

# Ekologija, domaćini i vektori bakterije *Francisella tularensis*

## Ecology, host and vectors of *Francisella tularensis*

Vildana Semić, Martin Brezovec, Iva Lazarić, Marina Šantić\*

Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 15. 3. 2009.

Prihvaćeno: 20. 4. 2009.

**SAŽETAK.** *Francisella tularensis* aerobna je, nesporogena, gram-negativna fakultativna unutarstanična bakterija koja u ljudi i životinja uzrokuje smrtonosnu bolest tularemiju. Franci-zele mogu preživjeti mjesecima na niskoj temperaturi, u vodi, blatu ili leševima životinja. Ako se pohrane na  $-70^{\circ}\text{C}$  ili se liofiliziraju, virulenciju mogu zadržati godinama. Također mogu preživjeti zagrijavanje na temperaturama od  $42 - 65^{\circ}\text{C}$ , te u hrani i vodi za piće. *F. tularensis* je unutarstanični parazit i sposobna je inficirati veliki broj staničnih tipova od kojih su glavni makro-fagi za razmnožavanje *in vivo*. Postoje četiri podvrste *F. tularensis*: *tularensis* (tip A), *holartica* (tip B), *mediasiatica* i *novicida*. *F. tularensis* tip A nalazi se samo u Sjevernoj Americi i uzročnik je visoko virulentan. *F. tularensis* tip B je manje virulentan za zečeve, ali i za ljude, a postoji u Sjevernoj Americi i Europi. *F. tularensis* subsp. *holartica* je manje virulentna, osobito za ljude jer je diseminacija sporija i uzrokuje lakši oblik bolesti. *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* ima jedinstvene biokemijske osobine i izolirana je samo u Kazahstanu i Turkmenistanu u središnjoj Aziji, te pokazuje virulenciju za organizme slične kao *F. tularensis* tip B. Primarni rezervoar tularemije su zečevi i glodavci, a vektori bolesti muhe i komarci. Uzročnik može ući u organizam na više načina i mjesta, pa tako klinička slika bolesti može biti različita.

**Ključne riječi:** intracelularni parazit, tularemija, zoonoza

**ABSTRACT.** *Francisella tularensis* is a gram-negative facultative intracellular bacterium that can cause a fatal disease, tularaemia, in human and animals. *Francisella tularensis* survives for months on very low temperatures, in water, mud or dead animals. If stored on  $-70^{\circ}\text{C}$  or lyophilized, virulence can be kept for years. It can also survive heating up to  $42-65^{\circ}\text{C}$  after food or water processing. *Francisella tularensis* is an intercellular parasite able to infect a great number of cell types while the macrophages are considered as the key cells for manifestation of the disease in humans. There are four subtypes of *Francisella tularensis*: *tularensis* (type A), *holartica* (type B), *mediastatica* and *novicida*. *F. tularensis* type A is found only in North America and is highly virulent. *F. tularensis* type B is less virulent for humans, and exists in North America and Europe. *F. tularensis* subsp. *holartica* is less virulent, especially for humans, because its dissemination is slow and it causes a mild state of illness. *F. tularensis* subsp. *mediastatica* has unique biochemical characteristics and is isolated only in Kazakhstan and Turkmenistan in central Asia, and shows virulence for organism similar to *F. tularensis* type B. The primary reservoir of tularaemia are mammals like rabbits and other rodents while the vector of disease are flies and mosquitoes. The bacteria can enter the organism by different routes of infection and the clinical symptoms of the disease depend on these entry.

**Key words:** intracellular pathogen, tularaemia, zoonosis

Adresa za dopisivanje:

\*Doc. dr. sc. Marina Šantić, dipl. ing.,  
Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju,  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci,  
Braće Branchetta 22, 51000 Rijeka  
e-mail: marina@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## GRAĐA I SISTEMATIZACIJA BAKTERIJE *FRANCISELLA TULARENSIS*

*Francisella tularensis* (*F. tularensis*) je mala gram-negativna, asporogena, pleomorfnna, nepokretna bakterija koja ne posjeduje pile. Ima tanku kapsulu građenu prvenstveno od lipida. U bolesničkom materijalu, organima uginulih životinja i svježim kulturama ima kokoidni oblik, dok se u starijim kulturama javljaju i duži štapići. Nakon 2 do 4 dana kultivacije pri temperaturi od 37°C kolonije *F. tularensis* na čokoladnom agaru promjera su 2 mm, glatke, bijele i vlažne<sup>1</sup>. Optimalni pH sredine za rast je između 6.8 i 7.3. Na podlogama s dodatkom krvi oko kolonija vidljiva je uska zona alfa-hemolize. Ova bakterija raste na podlogama koje su obogaćene animalnim bjelančevinama i cisteinom<sup>2</sup>.

*F. tularensis* je veoma infektivna bakterija. Da bi izazvala bolest, tularemiju, potrebno je svega 10 bakterija. Edward Francis tijekom cijelog svog radnog vijeka bavio se tularemijom, pa je bakterija po njemu i dobila ime. Već 1920. godine Francis je pokazao da *F. tularensis* ima sposobnost ulaska u stanicu. Kasnije, 1960. god., dokazano je da bakterija, osim što preživljava, ima i sposobnost razmnožavanja u mononuklearnim fagocitima. Sposobna je inficirati veliki broj staničnih tipova i moguće je da su ostale stanice, uključujući i makrofage, bitni rezervoari za razmnožavanje *in vivo*<sup>3-5</sup>. Bez obzira radilo se o ljudskim ili mišjim makrofagima, bakterija brzo izlazi iz fagosoma, najkasnije sat vremena nakon infekcije. Ubrzo nakon toga velik broj bakterija slobodan je i razmnožava se u citoplazmi<sup>6</sup>.

Postoje četiri podvrste *F. tularensis*: *tularensis* (tip A), *holartica* (tip B), *mediasiatica* i *novicida*<sup>7,8</sup>. Najvirulentnija od svih podvrsta je *F. tularensis* i prisutna je samo u Sjevernoj Americi. *F. tularensis* subsp. *novicida* avirulentna je u ljudi i ne zahtijeva rad u laboratorijima visoke zaštitne razine, zbog čega je vrlo povoljna bakterija za proučavanje eksperimentalne tularemije. U miševa uzrokuje tularemiju s istim simptomima bolesti kao i subsp. *tularensis*.

## TULAREMIJA

Prvi potvrđeni slučaj tularemije kod čovjeka otkriven je 1914. god. u SAD-u. Francis je 1919. god.

objavio "Deer-fly", bolest čovjeka nepoznate etiologije. Isti autor napisao je članak 1921. god. u kojem navodi da se bolest prenosi sa zeca na čovjeka ugrizom krpelja. U današnje vrijeme potvrđeni su slučajevi tularemije diljem svijeta<sup>9,10</sup>. Bez obzira na sva saznanja, nije postojao jedinstven opis životnog ciklusa *F. tularensis*. Da bi se razumio životni ciklus potrebno je poznavati okolinu i vektore prijenosa jednako kao i već postojeće slučajeve tularemije kod životinja i ljudi. Primarni rezervoar tularemije su zečevi i glodavci, a vektori bolesti muhe i

*Francisella tularensis* je gram-negativna fakultativna unutarstanična bakterija koja u ljudi i životinja uzrokuje smrtonosnu bolest tularemiju. *F. tularensis* je veoma infektivna bakterija. Da bi izazvala tularemiju potrebno je svega 10 bakterija. *F. tularensis* subsp. *tularensis* je biološki agens kategorije A te se smatra potencijalnim biološkim oružjem.

komarci. Nakon prvog opisa bolesti, 1910. god. i 1920. god., detaljna epidemiološka istraživanja napravljena su u Sovjetskom Savezu, nekim zemljama istočne Europe i nekim zemljama SAD-a. Olsufier i sur. su 1959. god. pronašli razlike u virulenciji između dva biovara. Predloženo je da prijenos *F. tularensis* subsp. *tularensis* bude povezan sa zečevima, glodavcima i ovcama, dok su *F. tularensis* subsp. *holartica* bile izolirane s vrsta koje su povezane s potocima i rijekama, kao što su vodene voluharice<sup>9-11</sup>.

Budući da uzročnik može ući u organizam na više načina i mjesta, tako i bolest u kliničkoj slici može biti jako različita. Oblike bolesti možemo podijeliti na unutarnje i vanjske. Vanjski oblici su: ulceroglandularni (kontakt sa životinjom, ugriz), glandularni, okuloglandularni (umivanje zagađenom vodom, zagađeni prsti), anginozni (tonzile). Unutarnji oblici bolesti su: plućni (udisanje zraka kontaminiranog uzročnikom), abdominalni (konzumacija zaraženog mesa ili pijenje vode), tifoidni (septički, gripozni; ovaj oblik može nastati kod bilo kojeg načina infekcije, odnosno bez obzira na mjesto ulaska uzročnika). Inkubacija bolesti traje 3 – 10 dana. Početak bolesti je obično nagao s groznicom ili treskavicom, povišenjem temperature i ostalim općim simptomima infekcije (glavobolja, osjećaj slabosti,

povraćanje, mučnina itd.). Istodobno se javljaju lokalni simptomi (osim kod tifoidnog oblika kod kojeg oni nedostaju), temperatura obično varira tijekom dana te, ako se ne liječi, traje više od 10 dana. *Ulceroglandularni oblik* najčešći je oblik do kojeg dolazi prilikom kontakta sa zaraženom životinjom. Ulazna vrata infekcije su gotovo redovito na ruci, gdje se javlja primarni afekt u obliku bezbolne papule (čvorića) koja uskoro nekrotizira. Stvori se ulkus, te dođe do regionalnog povećanja limfnih čvorova, obično u području lakta ili pazuha. Limfni čvorovi mogu biti povećani i do nekoliko centimetara, nisu bolni, a često razmekšaju i perforiraju na koži sa stvaranjem fistule. *Glandularni oblik* čini upalu limfnih čvorova bez vidljivog primarnog afekta. *Okuloglandularni oblik* čini jednostrani konjunktivitis, natečena vjeđa, crvena otečena spojnica, otok limfnih čvorova ispred uške i susjednih vratnih limfnih čvorova. *Tonziloglandularni (anginozni) oblik* je primarni afekt u obliku jednostrane ili obostrane ulceromembranozne angine ili nekrotične angine. Izrazito je povećanje vratnih limfnih čvorova. Postoji karakterističan nesrazmjer između relativno malih promjena na tonzilama i jako povećanih vratnih limfnih čvorova. Kod *plućnog oblika* izražena je slika atipične pneumonije s afekcijom traheobronhalnih limfnih čvorova. Na plućima često dolazi do komplikacija: apscesa, gangrene, kaverna i pleuritisa. Fizikalni nalaz na plućima je obično malen, a i ostali simptomi koje vezujemo uz respiratorni sustav su slabo izraženi (kašalj, tahipneja, dispneja itd.), tako da se promjene na plućima očituju samo rendgenski u obliku mrljastih zasjenjenja s jakim proširenjem hilarne sjenke (uslijed povećanja limfnih čvorova). *Abdominalni (intestinalni) oblici* su ulceracije na tankom i debelom crijevu te otekline mezenterijalnih limfnih čvorova. Klinički se javljaju bolovi u trbuhu, rjeđe proljev i povraćanje. Čvorovi se ponekad mogu napipati kroz trbušnu stijenu, te mogu uzrokovati peritonitis uslijed razmekšanja. U *tifoidnom obliku* (septički, gripozni) postoje samo opći znakovi infekcije bez primarnog afekta i limfadenitisa. Po svojoj kliničkoj slici nalikuju na sepsu ili trbušni tifus. Najprominentniji simptom je vrućica koja traje do tri tjedna, a praćena je teškim općim simptomima, simptomima intoksikacije i poremećajima svijesti. Osim ovih navedenih oblika, tularemija može

teći i sasvim lagano, klinički se očitujući kao kratkotrajno febrilno stanje. Kod svih oblika tularemije, a najčešće kod tifoidnog, može se pojaviti i osip različitog oblika. Osip predstavlja izraz prodora bakterija u krv (bakterijemije). U sklopu bakterijemije dolazi i do afekcije udaljenih organa; najkarakterističnije su promjene na plućima koje se očituju upalom pluća uz tek lagani otok hilusnih limfnih čvorova (razlika prema primarnoj plućnoj tularemiji)<sup>12,13</sup>.

#### F. TULARENSIS – POTENCIJALNO BIOLOŠKO ORUŽJE

*F. tularensis* već se mnogo godina smatra potencijalnim biološkim oružjem. Pedesetih i šezdesetih godina prošlog stoljeća *F. tularensis* bila je jedan od najvećih prioriteta u vojnim programima SAD-a i SSSR-a, a američka vojska istraživala ju je kao potencijalno biološko oružje čak do kraja šezdesetih godina. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) napravila je 1969. god. model predviđanja biološkog napada tom bakterijom. Izračunato je da bi bacanje 50 kg *F. tularensis* u aerosolnom stanju u gradskom području s populacijom od 5 milijuna ljudi rezultiralo onesposobljenjem 250.000 ljudi i smrću otprilike 19.000 ljudi. Oboljenja bi se očekivala još nekoliko tjedana i bolest bi se nakon toga vraćala još nekoliko tjedana ili čak mjesecima.

Nakon prekida hladnog rata zanimanje za istraživanje se naglo smanjilo i u sljedećih nekoliko desetljeća bilo je veoma malo istraživanja. Izbijanje tularemije prošlog desetljeća na Kosovu, u Španjolskoj i Skandinaviji, kao i teroristički napad 2001. godine u SAD-u, obnavljaju zanimanje javnosti za istraživanje te bakterije<sup>14</sup>.

#### DOMAĆINI F. TULARENSIS

Prema prijašnjim istraživanjima prijemljive vrste na *F. tularensis* uključuju 190 vrsta sisavca, 88 vrsta beskralježnjaka, 23 vrste ptica i tri vrste vodozemaca<sup>15</sup>. Tome se također mogu dodati povremeni pronalasci *F. tularensis* u različitim vrstama riba i gmazova<sup>16</sup>.

#### DOMAĆINI POVEZANI S F. TULARENSIS TIP B U EUROAZIJI

Mnogi mali sisavci inficirani su bakterijom *F. tularensis* u europskim i azijskim zemljama, a ponajviše zečevi i glodavci. U središnjoj Europi kao izvor

bolesti u ljudi smatra se smeđi zec (lat. *Lepus europaeus*). Do infekcije dolazi direktno, najčešće preko kože životinje<sup>17</sup>.

Planinski zec (lat. *Lepus timidus*) zastupljen je u hladnijim predjelima: kontinentalnoj alpskoj Europi, Švedskoj, Finskoj, Norveškoj i Rusiji. Tularemija vezana uz lov najviše se vezuje uz planinskog zeca. Manju važnost imaju glodavci kao što su vodeni glodavac (lat. *Arvicola terrestris*) i uobičajeni glodavac (lat. *Microtus arvalis*). Najbrojniji slučajevi infekcije preko vodenih glodavaca zabilježeni su u Rusiji, gdje se vjeruje da je infekcija čovjeka rezultat direktnog kontakta s glodavcima ili prijenosom *F. tularensis* preko krvi, osobito preko krpelja koji su prije toga bili u kontaktu s bolesnim glodavcima<sup>16-18</sup>.

Za vrijeme ratova, kada su sanitarne i higijenske mjere minimalne, povećanje broja glodavaca dovodi do sve veće kontaminacije okoliša, osobito hrane kao bitnog izvora tularemije<sup>14</sup>.

#### VEKTORI *F. TULARENSIS* TIP B U EUROAZIJI

Najvažniji prijenosnici *F. tularensis* tip B u Europi i Aziji su krpelji *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalicus rossicus* i *Haemaphysalis concinna*<sup>18,19</sup>. U središnjoj Europi najčešći prijenosnik infekcije je *Dermacentor reticulatus* s učestalošću od 0,5 – 2,6%. U Slovačkoj i Češkoj najčešći je *Ixodes ricinus* s učestalošću od 0,1 – 0,2%. *Dermacentor reticulatus* pronađen je u Europi, od Atlantskog oceana do Kazahstana, te od Rusije do južnog Sibira<sup>20-22</sup>. U prijenosu na čovjeka u ovim je krajevima presudno to što *Ixodes ricinus* voli ljudsku krv. Kao rezultat uboda, ljudski slučajevi čine 1% ukupnih infekcija u odnosu na direktan dodir s glodavcima za vrijeme lova<sup>20</sup>.

U Švedskoj i Finskoj tularemija se povezuje isključivo uz ubod komaraca. Najznačajnije su vrste komaraca (ima ih deset) koji pripadaju rodovima: *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, a koji su pronađeni kao prirodno inficirani<sup>19,21</sup>.

#### DOMAĆINI *F. TULARENSIS* U SJEVERNOJ AMERICI

Ekologija bakterije *F. tularensis* u Sjevernoj Americi manje je poznata za razliku od one u Euroaziji<sup>23</sup>. Tularemija je potvrđena kod različitih divljih i domaćih sisavaca te ptica iz Sjeverne Amerike.

Zečevi roda *Sylvilagus* i *Lepus* smatraju se, međutim, najvažnijim domaćinima tularemije. Zbog toga je tularemija poznata kao "zečja groznica" u mnogim regijama SAD-a i lovcima iz tih regija savjetuje se da se suzdrže od lovljenja zečeva. U skladu s tim, ubod krpelja na zečju kožu smatra se jednim od najčešćih načina ljudskih infekcija, osobito u južnim dijelovima SAD-a. U Sjevernoj Americi *F. tularensis* subsp. *holartica* povezuje se i s glodavcima (*Microtus* spp.), te vodenim sisavcima kao što su američki dabar (lat. *Castor canadensis*) i muskrat (lat. *Ondatra zibethicus*)<sup>24,25</sup>.

Prijemljive vrste na *F. tularensis* uključuju 190 vrsta sisavca, 88 vrsta beskralježnjaka, 23 vrste ptica i tri vrste vodozemaca. Primarni rezervoar tularemije su sisavci kao što su zečevi i glodavci, a vektori prijenosa bolesti muhe i komarci. Istraživanja su pokazala da *F. tularensis* dobro preživljava u vodi, hrani i na različitim temperaturama.

#### VEKTORI *F. TULARENSIS* U SJEVERNOJ AMERICI

Prihvaćeno je da su krpelji najvažniji vektori prijenosa *F. tularensis* na ljude u Sjevernoj Americi. Najveći broj izvješća o tularemiji odnosi se na južne dijelove SAD-a, gdje je u periodu od 1981. – 1987. god. 63% od 1.026 bolesnika pozitivno na *F. tularensis*, a od toga se 23% slučajeva prenijelo zečevima. Na Aljaski se kao vektori bolesti navode i crvi<sup>22,24,25</sup>.

#### OSTALI DOMAĆINI I VEKTORI *F. TULARENSIS*

U Japanu je infekcija *F. tularensis* subsp. *holartica* povezana s lovom na japanskog zeca (lat. *Lepus brachyurus*), što je u povijesti uzrokovalo više od 90% ljudskih infekcija. Vrste krpelja zastupljene u Japanu su: *Ixodes japonensis* i *Haemophysalis flava*<sup>26</sup>.

*Acanthamoeba castellanii* je slobodnoživuća ameba koja u prirodi može biti nosilac mnogih bakterija (lat. *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium leprae*, *Pseudomonas aeruginosa*)<sup>27</sup>. Nedavna istraživanja pokazuju da i *F. tularensis* može preživjeti u *A. castellanii*, u njoj se razmnožiti i na taj način biti izvor infekcije za životinje i čovjeka<sup>28</sup>.

## PREŽIVLJAVANJE *F. TULARENSIS* U VODI, HRANI I PRI RAZLIČITIM TEMPERATURAMA

Istraživanja su pokazala da *F. tularensis* dobro preživljava u vodi, hrani i na različitim temperaturama. Naša istraživanja pokazala su da se *F. tularensis* subsp. *novicida* eksponencijalno razmnožava u kravljem, kozjem, sojinom i čokoladnom mlijeku (neobjavljeni podaci). Rezultati su u skladu s prethodnim istraživanjima koja su pokazala da se *F. tularensis* subsp. *novicida* najbolje razmnožava na hranjivim podlogama koje u svojem sastavu sadrže aminokiselinu cistein<sup>2</sup>. Da *F. tularensis* subsp. *tularensis* predstavlja veliku opasnost kao potencijalni agens u širenju epidemije mlijekom pokazalo se na primjeru Moskve 1996. god., kada je veliki broj ljudi obolio od tularemije koja se prenijela zaraženim mlijekom<sup>29</sup>. Osim toga, rađena je studija preživljavanja *F. tularensis* subsp. *novida* u različitim uzorcima vode<sup>30</sup>. Godine 2004. velik je broj ljudi obolio od tularemije u Španjolskoj gdje je *F. tularensis* izolirana iz morskih riba<sup>31</sup>. Istražene su epidemije tularemije u Turskoj i Finskoj gdje je put prijenosa bila kontaminirana voda<sup>32,33</sup>. Rezultati naših nedavnih istraživanja pokazuju da se *F. tularensis* subsp. *novicida* ne razmnožava u pitkoj i morskoj vodi, ali preživljava tijekom desetodnevnog perioda ispitivanja. Najveći broj bakterija zabilježen je u filtriranoj izvorskoj vodi 10 dana nakon inokulacije bakterija (neobjavljeni rezultati). S obzirom na to da je *F. tularensis* otporna na vanjske čimbenike i da preživljava u okolišu od nekoliko mjeseci do godina, ispitan je utjecaj različitih temperatura, 42°C, 55°C, 60°C i 65°C na njezino preživljavanje. Ispitivano je i vrijeme preživljavanja s obzirom na izloženost pojedinoj temperaturi i to u razmacima od 5, 15, 30, 40 i 60 minuta. Većina patogenih bakterija uništava se nakon izlaganja temperaturi višoj od 60°C. Iako je *F. tularensis* mezofilna bakterija i najbolje raste i razmnožava se na 37°C, naša istraživanja pokazuju da veliki broj bakterija preživi temperaturu od 65°C tijekom 60 minuta inkubacije<sup>34</sup>.

## *F. TULARENSIS* U RIBAMA, ŠKOLJKAMA I PTICAMA

Zaraza ribe bakterijom *F. tularensis* ostavila je velike ekonomske posljedice na ribarstvo. Zaražene riblje vrste bile su: tilapija (lat. *Oreochromis* spp.), *Morone* spp., *Paraprisipoma trilineatum* i *Gadus morhua*. Tilapija je bila prva inficirana riba, te je dokazano da bakterije izolirane iz granuloma imaju 16s rRNA gene koji su usko povezani s *F. tularensis* subsp. *philomiragia* (sličnost 98,6%), *F. tularensis* subsp. *novicida* (97,4%) i *F. tularensis* subsp. *tularensis* (96,1%). *Paraprisipoma trilineatum*, riba kultivirana u Japanu, inficirana je 2005. god. bakterijom *F. tularensis*<sup>35</sup>. Bakterija je izolirana u komercijalnom mediju i pokazalo se da uzrokuje granulomatoznu bolest kod prethodno zdravih riba. Brojna istraživanja pokazala su da se migracijom ptica zaraženih *F. tularensis* bolest lako širi iz jednog endemskog područja u drugo<sup>22,30</sup>.

### ZAKLJUČAK

Primarni rezervoar tularemije su sisavci kao što su zečevi i glodavci, a vektori prijenosa bolesti muhe i komarci. *F. tularensis* može inficirati velik broj vrsta i to vrste koje su iz raznih taksonomskih redova<sup>10</sup>. Da bi se spriječila mogućnost infekcije vrlo je bitna prevencija same bolesti. U endemskim područjima važna mjera u suzbijanju tularemije je razvijanje svijesti o proširenosti ove bolesti, izbjegavanje kontakta s uginulim i bolesnim životinjama, te zaštita od ugriza artropoda i insekata. Pri manipuliranju sa zečevima i glodavcima potrebno je nositi zaštitnu odjeću, gumene rukavice i maske, a krpelje treba odmah ukloniti s kože. Meso divljih ptica i divljači treba prije konzumiranja dobro skuhati, a potencijalno kontaminiranu vodu treba prije upotrebe dezinficirati.

### ZAHVALA

Rad je potpomognut sredstvima znanstveno-istraživačkog projekta broj 062-0621273-0950 koje je financiralo Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

## LITERATURA

- Kalenić S, Mlinarić-Missoni E. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd. Zagreb: Merkur A.B.D., 2005; 02-1310/3-2001.
- Karakašević B. Mikrobiologija i parazitologija. 4. izd. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga, 1980.
- Lauriano CM, Barker JR, Yoon SS, Nano FE, Arulanandam BP, Hassett DJ et al. MglA regulates transcription of virulence factors necessary for *Francisella tularensis* intraamoebae and intramacrophage survival. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:4246-9.
- Santić M, Molmert M, Klose KE, Abu Kwaik Y. *Francisella tularensis* travels a novel, twisted road within macrophages. Trends Microbiol 2006;14:37-44.
- Burke DS. Immunization against tularemia: analysis of the effectiveness of live *Francisella tularensis* vaccine in prevention of laboratory-acquired tularemia. J Infect Dis 1977;135:55-60.
- Daniel LC, Marcus AH. Uptake and intracellular fate of *Francisella tularensis* in human makrofages. Division of Infectious Diseases 2007;37-121.
- Larsson P, Oyston F, Chain P, Chu MC, Duffield M, Fuxelius HH et al. The complete genome sequence of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia. Nat Genet 2005;37:153-9.
- Petrosino JF, Xiang Q, Karpathy SE, Jiang H, Yerrapragada S, Liu Y et al. Chromosome rearrange and diversification of *Francisella tularensis* revealed by the Type B (OSU18) genome sequence. J Bacteriol 2005;188:6977-85.
- McCoy GW, Chapin CW. Bacterium tularense the cause of a plague like disease of rodents. Publ Health Bull 1912;53:17-23.
- Francis E. Tularemia I. The occurrence of tularemia in nature as disease of man. Publ Health Rep 1921;36:1731-53.
- Francis E, Mayne B, Lake GC. Tularemia Francis: a new disease of man. Hyg Lab Bull 1992,1991;130:1-87.
- Mihaljević F, Fališevac J, Bežjak B, Mravunac B. Specijalna klinička infektologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
- Sviben M, Horvat-Krejči D, Mlinarić Missoni E. Infekcije uzrokovane slobodnoživućim amebama – etiologija, kliničke osobitosti, dijagnostika, terapija i prevencija. Medicina 2007;43:27-33.
- Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, Jorgensen TR, Cotter B, Lieftucht A et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. Emerg Infect Dis 2002;8:69-73.
- Morner T, Addison E. Tularemia. In: infectious diseases of wild animals. E.S. Williams & I.K. Barker 2001;303-12.
- Olsufjev NG. Tularemia. In: human diseases with natural foci. Foreign Languages Publishing House 1963;219-81.
- Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). In: Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases 2005;2674-85.
- Petrov VG. On the transovarium transmission of the tularemia pathogen in ticks. Med Parazitol Mosk 1962; 31:62-6.
- Morner T. Tularemia in hares in Sweden. Swedish University of Agricultural science, Uppsala 1994.
- Mornar T. The ecology of tularemia. Rev Sci Tech 1992; 11:1123-30.
- Pollitzer R. History and incidence of tularemia in the Soviet Union. The institute of Contemporary Russian Studies 1967.
- Zhang F, Liu W, Chu MC, He J, Duan Q, Wu XM et al. *Francisella tularensis* in Rodents. Emerg Infect Dis 2005;12:994-6.
- Kugeler KJ, Mead PS, Janusz AM, Staples JE, Kubota KA, Chalcraft LG et al. Epidemiological and molecular analysis of human tularemia. Emerg Inf Dis 2006; 12:1113-8.
- Hopla CE. The ecology of tularemia. Adv Vet Sci Comp Med 1974;18:25-53.
- Jellison WL. Tularemia in North America. University of Montana Foundation 1974;37901.
- Ohara YT, Sato & Homma M. Epidemiological analysis of tularemia in Japan (Yato-byo). Immunol Med Microbiol 1942;13:185-9.
- Molmeret M, Horn M, Wagner M, Santić M, Abu Kwaik Y. Amoeba as a training grounds for intracellular bacterial pathogens. Appl Environ Microbiol 2005;71: 20-8.
- Abd H, Johansson T, Golovliov I, Sandström G, Forsman M. Survival and growth of *Francisella tularensis* in *Acanthamoeba castellanii*. Appl Environ Microbiol 2003; 69:600-6.
- Manenkova GM, Rodina LV, Tsvil' LA, Solodokvinov IuP. A milk-borne outbreak of tularemia in Moscow. Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol 1996;5:123-4.
- Ringertz O, Dahlstrand S. Culture of *F. tularensis* in the 1966-67 outbreaks of tularemia in Sweden, laboratory methods and precautions against laboratory infections. Acta Pathol Microbiol Scand 1968;72:464.
- Gutiérrez MP, Bratos MA, Garrote JI, Dueñas A, Almaraz A, Alamo R et al. Serologic evidence of human infection by *Francisella tularensis* in the population of Castilla y León (Spain) prior to 1997. FEMS Immunol Med Microbiol 2003;35:165-9.
- Gürçan S. *Francisella tularensis* and tularemia in Turkey. Mikrobiyol Bul 2007;41:621-36.
- Morner T, Krogh G. An endemic case of tularemia in the mountain hare (*Lepus timidus*) on the island of Stora Karlsö. Nord Vet Med 1984;36:310-3.
- Lazarić I, Jurčić Momčilović D, Brezovec M, Semić V, Šantić M. Survival of *Francisella tularensis* subsp. *novicida* after exposure to different high temperatures. Journal of Sanitary engineering 2008;2:15-20.
- Ohara Y, Sato T, Homma M. Epidemiological analysis of tularemia in Japan (yato-byo). FEMS Immunol Med Microbiol 1996;13:185-9.