha	25,0 %	Vichova i sur. (2014.)

prikazana su epidemiološka istraživanja seroprevalencije *A. phagocytophilum* u divljih životinja u pojedinim zemljama iz dostupne literature.

Anaplazmoza u domaćih životinja

Acosta-Jamett i sur. (2020.) istražuju prevalenciju i faktore rizika za protutijela *A. phagocytophilum* u Čileu. Utvrdili su da krpelji koji prenose zarazne bolesti s domaćih pasa na ljude postaju sve veći problem u svjetskoj veterinarskoj i humanoj medicini. U istraživanje je uključeno 1.105 osoba i 905 pasa. Ukupna je seroprevalencija u ljudi bila 9,4 % (5,6 % središnji Čile, 13,7 % krajnji sjever), a

u pasa 44,0 % (61,1 % središnji Čile, 37,2 % sjeverni dio). Ova studija sugerira široku izloženost i pasa i vlasnika pasa prema *Anaplasma* spp. ili srodnim uzročnicima u Čileu. Zoonotski patogeni *A. phagocytophilum* i *B. venatorum* najčešće su otkriveni u krpelja prikupljenih od pasa u privatnom vlasništvu koji bi se mogli koristiti kao markeri prisutnosti i distribucije patogena (Zanet i sur., 2020.).

Langenwalder i sur. (2020.) istražuju pojavu koinfekcije, reinfekcije i superinfekcije sojevima *Anaplasma phagocytophilum* u stadu goveda na temelju tipa ankA gena i tipizacije multilokusa i utvrđuju da je interakcija kralježnjaka kao domaćina i patogenog krpelja vjerojatno mnogo složenija nego

što se ranije mislilo uzimajući u obzir čestu pojavu ko-infekcije, ponovne infekcije i superinfekcije. Ova se složena situacija ne može jednostavno simulirati u eksperimentalnoj infekciji što naglašava vrijednost terenskih studija.

Jiang i sur. (2020.) proveli su studiju koja je imala za cilj procijeniti učestalost zaraze vrstama *Anaplasma* spp. među domaćim životinjama i divljim glodavcima u sjevernoj pokrajini Xinjiang Uygur u Kini. Za potrebe studije korišten je DNK iz krvi ovaca od *A. ovis* te utvrđen pomoću PCR metode. Utvrđena je prisutnost DNK u 21 uzorku od 137 ovaca ili 15,3 %, 18 uzoraka od 79 ovaca iz drugog područja ili 22,8 % te 13 uzoraka od 71 ovce iz trećeg područja ili 18,3 %. U daljnjem istraživačkom radu korišten je uzorak slezene te je prisutnost DNK utvrđena u 37 uzoraka od 356 ovaca ili 10,4 % te u 21 uzorku od 134 ovce ili 15,7 % iz drugog područja. Ova istraga je otkrila visoku stopu zaraze *A. phagocytophilum* i *A. ovis*, što pomaže u poduzimanju efikasnijih mjera za sprječavanje i kontrolu infekcije životinja vrstama *Anaplasma* spp. u istraživanoj pokrajini Kine.

Scaramozzino i sur. (2005.) prvi put izvješćuju o prisutnosti *D. repens* u pasa u regiji Lazio kod 2,85 % uzoraka krvi domaćih pasa i pasa iz uzgajivačnica. Ridyard (2005.) je istraživao srčane i plućne parazite u pasa i mačaka te je utvrdio da *D. immitis* još nije endemična vrsta parazita u UK, jer ovisi o urbanizaciji lisice kao prenositelja. Kako anaplazmoza u pasa može često ostati neprepoznatljiva, ona predstavlja značajan javno zdravstveni problem. Osim toga, u endemskim područjima protutijela se ne moraju javiti u svih inficiranih pasa te se serološkom pretragom ne moraju naći uvijek svi inficirani psi (Granick i sur., 2009.). U Europi, seroprevalencija pasa inficiranih s *A. phagocytophilum* je različita i kreće se od 2,7 % u Francuskoj (Pantchev i sur., 2009.), 4,68 % u Italiji (Ebani i sur., 2014.),

5,2 % u Finskoj (Vera i sur., 2014.), 5,5 % u Rumunjskoj (Mircean i sur., 2012.), 7,9 % u Mađarskoj (Farkas i sur., 2014.) te 15,5 % u Srbiji (Potkonjak i sur., 2015.) pa čak do 46 % u Bugarskoj (Pantchev i sur., 2015.) i 56,5 % u Austriji (Kirtz i sur., 2007.). U Njemačkoj inficiranost s *A. phagocytophilum* utvrđena je u populaciji zdravih pasa u rasponu od 19,4 % (Barth i sur., 2012.) pa sve do 42 % (Kohn i sur., 2011.).

Stillman i sur. (2020.) proveli su studiju validacije komercijalno dostupnog kliničkog ELISA testiranja vezano uz otkrivanje protutijela protiv *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platys*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* i *Ehrlichia ewingii* i antigen *Dirofilaria immitis* kod pasa. Osjetljivost i specifičnost kliničkog ELISA testiranja bila je > 89 % za otkrivanje protutijela na *A. phagocytophilum* (93,2 %, odnosno 99,2 %), *A. platys* (89,2 %, odnosno 99,2 %), *B. burgdorferi* (96,7 %, odnosno 98,8 %), *E. canis* (97,8 %, odnosno 92,3 %) i *E. ewingii* (96,5 %, odnosno 93,9 %). Osjetljivost testa za otkrivanje *D. immitis* bila je 98,9 %, sa specifičnošću od 99,3 %. Klinički ELISA test je potvrdio izloženost više nego jednom vektorskom patogenu u 354 od 1.195 uzoraka. Potvrđena je unakrsna reaktivnost antigena *E. canis* s protutijelima anti-*E. chaffeensis*. Rezultati terenskih evaluacija potvrdili su da se ELISA test u klinici može pouzdano koristiti u tipičnim kliničkim uvjetima za identifikaciju pasa izloženih patogenima koji su od interesa.

Seo i sur. (2019.) istraživali su mogućnost evoluiranja *Anaplasma phagocytophilum* u geografskim i biotskim nišama kralježnjaka i krpelja. U tu svrhu istraživali su 23 vojna konja na temelju kliničke slike, anamneze, fizikalnog pregleda, hematologije, kemije krvi i pretrage fecesa. Provedena je diferencijalna dijagnoza pomoću molekularnih analiza za uzročnike različitih febrilnih bolesti. Otkrili su da

Tabela 2. Seroprevalencija *A. phagocytophilum* u domaćih životinja u pojedinim zemljama

ZEMLJE	Broj pregledanih/životinja	Anaplasma	Izvor
Portugal	1010 pasa	1,9 %	Maia i sur. (2015.)
Slovačka	ovce	8,16 %	Vichova i sur. (2014.)
Čile	905 pasa	44,0 %	Acosta-Jamett i sur. (2020.)
Kina	137 ovaca	15,3 %	Jiang i sur. (2020.)
Italija	1454 pasa/2681 krpelj	10,5 %	Zanet i sur. (2020.)
Francuska	psi	2,7 %	Pantchev i sur. (2009.)
Češka	goveda, konji	15,0 %	Hulinska i sur. (2004.)
Mađarska	konji, goveda, psi, mačke		Sreter i sur. (2004.)
Brazil	Psi		Almeida i sur. (2013.)
Egipat			Loftis i sur. (2006.)
Hrvatska	psi	4,5 %	Jurković i sur. (2019.)
Hrvatska	435 pasa	6,21 %	Mrljak i sur. (2017.)
Hrvatska	psi	3,73 %	Mraović i sur. (2019.)
Hrvatska	psi	0,3 %	Huber i sur. (2017.)
Hrvatska	krpelji	21,4 %	Beck i sur. (2010.)

je jedan konj zaražen s *Anaplasma bovis* te potvrdili ovo istraživanje kao prvo kliničko izvješće o infekciji s *A. bovis* u konja.

Janzen i sur. (2019.) su retrospektivno proveli istraživanja i analizirali 1030 rezultata dijagnostičkih testova granulocitne anaplazmoze konja (EGA), dobivenih iz Nacionalnog veterinarskog instituta (SVA, Švedska). Rezultati su pokazali znatno povećanje udjela pozitivnih slučajeva EGA-e od 2002. do 2015. i znatne razlike u sezonskoj raspodjeli slučajeva EGA-e u godini. Povezanost s konfiguracijom krajolika pokazuje pozitivan odnos *A. phagocytophilum* i crnogorične šume, vodenih tijela i heterogenosti krajolika. Razvijena metoda povezivanja biljnog pokrova s rizikom od bolesti može se primijeniti i na druge vektorske bolesti i na druga područja istraživanja. U tabeli 2. prikazana su epidemiološka istraživanja seroprevalencije *A. phagocytophilum* u

domaćih životinja u pojedinim zemljama iz dostupne literature.

Anaplazmoza u ljudi

Dykstra i sur. (2020.) su u državi Washington istraživali bolesti prenosive krpeljima na ljude u periodu od 2011. do 2016. godine. Istraživanje je provedeno na uzorku 202 slučajeva oboljelih ljudi u saveznoj državi Washington. Utvrđeno je 1,9 % oboljelih od *A. phagocytophilum* i 34,0 % Lajmskom boreliozom u ljudi. Istovremeno je prikupljeno 977 uzoraka krpelja temeljem kojih je utvrđena prevalencija *B. burgdorferi* sensu stricto od 4,0 %, *B. burgdorferi* sensu lato od 3,8 %, *B. miyamotoi* od 4,4 % krpelja te je utvrđeno i da su neke od bolesti prenosivih krpeljima u državi Washington endemične.

Socolovschi i sur. (2009.) su utvrdili da se posljednjih godina prevalencija bakterijskih bolesti koje se prenose krpeljima znatno povećala u europskim

Tabela 3. Seroprevalencija *A. phagocytophilum* u ljudi u pojedinim zemljama

ZEMLJE	Broj pregledanih	Anaplasma	Izvor
SAD	202 osobe	1,9 %	Dykstra i sur. (2020.)
	75 % ljudi ugrizanih od krpelja	10 ljudi	Madison-Antenucci i sur. (2020.)
Čile	1.105 osoba/pasa	9,4 %	Acosta-Jamett i sur (2020.)
Mađarska	ljudi		Sreter i sur. (2004.)
Više Europskih zemalja	ljudi		Socolovschi i sur. (2009.)

zemljama. Pojava i ponovna pojava ovih bolesti pripisuje se promjenama u okolišu i ljudskom ponašanju. Potrebno je u obzir uzeti bakterije pronađene u člankonošcima koji mogu ugristi ljude, kao potencijalne patogene za ljude. Autori daju pregled kliničkih i epidemioloških podataka o bakterijskim bolestima koje se prenose krpeljima u europskim zemljama, usredotočeni na epidemiološke i kliničke aspekte riketioza koje se prenose krpeljima te daju pregled i ostalih bolesti koje se prenose krpeljima, vezano uz pojavnost i ponovnu pojavnost ovih bolesti.

Kodama i sur. (2005.) istražuju klinička obilježja B-staničnog limfoma, klasifikaciju i prognozu u ljudi. U molekularnoj analizi koriste, između ostalog i DNK ljudskog herpes virusa i *B. burgdorferi*, temeljem kojih klasificiraju bolesne osobe prema kliničko patološkim obilježjima i prognozama ishoda bolesti u nekoliko grupa.

Madison-Antenucci i sur. (2020.) utvrdili su da je klinička slika infekcije u ljudi s *A. phagocytophilum* i *E. chaffeensis* vrlo slična, a bolest je utvrđena nakon jedan do dva tjedna nakon izlaganja u 75 % ljudi koji su prijavili ugriz krpelja. Zabilježeno je samo 10 slučajeva prijenosa *A. phagocytophilum* transfuzijom, uključujući i jedan smrtni slučaj. Zabilježen je i jedan slučaj prijenosa transplantacijom organa. Utvrđeno

je da je postotak smrtnosti relativno nizak i za *A. phagocytophilum* iznosi 0,3 %, dok je za *E. chaffeensis* nešto viši od 3 %. Klinički simptomi i laboratorijski rezultati za *E. ewingii* su veoma slični rezultatima dobivenim za *E. chaffeensis*. Tijekom prvih 1 do 2 tjedna zaraze, PCR u stvarnom vremenu je najspecifičnija, najosjetljivija i najrasprostranjenija metoda za otkrivanje i identifikaciju *E. chaffeensis*, *A. phagocytophilum* i *E. ewingii*. Nakon prvih 1 do 2 tjedna infekcija brzo opada, a vjerojatnost otkrivanja smanjuje se, ograničavajući vrijednost PCR-a. Osjetljivost PCR-a za otkrivanje *E. chaffeensis* iznosi 60 do 80 %, a osjetljivost za otkrivanje *A. phagocytophilum* 67 do 90 %, ovisno o broju dana od zaraze. Matei i sur. (2019.) tvrde da pozitivan rezultat PCR-a može biti koristan, ali negativan rezultat se ne isključuje dijagnozu, a liječenje se ne smije uskratiti zbog negativnog rezultata PCR-a. U tabeli 3. prikazana su epidemiološka istraživanja seroprevalencije *A. phagocytophilum* u ljudi u pojedinim zemljama iz dostupne literature.

Istraživanja *A. phagocytophilum* u Hrvatskoj

Istraživanja seroprevalencije vektorski prenosivih bolesti u Hrvatskoj provodila su se (uglavnom) u domaćih životinja i to ponajprije u pasa. Jurković i sur. (2019.)

proveli su istraživanje SNAP®4Dx®Plus testom u pasa te su ustanovili najveću ukupnu seroprevalenciju od 6,1 %. Seroprevalencija je prema uzročnicima bila: *Anaplasma spp.* 4,5 %, *D. immitis* 0,6 %, *E. canis* 0,6 % i *B. burgdorferi* 0,4 %. Mraović i sur. (2019.) istim postupkom utvrdili su da je na području Istre *D. immitis* prisutna u 11,94 % pasa, a *Anaplasma spp.* u 3,73 % pasa te su uočili neke rizične čimbenike povezane s držanjem pasa. Mrljak i sur. (2017.) su pretragom 435 pasa s 13 različitih lokacija u Hrvatskoj dokazali seroprevalenciju *A. phagocytophilum* u 6,21 %, a *D. immitis* u 0,46 % pregledanih pasa. Huber i sur. (2017.) su PCR postupkom ustanovili *A. phagocytophilum* u populaciji zdravih pasa iz različitih područja Hrvatske u 0,3 % slučajeva.

Beck i sur. (2010.) istraživali su uzročnike u krpeljima *Ixodes ricinus* i *Dermacentor reticulatus* te su dokazali prisutnost *B. burgdorferi* u 85,7 % *I. ricinus* i *Anaplasma phagocytophilum* u 21,4 % pretraženih krpelja.

Zaključak

Anaplazmoza je dokazana u 39 zemalja svijeta kao i u Hrvatskoj te je uz babeziozu najprisutnija bolest koju prenose krpelji i koja izaziva velike ekonomske gubitke. Utvrđena zemljopisna rasprostranjenost *A. phagocytophilum* obuhvaća Ameriku, Europu, Afriku i Aziju. Međutim, oboljenja ljudi se javljaju uglavnom u Sjevernoj Americi, dok se u Europi i Aziji oboljenja rijetko prijavljuju. Epidemiološke studije u Europi sugeriraju povećani profesionalni rizik od infekcije za radnike u šumarstvu, lovce, veterinare i poljoprivrednike koji imaju povijest uboda krpelja i žive u endemskim područjima. Radi toga anaplazmoza predstavlja javnozdravstveni problem. Iako je ukupna genetska raznolikost *A.*

phagocytophilum u Europi veća nego u SAD-u, sojevi odgovorni za infekciju ljudi srodni su na oba kontinenta. Genetska varijabilnost i procjena razlike patogenosti i infektivnosti između sojeva za različite domačine do danas nisu dovoljno istraženi. Međutim, iako je broj radova koji opisuju genetsku varijabilnost anaplazme sve veći, još uvijek nema dovoljno podataka za razumijevanje geografske distribucije i prijemljivosti domaćina na pojedine sojeve te nije dovoljno istražena povezanost patogenosti i infektivnosti sojeva za različite vrste domaćina.

U Hrvatskoj postoji veći broj radova koji se bave istraživanjima bolesti koje se prenose vektorima i ona su uglavnom usmjerena na istraživanja domaćih životinja, poglavito pasa, dok je populacija divljih životinja, uključujući divlje kanide još uvijek nedovoljno istražena.

Zbog toga potrebne su daljnje studije da bi se utvrdila prevalencija i distribucija *A. phagocytophilum* kao vektorski prenosivog uzročnika u divljih kanida i njihovih ektoparazita.

Literatura

- ACOSTA-JAMETT, G., T. WEITZEL, J. LOPEZ, D. ALVARADO and K. ABARCA (2020): Prevalence and Risk Factors of Antibodies to *Anaplasma spp.* in Chile: A Household-Based Cross-Sectional Study in Healthy Adults and Domestic Dogs. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 20, 572-579. 10.1089/vbz.2019.2587
- AGUILAR-TIPACAMU, G., B. I. CARVAJAL-GAMEZ, J. GARCIA-RAJON, C. MACHAIN-WILLIAMS and J. MOSQUEDA (2020): Immunomolecular prospecting for vector-borne diseases in central Mexico. *Transbound Emerg. Dis.* 67, 185-192. 10.1111/tbed.13504
- ALEXANDER, K. A., P. W. KAT, R. K. WAYNE and T. K. FULLER (1994): Serologic survey of selected canine pathogens among free-ranging jackals in Kenya. *J. Wildl. Dis.* 30, 486-491. 10.7589/0090-3558-30.4.486
- ALMEIDA, A. P., T. D. SOUZA, A. MARCILI and M. B. LABRUNA (2013): Novel Ehrlichia and Hepatozoon agents infecting the crab-eating fox (*Cerdocyon thous*) in south eastern Brazil. *J. Med. Entomol.* 50, 640-646. 10.1603/MEI12272

5. ANDRE, M. R. (2018): Diversity of *Anaplasma* and Ehrlichia/Neoehrlichia agents in terrestrial wild carnivores worldwide: Implications for human and domestic animal health and wildlife conservation. *Front. Vet. Sci.* 5, 293. 10.3389/fvets.2018.00293
6. BARTH, C., R. K. STRAUBINGER, C. SAUTER-LOUIS and K. HARTMANN (2012): Prevalence of antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* and their clinical relevance in dogs in Munich, Germany. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 125, 337-344.
7. BECK, R., B. HABRUN, S. BOSNIĆ, M. BENIĆ, T. NEMETH-BLAŽIĆ and S. DUVNJAK (2010): Identifikacija of pathogens in *Ixodes ricinus* and Dermacentor reticulatus from public gardens in Zagreb, Croatia. Book of abstracts: Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Ljubljana, 25.
8. BEUGNET, F. and J-L. MARIÉ (2009): Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe. *Vet. Parasitol.* 163, 298-305. 10.1016/j.vetpar.2009.03.028
9. BOWN, K. J., M. BEGON, M. BENNETT, R. J. BIRTLES, S. BURTHE, X. LAMBIN, S. TELFER, Z. WOLDEHIWET and N. H. OGDEN (2006): Sympatric *Ixodes trianguliceps* and *Ixodes ricinus* ticks feeding on field voles (*Microtus agrestis*): Potential for increased risk of *Anaplasma phagocytophilum* in the United Kingdom? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 6, 404-410. 10.1089/vbz.2006.6.404
10. CABELLO, J., L. ALTET, C. NAPOLITANO, N. SASTRE, E. HIDALGO, J. A. DAVILA and J. MILLAN (2013): Survey of infectious agent sin the endangered Darwins fox (*Lycalopex fulvipes*): High prevalence and diversity of hemotrophic mycoplasmas. *Vet. Microbiol.* 167, 448-454. 10.1016/j.vetmic.2013.09.034
11. CARDOSO, L., M. GILAD, H. C. CORTES, Y. NACHUM-BIALA, A. P. LOPES, M. J. VILA-VICOSA, M. SIMOES, P. A. RODRIGUES and G. BANETH (2015): First report of *Anaplasma platys* infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) and molecular detection of Ehrlichia canis and Leishmania infantum in foxes from portugal. *Parasit. Vectors* 8, 756-764. 10.1186/s13071-015-0756-y
12. DUMITRACHE, M. O., I. A. MATEI, A. M. IONICA, Z. KALMAR, G. D. AMICO, S. SIKO-BARABASI, D. T. IONESCU, C. M. GHERMAN and A. D. MIHALCA (2015): Molecular detection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Romania. *Parasit. Vectors* 8, 514-520. 10.1186/s13071-015-1130-9
13. DUMLER, J. S., A. F. BARBET, C. P. BEKKER, G. A. DASCH, G. H. PALMER, S. C. RAY, Y. RIKIHISA and 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. 10.1099/00207713-51-6-2145
14. DUSCHER, G. G., H. P. FUEHRER and A. KUBBERHEISS (2014): Fox on the run - molecular surveillance of fox blood and tissue for the occurrence of tick-borne pathogens in Austria. *Parasit. Vectors* 7, 521-529. 10.1186/PREACCEPT-1542240345144663
15. DUSCHER, G., M. LESCHNIK, H. P. FUEHRER and A. JOACHIM (2015): Wildlife reservoirs for vector-borne canine, feline and zoonotic infections in Austria. *International journal for parasitology. Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* 4, 88-96. 10.1016/j.ijppaw.2014.12.001
16. DYKSTRA, E. A., H. N. OLTEAN, D. KANGISER, N. MARSDEN-HAUG, S. M. RICH, G. XU, M. K. LEE, M. G. MORSHED, C. B. GRAHAM and R. J. EISEN (2020): Ecology and Epidemiology of Tickborne pathogens, Washington, USA, 2011-2016. *Emerging Infect. Dis.* 26, 648-657. 10.3201/eid2604.191382
17. EBANI, V. V., F. BERTELLONI, B. TORRACCA and D. CERRI (2014): Serological survey of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum*, and Ehrlichia canis infections in rural and urban dogs in Central Italy. *Ann. Agric. Environ. Med.* 21, 671-675. 10.5604/12321966.1129912
18. FARKAS, R., M. GYURKOVSZKY, Z. LUKACS, B. ALADICS and N. SOLYMOSI (2014): Seroprevalence of Some Vector-Borne Infections of Dogs in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 14, 256-260. 10.1089/vbz.2013.1469
19. FISHMAN, Z., L. GONEN, S. HARRUS, D. STARUSS-AYALI, R. KING and G. BANETH (2004): A serosurvey of Hepatozoon canis and Ehrlichia canis antibodies in wild red foxes (*Vulpes vulpes*) from Israel. *Vet. Parasitol.* 119, 21-26. 10.1016/j.vetpar.2003.08.012
20. GABRIEL, M. W., R. N. BROWN, J. E. FOLEY, J. M. HIGLEY and R. G. BOTZLER (2009): Ecology of *Anaplasma phagocytophilum* infection in gray foxes (*Urocyon cinereoargenteus*) in northwestern California. *J. Wildl. Dis.* 45, 344-354. 10.7589/0090-3558-45.2.344
21. GOTIĆ, J., M. CRNOGAJ, I. ŠMIT, N. BRKLJAČA BOTTEGARO, D. GRDEN, V. MRLJAK and R. BECK (2021): Equine piroplasmosis. *Vet. stn.* 52, 97-104. (In Croatian). 10.46419/vs.52.1.1
22. GRANICK, J. L., P. J. ARMSTRONG and J. B. BENDER (2009): *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs: 34 cases (2000-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234, 1559-1565. 10.2460/javma.234.12.1559
23. GROEN, J., P. KORAKA, Y. A. NUR, T. AVSIC-ZUPANC, W. H. F. GOESSENS, A. OTT and A. D. M. E. OSTERHAUS (2002): Serologic evidence of ehrlichiosis among humans and wild animals in the Netherlands. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21, 46-49. 10.1007/s10096-001-0659-z

24. HARTWIG, V., F. D. VON LOEWENICH, C. SCHULZE, R. K. STRAUBINGER, A. DAUGSCHIES and V. DYACHENKO (2014): Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in red foxes (*Vulpes vulpes*) and raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) from Brandenburg, Germany. *Ticks Tick Borne Dis.* 5, 277-280. 10.1016/j.ttbdis.2013.11.001
25. HODZIC, A., A. ALIC, H. P. FUEHRER, J. HARL, W. WILLE-PIAZZAI and G. G. DUSCHER (2015): A molecular survey of vector-borne pathogens in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Bosnia and Herzegovina. *Parasit. Vectors* 8, 692. 10.1186/s13071-015-0692-x
26. HODZIC, A., I. GEORGES, M. POSTL, G. G. DUSCHER, D. JESCHKE, C. A. SZENTIKS, H. ANSORGE and M. HEDDERGOTT (2020): Molecular survey of tick-borne pathogens reveals a high prevalence and low genetic variability of *Hepatozoon canis* in free-ranging grey wolves (*Canis lupus*) in Germany. *Ticks Tick Borne Dis.* 11, 3. 10.1016/j.ttbdis.2020.101389
27. HORNOK, S., J. DE LA FUENTE, G. HORVATH, I. G. F. DE MERA, M. WIJNVELD, B. TANCZOS, R. FARKAS and F. JONGEJAN (2013): Molecular evidence of *Ehrlichia canis* and *Rickettsia massiliae* in Ixodid ticks of carnivores from south Hungary. *Acta Vet. Hung.* 61, 42-50. 10.1556/avet.2012.050
28. HUBER, D., I. REIL, S. DUVNJAK, D. JURKOVIC, D. LUKACEVIC, M. PILAT, A. BECK, Z. MIHALJEVIC, L. VOJTA and A. POLKINGHORNE (2017): Molecular detection of *Anaplasma platys*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Wolbachia* sp. But not *Ehrlichia canis* in Croatian dogs. *Parasitol. Res.* 116, 3019-3026. 10.1007/s00436-017-5611-y
29. HULINSKA, D., K. LANGROVA, M. PEJCOCH and I. PAVLASEK (2004): Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in animals by real-time polymerase chain reaction. *APMIS.* 112, 239-247. 10.1111/j.1600-0463.2004.apm11204-0503.x
30. JAHVARI, S., E. C. COIPAN, M. FONVILLE et al. (2014): Circulation of four *Anaplasma phagocytophilum* ecotypes in Europe. *Parasit. Vectors* 7, 365-372. 10.1186/1756-3305-7-365
31. JANZEN, T., M. PETERSSON, M. HAMMER, A. ASPAN i P. DINNETZ (2019): Equine Granulocytic Anaplasmosis in Southern Sweden: Associations with coniferous forest, water bodies and landscape heterogeneity. *Agric Ecosyst Environ.* 285. 10.1016/j.agee.2019.106626
32. JIANG, M. M., Y. LI, S. C. XIE, S. Z. XIAO, Y. H. ZHANG, Y. YANG, Y. Z. WANG and J. L. SHENG (2020): *Anaplasma ovis* and *Anaplasma phagocytophilum* Infection in Sheep and Wild Rodents from Northern Xinjiang, Northwest China. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 26, 295-298.
33. JURKOVIĆ, D., A. BECK, D. HUBER, Z. MIHALJEVIC, A. POLKINGHORNE, F. MARTINKOVIC, D. LUKACEVIC, M. PILAT, R. BREZAK, S. BOSNIC and R. BECK (2019): Seroprevalence of vector-borne pathogens in dogs from Croatia. *Parasitol. Res.* 118, 347-352. 10.1007/s00436-018-6129-7
34. KALINOVÁ, Z., L. CISLÁKOVÁ and M. HALÁNOVÁ (2009): Ehrlichioza/Anaplazmóza [Ehrlichiosis/Anaplasmosis]. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* 15, 210-213.
35. KARBOWIAK, G., B. VICHOVA, V. MAJLATHOVA, J. HAPUNIK and B. PET KO (2009): *Anaplasma phagocytophilum* infection of red foxes (*Vulpes vulpes*). *Ann. Agric. Environ. Med.* 16, 299-300.
36. KIRTZ, G., B. CZETTEL, D. THUM and E. LEIDINGER (2007): *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in Austria: a serological prevalence study (2001-2006). *Kleintierpraxis* 52, 562-568.
37. KODAMA, K., C. MASSONE, A. CHOTT, D. METZE, H. KERL and L. CERRONI (2005): Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 106, 2491-2497. 10.1182/blood-2005-03-1175
38. KOHN, B., C. SILAGHI, D. GALKE, G. ARNDT and K. PFISTER (2011): Infections with *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in Germany. *Res. Vet. Sci.* 91, 71-76. 10.1016/j.rvsc.2010.08.008
39. LAKEHAL, K., R. SAIDI, F. BENACEUR, M. M. RAHMANI, R. KAIDI and N. MIMOUNE (2021): Difference in tick infestations: *Hyalomma dromedarii* and *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato in southern Algeria. *Vet. stn.* 52, 331-337. 10.46419/vs.52.3.4
40. LANGENWALDER, D. B., C. SILAGHI, M. NIEDER, M. PFEFFER and F. D. VON LOEWENICH (2020): Co-infection, reinfection and superinfection with *Anaplasma phagocytophilum* strains in a cattle herd based on ankA gene and multilocus sequence typing. *Parasit. Vectors* 13, 157-169. 10.1186/s13071-020-04032-2
41. LEMPEREUR, L., M. WIRTGEN, A. NAHAYO, Y. CARON, B. SHIELS, C. SAEGERMAN, B. LOSSON and A. LINDEN (2012): Wild cervids are host for tick vectors of *Babesia* species with zoonotic capability in Belgium. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 12, 275-280. 10.1089/vbz.2011.0722
42. LI, H., Y. C. ZHENG, L. MA et al. (2015): Human infection with a novel tick-borne *Anaplasma* species in China: a surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 15, 663-670. 10.1016/S1473-3099(15)70051-4
43. LOFTIS, A. D., W. K. REEVES, D. E. SZUMLAS, M. M. ABBASSY, I. M. HELMY, J. R. MORIARITY and G. A. DASCH (2006): Rickettsial agent sin Egyptian ticks collected from domestic animals. *Exp. Appl. Acarol.* 49, 67-81. 10.1007/s10493-006-9025-2
44. MADISON-ANTENUCCI, S., L. D. KRAMER, L. L. GEBHARDT and E. KAUFFMAN (2020): Emerging Tick-Borne Diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 33, 2. 10.1128/CMR.00083-18. 10.1128/CMR.00083-18
45. MAIA, C., B. ALMEIDA, M. COIMBRA et al. (2015): Bacterial and protozoal agents of canine vector-borne diseases in the blood of domestic and stray dogs from southern Portugal. *Parasit. Vectors* 8, 138. 10.1186/s13071-015-0759-8

46. MASCARELLI, P. E., S. A. ELMORE, E. J. JENKINS, R. T. ALISAUSKAS, M. WALSH, E. B. BREITSCHWERDT and R. G. MAGGI (2015): Vector-borne pathogenics in arctic foxes, *Vulpes lagopus*, from Canada. *Res. Vet. Sci.* 99, 58-59. 10.1016/j.rvsc.2014.12.011
47. MATEL, I. A., A. ESTRADA-PENA, S. J. CUTLER, M. VAYSSIER-TAUSAT, L. VARELA-CASTRO, A. POTKONJAK, H. ZELLER and A. D. MIHALCA (2019): A review on the eco-epidemiology and clinical management of human granulocytic anaplasmosis and its agent in Europe. *Parasit. Vectors* 12, 599-618. 10.1186/s13071-019-3852-6
48. MIRCEAN, V., M. O. DUMITRACHE, A. GYORKE, N. PANTCHEV, R. JODIES, A. D. MIHALCA and V. COZMA (2012): Seroprevalence and Geographic Distribution of *Dirofilaria immitis* and Tick-Borne Infections (*Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, and *Ehrlichia canis*) in Dogs from Romania. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 12, 595-604. 10.1089/vbz.2011.0915
49. MRAOVIĆ, J., B. JURIĆ, M. KRZNARIĆ, Z. TUS, M. LONČAR, V. VRKIĆ, A. MARINCULIĆ, K. KRIVIČIĆ and M. PAVLAK (2019): Epidemiological study of certain zoonoses in dogs and assesment of risk factors *Vet. stn.* 50, 425-436. (In Croatian).
50. MRLJAK, V., J. KULES I Z. MIHALJEVIĆ (2017): Prevalence and Geographic Distribution of Vector-Borne Pathogens in Apparently Healthy Dogs in Croatia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 17, 398-408. 10.1089/vbz.2016.1990
51. NAHAL, A., S. RIGHI, M. BOUCHEIKHCHOUKH and A. BENAKHLA (2021): Prevalence of ectoparasites in free-range backyard chicken flocks in northeast Algeria. *Vet. stn.* 52, 693-702. 10.46419/vs.52.6.3
52. NELSON, C., M. J. HERRON, X-R. WANG, G. D. BALDRIDGE, J. D. OLIVER and U. G. MUNDERLOH (2020): Global transcription profiles of *Anaplasma phagocytophilum* at key stages of infection in tick and human cell lines and granulocytes. *Front. Vet. Sci.* 7, 111. 10.3389/fvets.2020.00111
53. NIETO, N. C., S. LEONHARD, J. E. FOLEY and R. S. LANE (2010): Coinfection of Western gray squirrel (*Sciurus griseus*) and other sciurid rodents with *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Anaplasma phagocytophilum* in California. *J. Wildl. Dis.* 46, 291-296. 10.7589/0090-3558-46.1.291
54. OTRANTO, C., C. CANTACESSI, M. PFEFFER, F. DANTAS-TORRES, E. BRIANTI, P. DEPLAZES, C. GENCHI, V. GUBERTI and G. CAPELLI (2015): The role of wild canids and felids in spreading parasites to dogs and cats in Europe Part I: Protozoa and tick-borne agents. *Vet. Parasitol.* 213, 12-23. 10.1016/j.vetpar.2015.04.022
55. PANTCHEV, N., M. SCHNYDER, M. G. VRHOVEC, R. SCHAPER and I. TSACHEV (2015): Current Surveys of the Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Leishmania infantum*, *Babesia canis*, *Angiostrongylus vasorum* and *Dirofilaria immitis* in Dogs in Bulgaria. *Parasitol. Res.* 114, 117-130. 10.1007/s00436-015-4518-8
56. PANTCHEV, N., R. SCHAPER, S. LIMOUSIN, N. NORDEN, M. WEISE and L. LORENTZEN (2009): Occurrence of *Dirofilaria immitis* and Tick-Borne Infections Caused by *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Ehrlichia canis* in Domestic Dogs in France: Results of a Countrywide Serologic Survey. *Parasitol. Res.* 105, 101-113. 10.1007/s00436-009-1501-2
57. POTKONJAK, A., V. VRACAR, S. SAVIC, B. LAKO, V. RADOSAVLJEVIĆ, M. CINCOVIC, L. SUVAJZIC, A. JURISIC and A. PETROVIC (2015): The seroprevalence of *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs in the Autonomous Province of Vojvodina, Serbia. *Vet. arhiv* 85, 385-394.
58. PUSTERIA, N., P. DEPLAZES, U. BRAUN and H. LUTZ (1999): Serological evidence of infection with *Ehrlichia* spp. in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Switzerland. *J. Clin. Microbiol.* 37, 1168-1169. 10.1128/JCM.37.4.1168-1169.1999
59. RIDYARD, A. (2005): Heartworm and lungworm in dogs and cats in the UK. *In Pract.* 153, 147-153. 10.1136/inpract.27.3.147
60. SCARAMOZZINO, P., S. GABRIELLI, M. DI PAOLO, M. SALA, F. SCHOLL and G. CANCRINI (2005): Dog filariasis in the Lazio region (central Italy): first report on the presence of *Dirofilaria repens*. *BMC Infect. Dis.* 5, 75. 10.1186/1471-2334-5-75
61. SEO, M. G., O. D. KWON and D. KWAK (2019): *Anaplasma bovis* infection in a horse: First clinical report and molecular analysis. *Vet. Microbiol.* 233, 47-51. 10.1016/j.vetmic.2019.04.024
62. SOCOLOVSCHI, C., O. MEDIANNIKOV, D. RAOULT and P. PAROLA (2009): Update on tick-borne bacterial diseases in Europe. *Parasite* 16, 259-273. 10.1051/parasite/2009164259
63. SRETER, T., Z. SRETER-LANCZ, Z. SZELL and D. KALMAN (2004): *Anaplasma phagocytophilum*: an emerging tick-borne pathogen in Hungary and central eastern Europe. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 98, 401-405. 10.1179/000349804225003343
64. STARIĆ, J., J. J. HODNIK, K. DRUSANY STARIĆ, J. JEŽEK, N. JANEV HOLCER, J. LEPPÄLÄ and R. RAUTIAINEN (2020): Safety culture regarding zoonoses on domestic ruminant farms. *Vet. stn.* 51, 199-206. 10.46419/vs.51.2.10
65. STILLMAN, B. A., M. MONN, J. LIU, B. THATCHER, P. FOSTER, B. ANDREWS, S. LITTLE, M. EBERTS, E. B. BREITSCHWERDT, M. J. BEALL and R. CHANDRASHEKAR (2020): Performance of a commercially available in-clinic ELISA for detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platys*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii* and *Dirofilaria immitis* antigen in dogs. *Parasit. Vectors* 13, 80-86. 10.2460/javma.245.1.80
66. SZEKERES, S., A. D. VAN LEEUWEN, E. TOTH, G. MAJOROS, H. SPRONG and G. FOLDVARI (2019): Road-killed mammals provide insight into tick-borne bacterial pathogen communities within urban habitats. *Transbound Emerg Dis.* 66, 277-286. 10.1111/tbed.13019

67. TATE, C. M., E. W. HOWERTH, D. G. MEAD, V. G. DUGAN, M. P. LUTTRELL, A. I. SAHORA, U. G. MUNDERLOH, W. R. DAVIDSON and M. J. YABSLEY (2013): *Anaplasma odocoilei* sp. nov. (*Family Anaplasmataceae*) from whitetailed deer (*Odocoileus virginianus*). *Ticks Tick Borne Dis.* 4, 110-119. 10.1016/j.ttbdis.2012.09.005
68. TOLNAI, Z., Z. SRETER-LANCZ and T. SRETER (2015): Spatial distribution of *Anaplasma phagocytophilum* and *Hepatozoon canis* in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Hungary. *Ticks Tick Borne Dis.* 6, 645-648. 10.1016/j.ttbdis.2015.05.009
69. TORINA, A., V. BLANDA, F. ANTOCI, S. SCIMECA, R. D. AGOSTINO, E. SCARIANO, A. PIAZZA, P. GALLUZZO, E. GIUDICE and S. CARACAPPA (2013): A molecular survey of *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., *Ehrlichia canis* and *Babesia microti* in foxes and fleas from Sicily. *Transbound Emerg. Dis.* 60, 125-130. 10.1111/tbed.12137
70. VERA, C. P., S. KAPIAINEN, S. JUNNIKALA, K. AALTONEN, T. SPILLMANN and O. VAPALAHTI (2014): Survey of selected tick-borne diseases in dogs in Finland. *Parasit. Vectors* 7, 285. 10.1186/1756-3305-7-285
71. VICHOVA, B., V. MAJLATHOVA, M. NOVAKOVA, M. STANKO, I. HVISCOVA, L. PANGRACOVA, T. CHRUDIMSKY, J. CURLIK and B. PETKO (2014): *Anaplasma* infections in ticks and reservoir host from Slovakia. *Infect. Genet. Evol.* 22, 265-272. 10.1016/j.meegid.2013.06.003
72. VOROU, R. M., V. G., PAPAASSILIOU and S. TSIODRAS (2007): Emerging zoonoses and vector-borne infections affecting human in Europe. *Epidemiol. Infect.* 135, 1231-1247. 10.1017/S0950268807008527
73. ZANET, S., E. BATTISTI, P. PEPE, L. CIUCA, L. COLOMBO, A. TRISCIUOGGIO, E. FERROGLIO, G. CRINGOLI, L. RINALDI and M. P. MAURELLI (2020): Tick-borne pathogens in Ixodidae ticks collected from privately-owned dogs in Italy: a country-wide molecular survey. *BMC Vet. Res.* 16, 46. 10.1186/s12917-020-2263-4

Anaplasma phagocytophilum, the causative agent of vector-borne emergent zoonoses: a review of epidemiological studies



Krešimir TRNINIĆ, DVM, Paying Agency for Agriculture, Fisheries and Rural Development, Zagreb, Croatia; Marina PAVLAK, DVM, PhD, Full Professor, Ksenija VLAHOVIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Denis CVITKOVIĆ, DVM, MBA, PhD, Assistant Professor, Snježana ČURKOVIĆ, DVM, PhD, Sandra KUNŠTEK, MSc, Mag. Biotehno., Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Žarko UDILJAK, DMD, Polyclinic „Sveta Apolonia“, Zagreb, Croatia

Anaplasmosis is a vector-transmitted zoonosis of public health significance that is classified in the group of emerging diseases. It is caused by the tick-borne species *Anaplasma phagocytophilum*. It has been proven in 39 countries around the world, including Croatia, and alongside babesiosis is the most important tick-borne disease, causing great economic losses. The established geographical distribution of *A. phagocytophilum* includes America, Europe, Africa and Asia. However, human diseases occur mainly in North America, while they are rarely reported in Europe and Asia. Epidemiological studies in Europe suggest an increased occupational risk of infection for forestry workers, hunters, veterinarians and farmers living in endemic areas and who have a history of tick bites. Therefore, anaplasmosis is a public health problem. Although the overall genetic diversity of *A. phagocytophilum* in Europe is higher than in the United States, the strains responsible for human infection are related on both continents. Genetic

variability and assessment of differences in pathogenicity and infectivity between strains for different hosts have not been sufficiently investigated to date. Although the number of papers describing the genetic variability of anaplasma is increasing, data is still lacking in order to understand the geographical distribution and susceptibility of hosts to individual strains and the relationship between strain pathogenicity and infectivity for different host species. In Croatia, there are a number of papers dealing with research on vector-borne diseases that are mainly focused on research on domestic animals, especially dogs, while research on populations of wild animals, including wild canids, is sparse. Therefore, further studies are needed to determine the prevalence and distribution of *A. phagocytophilum* as a vector-borne causative agent in wild canids and their ectoparasites.

Key words: anaplasmosis in humans and animals; *Anaplasma phagocytophilum*; emergent zoonoses; vector transmission; epidemiological studies