

# Klimatske promjene i rikecioze

**Boris DŽELALIJA<sup>1)</sup>, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Toni LOZANČIĆ<sup>2)</sup>, student medicine  
(peta godina)**

<sup>1)</sup> Opća bolnica Zadar, Odjel za zarazne bolesti, Zadar, Hrvatska

<sup>2)</sup> Medicinski fakultet Split, Hrvatska

## Ključne riječi

*rikecije  
rikecioze  
klimatske promjene*

## Key words

*rickettsia  
rickettsioses  
climate changes*

**Primljeno:** 2008-01-24

**Received:** 2008-01-24

**Prihvaćeno:** 2008-05-05

**Accepted:** 2008-05-05

Pregledni članak

Cilj ovoga rada je prikazati suvremena saznanja i spoznaje o utjecaju klimatskih promjena na prirodu rikecija i rikecioza. Izolacija i identifikacija »novih« patogenih rikecija ostvarena je primjenom suvremenih dijagnostičkih testova. Danas je poznato dvadesetak patogenih rikecija, od kojih je njih 13 prepoznato tek proteklih dvadesetak godina. U tom razdoblju zabilježene su nove rikecijske bolesti, raširenost pojedinih rikecioza izvan poznatih endemičnih područja i ponovno epidemijsko javljanje već poznatih rikecioza. Udio utjecaja klimatskih promjena u epidemiologiji i kliničkom spektru rikecioza djelomično je razjašnjen i procjenjen, kao i udio čimbenika koji pripadaju rikecijskim domaćinima, vektorima ili samim rikecijama. Novija istraživanja potvrdila su značenje klimatskih utjecaja, osobito na brojčanost i raširenost *R. sanguinea*, vektora *R. conorii*, uzročnika mediteranske pjegave groznice. Osim prepoznavanja novih rikecija i rikecioza bilježe se i nova saznanja o rikecijskim vektorima, širokom spektru kliničkih simptoma i znakova bolesti i javljanju bolesti, osobito mediteranske pjegave groznice, tijekom cijele godine, a ne samo sezonski (proljeće, ljeto). Pojavljivanje rikecioza, osobito rikecijskih pjegavih vrućica, u različitim područjima svijeta, a izvan prijašnjih endemskih područja, sve češća pojava rikecioza u izvansezonsko doba, širok spektar kliničkih simptoma i znakova bolesti, kao i pojava »novih« patogenih rikecija, upućuju na daljnje proučavanje klimatskih i drugih utjecaja na prirodu rikecija i rikecioza.

## Climate changes and rickettsioses

Review article

The rickettsiae are ancient microorganisms that survived as intracellular bacteria in arthropods (ticks, mite) for thousands of years. There are several reasons why rickettsial diseases present an important health care problem. Their significance has been unjustly underestimated, especially after a decrease in the epidemiologic occurrence of classic typhus. According to the World Health Organisation, typhus today occurs in smaller or larger epidemics in many endemic areas throughout the world and presents a constant threat for human health and life. There is an increasing number of records on new rickettsioses occurring or new areas of their distribution.

In the last fifteen years, there has been a significant increase in the incidence of rickettsioses in endemic areas, a wide clinical spectrum of disease has been recorded, severe types and lethal outcomes of disease described, molecular investigations have introduced changes in rickettsiae taxonomy, a significant number of »new« pathogens has been discovered, new knowledge about rickettsiae and rickettsial diseases has been acquired. Thus, rickettsioses today account for diseases caused by rickettsiae from three separate genera. Rickettsiae from the *rickettsia* genus cause rickettsioses from the spotted fever and typhoid group, rickettsia from the *orientia tsutsugamush* genus is the cause of scrub typhus, and rickettsiae from the *ehrlichiae* genus cause human ehrlichioses, *Ehrlichia chaffeensis* is the cause of human monocyte ehrlichiosis and *Anaplasma phagocytophilum* is the pathogen of human granulocyte anaplasmosis (known also as human granulocytic ehrlichiosis).

For years, rickettsial diseases have not been considered important in travel medicine, and only rare clinical descriptions were mentioned, such as travelers' disease. However, in the last ten years, in accordance with an increase and spread of ecotourism and tourists traveling to uninhabited areas, we record an increase in

the incidence of spotted fever and other rickettsial diseases in travelers (tourists) that resided in endemic areas, especially in the countries of southern Europe, Africa and Asia. Intensified international travel and tourism have made geographical limitation of rickettsial diseases to endemic areas with moderate and tropical climate only fictive. Namely, residing in these areas creates a possibility for »importing« the disease, which presents a great difficulty for physicians, especially those without experience with rickettsioses, in clinical recognition of the disease.

It is very dangerous to consider rickettsioses and rickettsial spotted fevers as self-healing diseases, as it was the case until recently. Mediterranean spotted fever, geographically most widespread rickettsiosis, can endanger human life, based on the manifestation of severe clinical forms of disease (acute renal failure, various neurological manifestations, peripheral gangrene). These severe clinical forms, with mortality rate ranging from 1,4 to 5,6 %, are more frequent among patients with Rocky Mountain spotted fever. Severe clinical forms of Mediterranean spotted fever, and one lethal outcome, have been recorded in our patients as well.

Today, 20 pathogenic rickettsiae are known, 13 of which have been recognized in the last twenty years. It is still unclear

whether recognizing newly discovered pathogenic rickettsiae is the result of improved diagnostics or changes in factors that belong to rickettsial hosts, vectors or rickettsiae themselves. Namely, some among these 20 pathogenic rickettsiae have been considered nonpathogenic or have not been registered yet. The role of abiotic factors is also unclear, especially geographic distribution and seasonal occurrence. Therefore, the opinion that certain rickettsioses are widespread only in a particular continent or that certain vectors are specific for certain rickettsiae, has changed, and more and more information supports the idea that various types of ticks and fleas are vectors of one or more rickettsiae. The question remains whether the affinity of certain ticks towards their host is changing, especially if such a change is the consequence of climate changes (rainfall, floods, droughts, global warming).

The occurrence of rickettsioses, especially rickettsial spotted fevers, in various areas of the world, outside previous endemic regions, and the manifestation of newly discovered pathogenic rickettsiae demand further investigations of the impact of climate on the nature of rickettsiae and rickettsioses.

## Uvod

Rikecije su drevni mikroorganizmi koji preživljavaju kao unutarstanične bakterije u člankonošcima (krpelji, grinje) već tisućama godina [1]. Posljednjih dvadesetak godina zabilježene su nove rikecijske bolesti, ali i raširenost pojedinih rikecioza izvan poznatih endemičnih područja i ponovno epidemijско javljanje već poznatih rikecioza [2–9]. Također, sukladno jačanju i širenju turizma, osobito ekoturizma i odlaska znatizeljnih turista u nenaseljena područja, bilježi se sve veća incidencija rikecijskih pjegavih groznica i drugih rikecijskih bolesti u putnika (turista) koji su boravili u područjima gdje su rikecioze endemične, osobito u zemljama južne Europe, Afrike i Azije [10–13]. Osim prepoznavanja novih rikecija i rikecioza bilježe se i nova saznanja o rikecijskim vektorima, širokom spektru kliničkih simptoma i znakova bolesti i javljanju bolesti, osobito mediteranske pjegave groznice, tijekom cijele godine, a ne samo sezonski (proljeće, ljeto) [14, 15].

Do danas su samo djelomično razjašnjeni čimbenici koji dovode do svih ovih novih pojava na području rikecio-logije, a mnogi rikeciolozi smatraju klimatske promjene značajnim čimbenikom. Cilj ovoga rada je prikazati suvremena saznanja i spoznaje o klimatskom utjecaju na prirodu rikecija i rikecioza.

## Materijali i metode

Prikaz utjecaja klimatskih promjena na prirodu rikecija i rikecioza temelji se na provedenoj analizi i odabiru sadržaja zapisa objavljenih u stručnim i znanstvenim časopisima u nas i u svijetu tijekom proteklih dvadesetak godina (od 1986. do 2007. godine).

pisima u nas i u svijetu tijekom proteklih dvadesetak godina (od 1986. do 2007. godine).

## Taksonomija rikecija

Posljednjih dvadesetak godina primjena novih dijagnostičkih metoda, osobito molekularnih metoda, u detekciji rikecija iz vektora i rezervoara rezultirala je prepoznavanjem značajnog broja »novih« uzročnika [1, 2, 8, 11, 14, 16]. Tako su stečene mnoge nove spoznaje o rikecijama i rikecijskim bolestima, a molekulska istraživanja unijela su promjene u taksonomiji rikecija. Do 1984. godine bile su poznate kao patogene rikecije *R. rickettsii* (pjegava groznica Stjenjaka), *R. conorii subsp. conorii* (mediteranska pjegava groznica), *R. conorii subsp. israelensis* (izraelska pjegava groznica), *R. sibirica susp. sibirica* (sibirski ili sjevernoazijski krpeljni tifus), *R. australis* (australijanski krpeljni tifus), *R. akari* (rikecijske boginje), *R. prowazekii* (epidemijски tifus), *R. typhi* (štakorski ili endemični tifus) i *Orientia tsutsugamushi* (šikarski tifus). Od 1984. godine izolirane i identificirane su »nove« patogene rikecije kao *R. japonica* (japanska ili istočna pjegava groznica), *R. conorii subsp. caspia* (Astrakhan groznica), *R. aficae* (afrički krpeljni tifus), *R. honei* (pjegava groznica flinderskog otočja), *R. felis* (krpeljni tifus kojeg prenose buhe), *R. sibirica subsp. mongolotimonae*, *R. slovacica*, *R. heilongjiangensis*, *R. aeschlimannii*, *R. parkeri*, *R. massiliae*, *R. marmionii* i »nove« rikecije za koje se pretpostavlja da su patogene kao *R. conorii susp. indica* (indijski krpeljni tifus), *R. canadensis*, *R. amblyomonii*, *R. texiana*, *R. helvetica* i »*Candidatus R. kellyi*«. Osim navedenih patogenih rikecija i rikecija za koje se pretpostavlja da su patogene,

izolirane su i identificirane mnoge rikecije samo iz krpelja za koje nije poznat patogeni potencijal [8].

Danas u rikecioze pripadaju bolesti uzrokovane rikecijama iz tri zasebna roda. Rikecije iz roda *rickettsia* uzročnici su rikecioza iz skupine pjegavih vrućica i tifusne skupine, rikecija iz roda *orientia tsutsugamushi* uzročnik je šikarskog tifusa (scrub typhus), a rikecije iz roda erlihija uzročnici su humanih erlihioza, *Ehrlichia chaffeensis* uzročnik humane monocitne erlihioze i *Anaplasma phagocytophilum* uzročnik humane granulocitne anaplazmoze (označene i kao humana granulocitna erlihioza) [8].

## Epidemiologija rikecioza

Godinama se rikecijskim bolestima nije davao značaj u turističkoj medicini, a spominjali su se samo rijetki klinički opisi kao bolest putnika [10–13]. Intenziviranje međunarodnog prometa i turizma učinilo je geografsku ograničenost rikecijskih bolesti na endemska područja s umjerenim i tropskim klimatskim uvjetima samo fiktivnom. Naime, boravkom osoba u tim područjima nastaje mogućnost »importiranja« bolesti, što liječnicima, osobito onima bez iskustva s rikeciozama, predstavlja veliku poteškoću u kliničkom prepoznavanju bolesti [9–13]. Osim pojave »novih« rikecioza, novost u epidemiologiji rikecioza predstavlja raširenost mnogih rikecioza iz poznatih endemičnih područja u područja u istim i u različitim zemljama i kontinentima, a gdje nije uočena njihova prijašnja pojava. Također, nove spoznaje su da različiti vektori prenose pojedinu rikeciju, kao i da pojedini vektor prenosi različite rikecije. Tako se tek nedavno saznalo da je krpelj *Rh. sanguineus* vektor za *R. rickettsii*, a ne samo, kao što se smatralo, da su krpeljne *D. variabilis* i *D. andersoni* jedini vektori ove rikecije [14]. Sezonska pojavnost krpelja, a tako i rikecijskih pjegavih groznica, nije više karakteristična. Stoga, rikecioze se bilježe tijekom cijele godine, iako, još uvijek, češće u proljetnim i ljetnim mjesecima [15].

## Klinička slika rikecioza

Najčešći klinički simptomi rikecijskih bolesti su visoka temperatura, glavobolja i osip, a patognomonični klinički znak pjegavih groznica »*tache noire*« razlikuje se u pojavnosti ne samo u pojedinih pjegavih groznica nego i u bolesnika s istom pjegavom groznicom u različitim geografskim područjima. Tako je ovaj klinički znak u bolesnika s afričkim krpeljnim tifusom veoma česta i mnogostruka pojava, a u bolesnika s mediteranskom pjegavom groznicom u nekim područjima česta, a u nekim rijetka pojava, pretežito pojedinačna a rijetko višestruka pojava, zabilježena tek prije nekoliko godina [6, 17, 18, 19]. Kao nova pojava u kliničkoj slici pjegave groznice uzrokovane *R. sibirica mongolotimonae* opisuje se limfangitisa s regio-

nalnim limfadenitisom, a u drugih rikecijskih pjegavih groznica ovaj klinički znak samo je rijetka pojava u obliku regionalnog limfadenitisa bez limfangitisa [20].

Iako je većina rikecioza, osobito rikecijskih pjegavih groznica, samoizlječiva bolest, veoma je opasno rikecioze, a tako i rikecijske pjegave groznice, smatrati isključivo samoizlječivim bolestima, kao što je bilo donedavno. Pjegava groznica Stjenjaka još uvijek je među rikecijskim pjegavim groznicama rikecioza s najtežom kliničkom slikom i najvećim mortalitetom, oko 23 % u neliječenih osoba [17, 18]. Mediteranska pjegava groznica, danas geografski najrasprostranjenija rikecioza, također može ugroziti ljudski život, što se temelji na pojavi teških kliničkih oblika bolesti (akutno zatajenje bubrega, različite neurološke manifestacije, periferna gangrena) i s mortalitetom od 1,4 do 5,6 % [17, 18]. Teški klinički oblici mediteranske pjegave groznice i jedan smrtni ishod zabilježeni su i u naših bolesnika [21, 22]. Danas se često u tropskim područjima u Aziji rikecioze kao *tsutsugamushi* tifus, murini tifus i pjegave groznice dijagnosticiraju u bolesnika s vrućicom nepoznatog podrijetla, osobito u bolesnika u kojih u kliničkoj slici rikecioze nisu nađeni »*tache noire*« i osip kože [23].

## Rasprava

Danas je poznato dvadesetak patogenih rikecija, a od kojih je njih 13 prepoznato tek proteklih dvadesetak godina [8]. Većina ovih patogenih rikecija (*R. felis*, *R. massilae*, *R. sibirica mongolotimonae*, *R. parkeri*, *R. helvetica*) smatrane su apatogenim, tj bile su izolirane samo iz krpelja, a njihov patogeni potencijal potvrđen je nakon zabilježenih kliničkih simptoma i znakova bolesti i identifikacije mikroorganizama iz humanih izolata (krv, osip, *tache noire*) [2, 24, 25, 26]. Rikeciolozi diljem svijeta, a zbog spomenutih »novih« i »novih patogenih« rikecija, osim izolacijom i identifikacijom tih mikroorganizama iz uzoraka tkiva i krvi njihovih vektora, rezervoara i ljudi, proučavaju i razmatraju čimbenike koji mogu objasniti sadašnje spoznaje i/ili nastale promjene u etiologiji, epidemiologiji i kliničkoj slici rikecioza. Dok je poznato da u prepoznavanju, »novih« patogenih rikecija veliki udio pripada suvremenoj poboljšanoj dijagnostici, još uvijek nije razjašnjen i procjenjen udio koji se odnosi na klimatske utjecaje u epidemiologiji i kliničkom spektru rikecioza, a ostaje i nejasan udio čimbenika koji pripadaju rikecijskim domaćinima, vektorima ili samim rikecijama [27–34]. Također, nejasna je uloga abiotskih čimbenika, osobito geografske rasprostranjenosti i sezonskog javljanja. Tako je danas izmjenjeno mišljenje da su pojedine rikecioze rasprostranjene samo na nekom kontinentu ili da su za pojedine rikecije specifični pojedini vektori, a sve više je podataka da su različite vrste krpelja i buha vektori jedne ili više rikecija [15, 24, 25, 26]. Sve do prije nekoliko godina (razdoblje od

2002. do 2004. godine), kad je u Istočnoj Arizoni (SAD) u tijeku manje epidemije rikecijske vrućice Stjenovitog gorja (Rocky Mountain Spotted Fever) iz *R. sanguinea* izolirana *R. rickettsii*, smatralo se da su *D. variabilis* i *D. andersoni* jedini vektori ove rikecije [8]. Nejasno je koji čimbenici mjenjaju afinitet pojedinih krpelja prema domaćinima na kojima se hrane, osobito koliko je takva promjena posljedica klimatskih utjecaja (padaline, poplave, suše, globalno zatopljenje). Novija istraživanja potvrdila su značenje klimatskih utjecaja, osobito na brojčanost i raširenost *R. sanguinea*, vektora *R. conorii*, uzročnika mediteranske pjegave groznice. Ovom smeđem psjećem krpelju odgovara visoka temperatura, niske padaline i suša, što pogoduje pojavnosti bolesti tijekom cijele godine, dok česte padaline praćene niskom temperaturom i vlagom znatno smanjuju njegovu populaciju, a tako i javljanje bolesti [15].

Značajan doprinos u proučavanju klimatskog utjecaja na kvalitetu zdravlja ljudi pružaju stručnjaci u Međuvladinom odboru o klimatskim promjenama u Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, naročito proučavanjem klimatskog utjecaja na infekcijske bolesti koje prenose vektori [15]. Pojavljivanje rikecioza, osobito rikecijskih pjegavih vrućica, u različitim područjima svijeta, a izvan prijašnjih endemskih područja, sve češća pojava rikecioza u izvansezonsko doba, širok spektar kliničkih simptoma i znakova bolesti, kao i pojava »novih« patogenih rikecija, upućuju na daljnje proučavanje klimatskih i drugih utjecaja na prirodu rikecija i rikecioza.

## Literatura

- [1] Raoult D, Fournier FE, Eremeeva M, Graves S, Kelly PJ, Oteo JA, Sekeyova Z, Tamura A, Tarasevich I, Zhang AL. Naming of *rickettsiae* and rickettsial diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005;1063:1–12.
- [2] Parola P, Paddock C, Raoult D. Tick-borne *rickettsioses* around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):719–56.
- [3] Jensenius M, Fournier PE, Kelly, Myrvang B, Raoult D. African tick bite fever. *Lancet Infect Dis* 2003, 3: 557–64.
- [4] Fournier PE, Zhu Y, Yu X, Raoult D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia sibirica* and an emended description of *Rickettsia sibirica*. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1078:597–606.
- [5] Znazen A, Rolain JM, Hammami A, Jemaa MB, Raoult D. *Rickettsia felis* infection, Tunisia. *Emerg Infect Dis* 2006;12(1):138–140.
- [6] Kelly PJ. *Rickettsia africae* in the West Indies. *Emerg Infect Dis* 2006;12(2):224–26.
- [7] Parola P, Scott Miller R, McDaniel P, Teiford SR, Rolain JM, Wongsrichanalai C, Raoult D. Emerging *rickettsioses* of the Thai-Myanmar border. *Emerg Infect Dis* 2003;9:592–95.
- [8] Parola P, Raoult D. Tick and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (6): 897–928.
- [9] Ozturk MK, Gunes T, Kose M, Coker C, Radulovic S. Rickettsialpox in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1498–99.
- [10] Niang M, Brouyui P, Raoult D. Epidemic typhus imported from Algeria. *Emerg Infect Dis* 1999;5(5):716–18.
- [11] Jensenius M. Rickettsial infections in travellers: is there a problem?; L-5. 4th International conference on rickettsiae and rickettsial diseases-Logrono (La Rioja), Spain, 2005.
- [12] Dželalija B, Medić A, Lozančić T. Mediterranean spotted fever in north Dalmatia: is there a problem? *Acta Med Croatica* 2007; 4:429–32.
- [13] Azuma M, Nishioka Y, Ogawa M, Takasaki T, Sone S, Uchiyama T. Murine typhus from Vietnam, imported into Japan. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1466–68.
- [14] Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, Paddock CD, Blau DM, Eremeeva ME, Dasch G, Levin ML, Singleton J, Zaki S, Cheek DJ, Swerdlow DL, McQuiston JH. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005; 353: 587–94.
- [15] de Sousa R, Luz T, Parreira P, Santos-Silva M, Bacellar F. Boutonneuse fever and climate variability. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078:162–69.
- [16] Rolain JM, Mathai E, Lapidí H, Somashekar HR, Mathew LG, Prakash JAJ, Raoult D. »*Candidatus rickettsia kelly*«, India. *Emerg Infect Dis* 2006, 12(3):483–89.
- [17] Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin ; eds, Mandel, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases; 2005: 6<sup>th</sup> ed: 2287–93.
- [18] Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, San Marco JL, Gallais H, Casanova P. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. *J Infect* 1986; 12:111–16.
- [19] Hemmersbach-Miller M, Parola P, Raoult Dbrouqui P. A homeless man with maculopapular rash who died in Marseille, France. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1493–94.
- [20] Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. Lymphangitis-associated *rickettsiosis*, a new *rickettsiosis* caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005, 40: 1435–44.
- [21] Dželalija B, Petrovec M, Gašparov S, Avšič-Županc T. The first fatal case of mediterranean spotted fever in Croatia. *Acta Med Croatica* 2000;53:195–97.
- [22] Dželalija B, Petrovec M, Avšič-Županc T. Meningoencefalitis u bolesnika s mediteranskom pjegavom groznicom. *Infektol Glasn* 2003;22(3):93–95.
- [23] Phongmany S, Rolain JM, Phatsouvanh R, Blacksell S, Soukhasseum V, Rasachack B, Phiasakha K, Soukhasseum S, Frichithavong K, Chu V, Kaoulouanghot V, Martinez-Aussel B, Chang K, Darasavath C, Rattanavong O, Sisouphone S, Mayxay M, Vidamaly S, Parola P, Thammaavong C, Heuangvongay M, Syhavong B, Raoult D, White JN, Newton PN. Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (2): 256–62.
- [24] Pérez-Arellano JL, Fenollar F, Angel-Moreno A, Bolafios M, Hernandez M, Santana E, Hemmarsbach-Miller M, Martin AM, Raoult D. Human *Rickettsia felis* Infection, Canary Islands, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 1961–64.
- [25] Vitale G, Mansueto S, Rolain JM, Raoult D. *Rickettsia massiliae* human isolation. *Emerg Infect Dis* 2005;12:174–75.

- [26] Whitman TJ, Richards AL, Paddock CD, Tamminga CL, Sniezek PJ, Jiang J, Byers DK, Sanders JW. *Rickettsia parkeri* infection after tick bite, Virginia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(2):3242–6.
- [27] Ndip LM, Fokam EB, Bouyer DH, Ndip RN, Titanji VPK, Walker DH, McBride JW. Detection of *rickettsiae* in patients and ticks along the costal region of Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71:363–66.
- [28] Parola P, Jourdan J, Raoult D. Tick-borne infection caused by *Rickettsia africae* in the West Indies. *N Engl J Med* 1998; 338(19): 1391.
- [29] Choi YJ, Jang WJ, Kim JH, Ryu JS, Lee SH, Park KH, Paik HS, Koh YS, Choi MS, Kim IS. Spotted fever group and Typhus roup *rickettsioses* in Humans, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(2):237–44.
- [30] Wilkswo ME, Hu R, Metzger ME, Ereemeeva ME. Detection of *Rickettsia rickettsii* and *Bartonella henselae* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from California. *J Med Entomol* 2007;44(1):158–62.
- [31] Paddock CD, Koss T, Ereemeeva ME, Dasch G, Zaki SR, Sumner W. Isolation of *Rickettsia akari* from eschars of patients with rickettsialpox. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75(4):732–38.
- [32] Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. Histologic features and immunodetection of African tick-bite fever eschar. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (9): 1332–37.
- [33] Fournier PE, Raoult D. Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of *rickettsioses*. *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3428–34.
- [34] Svraka S, Rolain JM, Bechah Y, Gatabazi J, Raoult D. *Rickettsia prowazekii* and real-time polymerase chain reaction. *Emerg Infect Dis* 2006;12(3):428–32.