



## Rizik od pojave lajmske bolesti nakon uboda krpelja

### Risk of Lyme disease development after a tick bite

Jovan Mladenović, Radovan Čekanac, Novica Stajković, Milena Krstić

Vojnomedicinska akademija, Institut za epidemiologiju,  
Sektor za preventivnu medicinu, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** I pored brojnih istraživanja lajmske bolesti (LB) i dalje postoje mnoge nedoumice o ekologiji njenog uzročnika, profilaksi, dijagnostici i lečenju obolelih. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi rizik od pojave LB u odnosu na vreme provedeno u koži i način odstranjivanja krpelja. **Metode.** U periodu od 2000. do 2007. godine obavljeno je prospektivno istraživanje kojim su bile obuhvaćene osobe koje su se javile lekaru zbog uboda krpelja u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA, i koje su praćene na pojavu simptoma rane faze LB do 6 meseci nakon uboda krpelja. Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su relevantni podaci: o mestu boravka i vremenu uboda krpelja, načinu odstranjivanja krpelja, vremenu provedenom u koži, ostacima krpelja u koži (delovi usnog aparata) i ispoljavanju kliničkih manifestacija LB. Vreme koje je krpelj proveo u koži određivano je na osnovu nasisanosti krpelja i epidemioloških podataka. Odstranjeni krpelji su determinisani prema ključu Pomeranceva. Pod stručnim odstranjivanjem krpelja podrazumevano je odstranjivanje krpelja mehaničkim sredstvima od strane stručnog lica, dok su ostali načini odstranjivanja smatrani nestručnim. U statističkoj obradi podataka korišćeni su  $\chi^2$  test, Fišerov egzaktni test i izračunavanje relativnog rizika (RR). **Rezultati.** Od 3 126 osoba sa ubodom krpelja, kliničke manifestacije LB ispoljile su se kod 19 (0,61%). U grupi ispitanika, kod kojih je krpelj nestručno odstranjen (829 osoba), obolelo je 17 (2,05%) osoba, dok su u grupi ispitanika, kod kojih je krpelj stručno odstranjen (2 297 osoba) obbolele 2 (0,09%) osobe (RR, 23,55;  $p < 0,0001$ ). Oboljenje se najčešće javljalo u grupi ispitanika u kojoj je krpelj nestručno i nepotpuno odstranjivan (2,46%). U grupi ispitanika u kojoj je krpelj nestručno, ali u potpunosti odstranjen oboljenje se javljalo kod 0,89%, dok u grupi ispitanika u kojoj je krpelj stručno odstranjen, ali nepotpuno kod 0,78% slučajeva. Najređe se oboljenje javljalo u grupi u kojoj je krpelj odstranjivan stručno i potpuno (0,05%). Kod osoba kod kojih je krpelj odstranjen u roku od 24 časa, nije zabeleženo obolevanje od LB. Sa vremenom izloženosti dužim od 24 časa, rastao je i apsolutni rizik od nastanka oboljenja. **Zaključak.** U prevenciji LB nakon uboda krpelja važno je da se krpelj što pre odstrani, da se primeni pravilan postupak pri odstranjivanju i da se krpelj odstrani u potpunosti.

#### Ključne reči:

lajmska bolest; eritem, hronični, migrans; krpelji; borrelia burgdorferi; vreme, faktor.

#### Abstract

**Background/Aim.** Despite numerous research of Lyme disease (LD), there are still many concerns about environmental of infectious agent of LD, as well as its prophylaxis, diagnosis and treatment. The aim of this work was to determine the risk of LD in relation to the way of removing ticks and duration of tick attachment. **Methods.** In the period from 2000 to 2007 a prospective study was conducted including persons with tick bite referred to the Institute of Epidemiology, Military Medical Academy, and followed for the occurrence of early Lyme disease up to six months after a tick bite. Epidemiological questionnaire was used to collect relevant information about the place and time of tick bites, the way of a removing tick, duration of tick attachment, remnants of a tick left in the skin (parts of the mouth device) and the signs of clinical manifestations of LD. Duration of tick attachment was determined on the basis of size of engorged tick and epidemiological data. Removed ticks were determined by the key of Pomerancev. Professional removing of attached tick was considered to be removing of tick with mechanical means by healthcare personnel. Fisher's exact test, Chi squares test and calculation of the relative risk (RR) were used for data analysis. **Results.** Of 3 126 patients with tick bite, clinical manifestations of LD were demonstrated in 19 (0.61%). In the group of subjects ( $n = 829$ ) in which a tick was not removed professionally there were 17 (2.05%) cases with LD, while in the group of respondents ( $n = 2 297$ ) in who a tick was removed professionally there were 2 (0.09%) cases with LD after tick bite (RR, 23.55;  $p < 0.0001$ ). The disease was most frequent in the group of respondents with incompletely and unprofessionally removed ticks (2.46%). In the groups of patients with unprofessionally but completely removed ticks LD occurred in 0.89%, while in the group of subjects with a tick removed by an expert, but incompletely in 0.78% cases. The disease occurred rarely in the group with a tick removed completely and professionally (0.05%). There was no case of LD in the group of patients with a tick removed within 24 hours. The longer time of exposure after 24 hours, the higher absolute risk of disease was reported. **Conclusion.** In prevention of Lyme disease it is important to urgent remove a tick, to use a correct procedure of removing and to remove the whole tick without any remnants.

#### Key words:

lyme disease; erythema chronicum migrans; ixodes; borrelia burgdorferi; time factor.

## Uvod

Lajmska bolest (LB) otkrivena je u SAD 1975, a zatim u Evropi i drugim delovima sveta. Njeno otkriće vezuje se za epidemiju „juvenilnog reumatoidnog artritisa“ u području grada Lajma, Konektikat, SAD<sup>1</sup>. Rezultati epidemioloških i akaroloških istraživanja ukazali su na povezanost ovog oboljenja sa iksozoidnim krpeljima i na njihovu ulogu u transmisiji uzročnika. Ova saznanja potvrđena su 1981. godine, kada je spiroheta *B. burgdorferi*, etiološki agens LB, izolovana iz krpelja *Ixodes scapularis* (SAD), a godinu dana kasnije i iz uzoraka biopsije kožnih lezija, krvi, likvora bolesnika, a zatim i iz *Ixodes ricinus* u Evropi<sup>2,3</sup>.

Čovek je slučajni domaćin u ishrani krpelja i održavanju *B. burgdorferi* kao uzročnika prirodnožarišne zoonoze. Do uboda krpelja dolazi u prirodi, gde je u proces održavanja *B. burgdorferi* uključen veliki broj životinjskih vrsta: domaće i divlje životinje, mali glodari i ptice<sup>4</sup>. Složena ekologija *B. burgdorferi* otežava prevenciju LB, zbog čega u ovoj oblasti još uvek nisu rešeni brojni problemi. Dosadašnja saznanja pokazuju da osnovne mere prevencije treba usmeriti na krpelje kao vektore, i na čoveka kao njihovog domaćina. Osnovna mera prevencije podrazumeva sprečavanje uboda krpelja, što se postiže uredjenjem biotopa (košenje i spaljivanje trave i niskožbunastog rastinja), upotrebom zaštitnih sredstava (odgovarajuće odeće i repelenata) ili primenom hemijskih sredstava (dezinsekcija)<sup>5</sup>. Mere prevencije od LB najčešće su uslovljene veličinom areala iksozoidnih krpelja, ispoljenom sezonskom aktivnošću, kao i određenim navikama i ponašanjem ljudi u prirodi. LB se uglavnom javlja sporadično. Osetljivost na infekciju je opšta, obolevaju osobe oba pola i svih uzrasnih grupa.

*Erythema migrans* (EM) je tipična i najčešća klinička manifestacija rane faze LB koja se javlja od 7 do 14 (3–32) dana nakon uboda krpelja. Karakteriše se eritematoznom kožnom lezijom koja može biti okrugla ili ovalna, u ravni kože ili blago uzdignuta i čije se dimenzije brzo uvećavaju. Pored kože, zbog diseminacije *B. burgdorferi* tokom rane LB mogu biti zahvaćeni nervni sistem, zglobovi i srce, sa ili bez simptoma i znakova blagog infektivnog sindroma. Danas je poznato da osim klinički manifestnih oblika, *B. burgdorferi* može izazvati i inaparentnu infekciju<sup>6–8</sup>.

Prva istraživanja rizika od infekcije *B. burgdorferi* u našoj zemlji podrazumevala su dokazivanje prisustva aktivnih i potencijalnih žarišta LB bolesti na određenim lokalitetima. Dokazana je prisutnost krpelja vrste *Ixodes ricinus*, kao i da je on osnovni vektor LB na prostorima bivše Jugoslavije<sup>9</sup>. Proučavana je inficiranost krpelja *B. burgdorferi* na pojedinim lokalitetima grada Beograda<sup>10</sup>, a prisutnost rezervoara infekcije dokazana je izolacijom uzročnika iz mišolikih glodara<sup>11</sup>. Obolevanje od LB je registrovano u skoro svim regionima, a karakteristike epidemijskog procesa su utvrđivane kroz praćenje izloženosti populacije u prirodnim (endemskim) žarištima u toku godine. Na taj način utvrđivane su grupe sa rizikom, vreme rizika i teritorija rizika<sup>12,13</sup>.

I pored brojnih istraživanja LB i dalje postoje mnoge nedoumice vezane za ekologiju *B. burgdorferi*, profilaksu, dijagnostiku i lečenje obolelih od LB. Mnogo je radova koji

se bave faktorima koji pospešuju transmisiju *B. burgdorferi* sa krpelja na eksperimentalne životinje, ali je malo radova koji se bave rizikom od nastanka infekcije kod ljudi i rizikom od obolevanja od LB nakon uboda krpelja. Dosad objavljene studije pokazuju da sa dužinom vremena koje krpelj provede u koži, raste i rizik od nastanka infekcije kod eksperimentalnih životinja<sup>14–16</sup>. Većina ovih studija sprovedena je sa krpeljima vrste *I. scapularis*, dok su u Evropi, a samim tim i u našoj zemlji, zastupljeni krpelji *I. ricinus*. Rezultati pomenu-tih studija često se ne slažu kada je u pitanju uticaj načina odstranjivanja krpelja na rizik od pojave infekcije *B. burgdorferi*. Zbog svega toga, ne postoji jasno definisana strategija prevencije LB, a mišljenja stručnjaka u ovoj oblasti su podeljena u vezi profilaktičke upotrebe antibiotika nakon uboda krpelja. Mada se većina njih slaže da antibiotike ne treba rutinski propisivati svim osobama sa ubodom krpelja, i dalje ne postoje jasno definisani kriterijumi na osnovu kojih bi se moglo odrediti kojim osobama treba propisati antibiotike<sup>17</sup>.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi rizik od nastanka rane faze LB posle uboda krpelja *I. ricinus* u zavisnosti od načina odstranjivanja i vremena koje je krpelj proveo u koži, kao i da se definišu osobe koje su u povećanom riziku od nastanka oboljenja nakon uboda krpelja.

## Metode

U periodu od 2000. do 2007. godine obavljeno je prospektivno istraživanje kojim je obuhvaćeno 3126 osoba, koje su se javile u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA zbog uboda krpelja. Najveći broj među njima (39,12 %) pripadao je kategoriji vojnika i profesionalnih vojnih lica, a zatim kategoriji vojnih penzionera (19,93%). Podatak o ubodu krpelja evidentiran je na osnovu prisustva krpelja ili njegovih ostataka (usnog aparata) u koži ispitanika. U odnosu na pojavu rane faze LB ispitanici su praćeni do šest meseci nakon uboda krpelja. Beležena je pojava lokalizovane infekcije kože u vidu EM i pojava simptoma diseminovane infekcije u vidu multiplih EM lezija, kardiovaskularnih simptoma, neuroloških simptoma, simptoma od strane muskuloskeletnog sistema ili promena na očima. Dijagnoza EM je postavljana na osnovu kliničke slike i epidemioloških podataka. Stručno odstranjivanje krpelja je podrazumevalo da je krpelj iz kože odstranjen mehaničkim putem (pomoću pincete i igle), da je izvršena dezinfekcija mesta uboda alkoholom i da je odstranjivanje obavilo stručno lice u zdravstvenoj ustanovi. Odstranjivanje je smatrano nestručnim kada je krpelj odstranjen samostalno ili od strane drugog nestručnog lica na razne načine (čupanjem, upotrebom raznih hemikalija, pincetom i dr). Osobe sa ubodom krpelja bile su podeljene u dve grupe: prvu grupu ispitanika činile su osobe kod kojih su krpelji iz kože odstranjivani stručno, a drugu grupu oni kod kojih je krpelj odstranjen nestručno. Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su podaci o mestu boravka i vremenu uboda krpelja, načinu odstranjivanja krpelja, vremenu provedenom u koži, ostacima krpelja u koži i ispoljavanju kliničkih manifestacija LB. Vreme koje je krpelj proveo u koži procenjavano je na osnovu nasisanosti krpelja utvrđenom pod mikroskopom i epide-

mioloških podataka (ekspozicija prirodnim staništima krpelja). Odstranjeni krpelji determinisani su do vrste prema ključu Pomeranceva<sup>18</sup>. U istraživanju su korišćeni deskriptivni i analitički metod rada.

U statističkoj obradi podataka korišćeni su  $\chi^2$  test, Fišerov egzaktan test i izračunavanje relativnog rizika. Za izračunavanje vrednosti ovih testova korišćen je program Epi Info 6. Kao granica statističke značajnosti uzeta je vrednost  $p < 0,05$ .

## Rezultati

U navedenom periodu, u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA javilo se ukupno 3 126 osoba sa ubodom krpelja. Najveći broj (94,82%) imao je samo jedan ubod, dok su ostali imali dva ili više uboda krpelja. Kod 2 900 (92,8%) ispitanika utvrđena je vrsta krpelja i vreme koje je on proveo u koži, dok su kod 226 (7,2%) ispitanika nađeni samo ostaci krpelja, tako da se vrsta krpelja i vreme njegovog boravka u koži nisu mogli odrediti. Od 3 161 krpelja 3 126 (98,9%) pripadalo je vrsti *I. ricinus*, a 35 (1,1%) vrstama iz roda *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Bophilus*.

Iz tabele 1 vidi se da je krpelj stručno odstranjen kod 73,5% ispitanika, a nestručno kod 26,5%, pri čemu je u prvoj grupi krpelj nepotpuno odstranjen kod 4,1%, a u drugoj kod 15,7% od ukupnog broja ispitanika. Rezultati pokazuju da se ostaci krpelja statistički značajno češće registruju kod nestručnog odstranjivanja krpelja, u odnosu na stručno odstranjivanje (RR, 10,52; CI 95%, 8,82–12,56;  $p < 0,0001$ ).

Od kliničkih manifestacija rane faze LB u našoj studiji registrovali smo jedino EM, kod 19 od 3 126 ispitanika (0,61%), najčešće u grupi ispitanika kod kojih je krpelj nestručno i nepotpuno odstranjen (2,46%), a samo kod jednog (0,05%) ispitanika u grupi u kojoj je krpelj stručno i u celini odstranjen (tabela 2). Pojava EM u grupi ispitanika kod kojih je krpelj nestručno odstranjen u odnosu na ispitanike kod kojih je krpelj stručno odstranjen bila je statistički visoko značajno češća (2,05% prema 0,09%,  $p < 0,0001$ ). Takođe, i u grupi ispitanika kod kojih krpelj nije odstranjen u celosti u odnosu na grupu kod kojih je on u potpunosti odstranjen, pojava EM bila je statistički značajno češća (2,42% prema 0,16%,  $p < 0,0001$ ). U tabeli 2, pored ostalog, vidi se i da je u slučaju stručnog, u odnosu na nestručno odstranjivanje krpelja, pojava EM bila značajno ređa, bez obzira da li je to učinjeno u potpunosti ili ne.

U našoj studiji, takođe, vršili smo procenu načina i uspeha odstranjivanja krpelja kao faktora rizika od nastanka EM (tabela 3). Pokazalo se da je apsolutni rizik od razvoja EM u slučaju nepotpunog vađenja krpelja nešto veći nego u slučaju stručnog vađenja (2,42 prema 2,05), dok je obrnuta situacija bila sa relativnim rizikom (RR 23,55; 95% CI, 5,45–101,72 prema RR 15,19; 95% CI 5,06–45,60), što je u oba slučaja bilo statistički visoko značajno ( $p < 0,0001$ ).

U tabeli 4 prikazani su rezultati povezanosti vremena koje je krpelj proveo u koži ispitanika sa razvojem EM. Veoma je zanimljiv podatak da je kod 45,96% ispitanika krpelj boravio u koži manje od 24 časa i da od njih niko nije imao EM. Uočava se takođe da je kod naših ispitanika sa produženjem vremena boravka krpelja u koži, dolazilo do proporcionalnog

Tabela 1

### Povezanost načina sa uspehom odstranjivanja krpelja iz kože u odnosu na ukupan broj ispitanika

Način odstranjivanja krpelja	Broj (%) ispitanika sa uspešno odstranjenim krpeljom		
	Potpuno	Nepotpuno	Ukupno
Stručno	2 168 (69,4)	129 (4,1)	2 297 (73,5)
Nestručno	339 (10,8)	490 (15,7)	829 (26,5)
Ukupno	2 507 (80,2)	619 (19,8%)	3 126 (100%)

Tabela 2

### Povezanost načina i uspeha odstranjivanja krpelja iz kože ispitanika sa razvojem migrirajućeg eritema

Uspeh odstranjivanja krpelja	Broj (%) obolelih u odnosu na način i uspeh odstranjivanja krpelja		
	Stručno	Nestručno	Ukupno
Potpuno	1/2 168 (0,05)	3/339 (0,89)	4/2 507 (0,16)
Nepotpuno	1/129 (0,78)	14/490 (2,46)	15/619 (2,42)
Ukupno	2/2 297 (0,09)	17/829 (2,05)	19/3 126 (0,61)

Tabela 3

### Način i uspeh odstranjivanja krpelja kao faktori rizika od nastanka migrirajućeg eritema

Način i uspeh odstranjivanja krpelja kao faktori rizika	Rizik od nastanka migrirajućeg eritema kod ispitanika sa ubodom krpelja				
	Oboleli / ubod krpelja	Apsolutni rizik (%)	Relativni rizik (95% CI)	$\chi^2$	$p$
Nestručno	17 / 829	2,05	23,55 (5,45–101,72)	35,7*	0,0001
Nepotpuno	15 / 619	2,42	15,19 (5,06–45,60)	–	0,0001 <sup>†</sup>

\*  $\chi^2$  test sa Yatesovom korekcijom; <sup>†</sup> Fišerov egzaktan test

porasta razvoja EM. Posebno je interesantan podatak da je daleko najviše ispitanika, 11 od ukupno 19, sa EM bilo u grupi u kojoj je dužina boravka krpelja u koži bila nepoznata.

Tabela 4

**Povezanost dužine boravka krpelja u koži sa razvojem migrirajućeg eritema**

Vreme koje je krpelj proveo u koži (h)	Broj (%) ispitanika u odnosu na dužinu boravka krpelja u koži	
	Ubod krpelja	Oboleli
≤ 24	1 437 (45,96)	0 (0,00)
25–48	1 001 (32,02)	3 (0,30)
49–72	299 (9,56)	3 (1,00)
> 72	163 (5,21)	2 (1,23)
Nepoznato	226 (7,23)	11 (4,87)
Ukupno	3 126 (100)	19 (0,61)

U ovoj studiji izvršena je i procena vremena koje je krpelj proveo u koži kao faktora rizika od nastanka EM, što je prikazano u tabeli 5. Dobijeni rezultati pokazali su da je kod

vi povoljni za održavanje iksodidnih krpelja. Izučavanje krpelja kao vektora infektivnih agenasa na našim prostorima počelo je posle II svetskog rata, kroz faunističko-ekološka istraživanja. Sa otkrićem prvog slučaja LB 1987. godine, intenzivirana su istraživanja krpelja koja su se odnosila na ekologiju *B. burgdorferi*. Iz roda *Ixodes* na našim prostorima najznačajnija vrsta je *I. ricinus*, koja učestvuje u održavanju i prenošenju uzročnika LB, meningoencefalitisa, tularemije i erlihioze. Podatak da je 98,9% odstranjenih krpelja iz kože ubodenih osoba pripadalo vrsti *I. ricinus*, ukazuje i na dominantnu zastupljenost ove vrste kod nas. Preostalih 1,1% odstranjenih krpelja je pripadalo vrstama iz roda *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis* i *Bophilus*, za koje nije dokazano da su primarni vektori LB<sup>19</sup>.

U prvim godinama nakon otkrića LB kod nas se u zdravstvene ustanove javljalo i do 90% osoba sa nestručno odstranjenim krpeljom, a čak 63% od ukupnog broja sa ispoljenim simptomima LB<sup>20</sup>. Prema rezultatima naše studije samo 26,5% ispitanika samostalno je odstranjivalo krpelja,

Tabela 5

**Dužina boravka krpelja u koži kao faktor rizika od nastanka migrirajućeg eritema**

Vreme koje je krpelj proveo u koži (h)	Rizik od nastanka migrirajućeg eritema kod ispitanika sa ubodom krpelja			
	Oboleli / sa ubodom krpelja	Apsolutni rizik (%)	Relativni rizik (95% CI)	<i>p</i> *
> 24 : ≤ 24	8/1 463 : 0/1 437	0,55 : 0	–	0,008
> 48 : ≤ 48	5/462 : 3/2 438	1,08 : 0,12	8,8 (2,11–36,68)	0,004
> 72 : ≤ 72	2/163 : 6/2 737	1,23 : 0,22	5,6 (1,14–27,52)	0,07
Nepoznato : poznato	11/226 : 8/2 900	4,87 : 0,28	17,64 (7,17–43,42)	0,0001

\*Fišerov egzaktni test

naših ispitanika boravak krpelja u koži duže od 24 časa značajno povećao rizik od nastanka EM ( $p = 0,008$ ). Rizik od razvoja EM bio je značajno veći ( $p = 0,004$ ) i kod ispitanika kod kojih je krpelj boravio u koži duže od 48 časova, u odnosu na grupu ispitanika kod kojih je krpelj odstranjen za manje od 48 sati (1,08% prema 0,12%; RR, 8,8; CI 95%, 2,11–36,68). I kod ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži duže od 72 časa, u odnosu na ispitanike kod kojih je to vreme bilo kraće, rizik od razvoja EM bio je statistički značajno veći (1,23% prema 0,35%; RR, 5,6; CI 95%, 1,14–27,52;  $p = 0,07$ ). Kada se razmatra uticaj vremena koje je krpelj proveo u koži ispitanika na rizik od nastanka EM posebno je interesantan podatak o velikom riziku od nastanka EM kada je to vreme nepoznato. U ovoj grupi ispitanika taj rizik je, u odnosu na ispitanike kod kojih je vreme boravka krpelja u koži bilo poznato, bio visoko statistički značajno veći, što se vidi iz table 5 (4,87% prema 0,28%; RR, 17,64; CI 95%, 7,17–43,42;  $p < 0,0001$ ).

## Diskusija

Poslednjih decenija u svetu se intenzivno izučavaju vektorske bolesti koje se prenose iksodidnim krpeljima, među kojima LB zauzima posebno mesto, jer se obolevanje registruje u preko 150 zemalja širom sveta, sa svih kontinenata. Lajmska bolest je najčešće oboljenje koje prenose krpelji i predstavlja veoma značajan kliničko-epidemiološki problem u svim onim zemljama u kojima su klimatsko-ekološki uslo-

dok je znatno veći broj zatražio lekarsku pomoć. Međutim, kod zaključivanja o postignutom napretku treba imati u vidu činjenicu da je najveći broj naših ispitanika pripadao kategoriji vojnika, koji su zahvaljujući dugogodišnjem i kontinuiranom zdravstvenovaspitnom radu dobro upoznati sa rizikom koji nosi ubod krpelja i njegovo nestručno odstranjivanje. Važan pokazatelj značaja zdravstvenovaspitnog rada je stalni porast broja osoba koje se javljaju lekaru zbog uboda krpelja. Tako, na primer, u periodu našeg istraživanja, na pregled se zbog uboda krpelja 2000. godine javilo 173, a 2007. godine 730 osoba. S obzirom na to da je LB tek nedavno prepoznata kao značajan problem u našoj sredini, intenzivna i kontinuirana edukacija našeg sanitetskog osoblja, pre svega angažovanjem epidemiologa i infektologa, dala je značajne rezultate.

Kod naših ispitanika u toku prvih šest meseci nakon uboda krpelja, od kliničkih manifestacija registrovali smo samo EM, što jasno potvrđuje da je to najčešći oblik ispoljavanja rane faze LB. Jedan od razloga što ni kod ispitanika sa EM u periodu praćenja nismo imali pojavu drugih simptoma ni znakova rane faze LB može biti i pravovremeno započeta antibiotska terapija. Naime, poznato je da adekvatna antibiotska terapija u ranoj fazi LB može uspešno sprečiti diseminaciju *B. burgdorferi*, a samim tim i pojavu drugih kliničkih manifestacija i razvoj kasne faze LB.

Ispoljavanje kliničkih manifestacija rane faze LB u vidu EM kod samo 19 (0,61%) naših ispitanika u skladu je sa rezultatima drugih kliničko-epidemioloških ispitivanja uklju-

čujući i studiju sprovedenu u Konektikatu. Autori pomenute studije ističu da od ukupnog broja osoba sa ubodom krpelja, kod samo 1–3% dolazi do pojave kliničkih manifestacija LB<sup>19,21</sup>. Ljudi kao svesna bića, najčešće, brzo po ubadanju odstranjuju krpelja iz kože ili se javljaju u nadležnu zdravstvenu ustanovu, što pokazuju i rezultati našeg istraživanja. Ovo je najverovatnije jedan od bitnih razloga za veoma malu učestalost nastanka LB kod ljudi posle uboda krpelja zaraženih *B. burgdorferi*. Dokazano je da, iako postoji opšta osetljivost ljudi na infekciju *B. burgdorferi*, veoma često infektivni proces protiče neprimetno. Prospektivne studije koje su proučavale ovu problematiku pokazale su da iako incidencija pojave LB nakon uboda krpelja može biti veoma mala, 0,6% odnosno 0,8%, serokonverzija kod ovih osoba može biti čak 10 puta češća<sup>19,21</sup>. U ovoj studiji pojavu antitela prema antigenima *B. burgdorferi* nismo pratili tako da stepen serokonverzije kod naših ispitanika ne možemo uporediti sa rezultatima drugih autora.

Smatra se da nepravilan postupak pri odstranjivanju krpelja (upotreba hemijskih sredstava, gnječenje i kidanje krpelja) može da dovede do izlivanja telesnih tečnosti krpelja, bilo kroz usni aparat u samo mesto uboda, bilo u njegovu neposrednu okolinu<sup>22</sup>. Ukoliko je krpelj inficiran *B. burgdorferi*, ona na taj način može lakše dospeti u kožu ubodene osobe. U cilju smanjenja rizika od infekcije gotovo svi autori preporučuju da se krpelji odstranjuju mehaničkim putem, pomoću pincete, a da se potom mesto uboda očisti nekim dezinfekcionim sredstvom<sup>23–25</sup>. Međutim, rezultati pojedinih studija na eksperimentalnim životinjama pokazuju da aplikacija ulja, masti ili preparata koji sadrže aceton (lak za nokte ili lepak) na prikačenog krpelja, kao i uvrtnje i stiskanje krpelja, ne povećavaju rizik od nastanka infekcije<sup>26</sup>. Autori pomenute, kao i drugih studija, jasno ukazuju da hemijska sredstva ne olakšavaju skidanje krpelja<sup>26,27</sup>. Sa skidanjem krpelja pokušalo se i supkutanom davanjem anestetika, ali nisu postignuti zadovoljavajući rezultati<sup>28</sup>. Zbog svega toga danas prevladava mišljenje da je mehaničko odstranjivanje metoda izbora za odstranjivanje krpelja, a neki komercijalni proizvodi za mehaničko odstranjivanje krpelja mogu poslužiti kao adekvatna alternativa pinceti<sup>29</sup>.

Prema rezultatima našeg istraživanja, rizik od nastanka rane faze LB, odnosno EM, kod ispitanika koji su samostalno i nestručno odstranjivali krpelja, u odnosu na grupu ispitanika kojima je krpelj odstranjen u zdravstvenoj ustanovi od strane medicinskog osoblja bio je statistički značajno veći. Takođe, i kod ispitanika kod kojih je krpelj nepotpuno odstranjen u odnosu na one kojima je krpelj odstranjen u potpunosti obolevanje je bilo značajno češće.

Piesman<sup>14</sup> u svom radu dokazao je prisustvo *B. burgdorferi* u pljuvačnim žlezdama gladnih krpelja, međutim, i pored toga homogenat pljuvačnih žlezdi ovih krpelja, ukoliko su se hranili manje od 60 časova, nije mogao da izazove infekciju kod belih miševa. Isti autor pokazao je da ni homogenati dobijeni od pljuvačnih žlezda krpelja koji su se hranili manje od 12 časova, ne izazivaju infekciju miševa. Međutim, u istom radu on je utvrdio da homogenati dobijeni od krpelja koji su se hranili 24 časa inficiraju 20% inokulisanih miševa. S druge strane, kada su krpelji hranjeni 36 i više časova homogenati

njihovih pljuvačnih žlezdi inficirali su čak 80% inokulisanih miševa<sup>15</sup>. U studiji Shih i sar.<sup>30</sup> pokazano je da krpelji koji su prethodno delimično hranjeni mogu da prenesu *B. burgdorferi* na osetljivog domaćina mnogo brže nego potpuno gladni krpelji. Pošto se krpelj nasisa krvi, u periodu od 24–72 časa *B. burgdorferi* penetrira kroz mukozu creva krpelja, diseminira u druga tkiva i njegove salivarne žlezde i prilikom uboda može se inokulisati domaćinu<sup>31</sup>. Kod miševa registrovano je da je za prenos infekcije potrebno da lutka *I. scapularis* provede najmanje 36 sati u koži<sup>15</sup>. Međutim, kod *I. ricinusa*, migracija spiroheta u krpelja i transmisija na osetljivog domaćina (sisara) zabeležena je i pre isteka 24 časa od uboda krpelja, čak i kada se krpelj hranio svega 17 časova<sup>26,32</sup>.

Rezultati naše studije pokazali su da u grupi od 1 437 (45,96%) ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži manje od 24 časa nije registrovana pojava EM, što pokazuje da odstranjivanje krpelja u periodu do 24 časa od uboda kod čoveka može imati protektivni učinak kada je u pitanju rana faza LB. Međutim, ukoliko krpelj ostane prikačen za kožu domaćina duže od 24 časa, rizik od nastanka infekcije *B. burgdorferi* i razvoja EM raste proporcionalno vremenu koje je on proveo u koži čoveka. U tom kontekstu, od posebnog značaja bi mogli biti i rezultati našeg istraživanja koji pokazuju da je rizik od infekcije *B. burgdorferi* kod ispitanika, kod kojih je krpelj boravio u koži preko 48 sati, bio višestruko veći, u odnosu na u grupu ispitanika kod kojih je krpelj u koži proveo manje od 48 sati. Prema tome, nema dileme da stručno vađenje krpelja u prvih 48 sati posle uboda predstavlja ključni faktor u smanjenju rizika od nastanka infekcije *B. burgdorferi* i razvoja rane faze LB.

Interesantan je i podatak iz našeg istraživanja koji pokazuje da rizik od nastanka infekcije *B. Burgdorferi*, kod ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži duže od 72 časa, ne pokazuje značajan porast u odnosu na ispitanike kod kojih je krpelj bio u koži kraći vremenski period. Ovo bi se moglo tumačiti činjenicom da je za prelazak *B. burgdorferi* iz inficiranog krpelja u osetljivog domaćina potrebno određeno vreme, kraće od 72 sata. Nakon tog perioda, ukoliko do tada nije došlo do transmisije *B. burgdorferi* sa inficiranog krpelja na osetljivog domaćina, dalji boravak krpelja u koži ne utiče na porast rizika od nastanka infekcije. Svakako da se prilikom ovog tumačenja mora uzeti u obzir činjenica da je u našoj studiji krpelj boravio u koži duže od 72 sata kod samo 163 ispitanika, i da je kod dvojice došlo do razvoja EM. Naime, ispitivanja sprovedena na eksperimentalnim životinjama pokazala su da se stepen zaštite koji se postiže odstranjivanjem krpelja *I. scapularis* lagano smanjuje do 60 časova, da između 60 i 66 časova dolazi do njegovog dramatičnog smanjenja, a da se nakon 66 časova ne beleži nikakva zaštita odstranjivanjem krpelja<sup>16</sup>.

Prema rezultatima našeg istraživanja, pojava EM bila je najčešća (11 od 226 / 4,87%) i rizik od nastanka infekcije *B. burgdorferi* najveći među ispitanicima kod kojih je vreme koje je krpelj proveo u koži bilo nepoznato. Ovu grupu od 226 ispitanika činile su osobe koje su samostalno odstranjivale krpelje, a lekaru su se javile zbog ostatka krpelja u koži. Glavni razlog češće pojave EM u ovoj grupi je istovremeno prisustvo dva faktora rizika – nestručnog i nepotpunog odstranjivanja krpelja, koji se superponiraju. S obzirom na to da

su se osobe iz ove grupe kasno javljale lekaru, logično je pretpostaviti da su ove osobe nedovoljno informisane o riziku koji sa sobom nosi ubod krpelja i da su krpelja primetili tek nakon njegovog dužeg boravka u koži.

### Zaključak

Na osnovu rezultata naše studije može se zaključiti da je rizik od pojave rane faze lajmske bolesti nakon uboda krpelja relativno mali (0,61%), i da jedina klinička manifestacija ove fazi bolesti može biti *erythema migrans*. Ostaci krpelja u koži značajno češće registruju se kod nestručnog odstranjivanja kr-

pelja, nego kod stručnog. Osobe koje su samostalno odstranjivale krpelja i osobe kod kojih krpelj nije odstranjen u potpunosti bile su u većem riziku od pojave EM. Boravak krpelja u koži duži od 24 h povećava rizik od pojave EM, a naročito preko 48 sati. Odstranjivanje krpelja u periodu do 24 sata predstavlja najvažniju meru prevencije LB nakon uboda krpelja. Ne preporučuje se upotreba antibiotika nakon uboda krpelja. Primena antibiotika se može razmatrati samo kod osoba koje pripadaju grupama koje su u povećanom riziku od pojave EM (osobe kod kojih je krpelj boravio u koži preko 24 časa ili je vreme boravka krpelja u koži nepoznato ili ukoliko je krpelj odstranjen samostalno ili nepotpuno).

### L I T E R A T U R A

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 29: 7–17.
2. Steere AC. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308(13): 733–9.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease- tick borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317–9.
4. Burgdorfer W, Schwan GT. Lyme Borreliosis: a relapsing fever- like disease? *Scand J Infect Dis Supp* 1991; 77:17–22.
5. Curran KL, Fish D, Piesman J. Reduction of nymphal Ixodes dammini (Acari: ixodidae) in residential sub urban landscape by area application of insectisades. *J Med Entomol* 1993; 30(1): 107–13.
6. Center for Disease Control and Prevention. Lyme disease - United States, 2001–2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 365–9.
7. Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med* 2003; 348: 2472–4.
8. Wormser GP. Early Lyme disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2794–801.
9. Drndarević D, Lako B, Stojanović R, Stajković N, Obradović M, Živanović B, et al. Ixodes ricinus confirmed vector of Lyme Borreliosis in Yugoslavia. *Vojnosanit Pregl* 1992; 49(1): 8–11. (Serbian)
10. Čekanač R. Ixodes ricinus in Borreliae burgdorferi ecology [specialisation]. Belgrade; 1992. (Serbian)
11. Stajković N, Obradović M, Lako B, Drndarević D, Dmitrović R, Djerković V, et al. The first isolation of Borrelia burgdorferi in Apodemus flavicollis in Yugoslavia. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993;43(4): 99–105. (Serbian)
12. Čekanač R, Stajković N, Đalasan S. Exposure of soldiers to bites of Ixodes ricinus. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993; (43): 80–5. (Serbian)
13. Dmitrović R, Djordjević D, Djerković V, Drndarević D, Antonijević B, Zinković-Lesić Lj, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993;43(4): 11–21. (Serbian)
14. Piesman J. Dispersal of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi to salivary glands of feeding nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1995; 32(4): 519–21.
15. Piesman J. Dynamics of Borelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. *J Infect Dis* 1993; 167: 1082–5.
16. Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 2002; 39(3): 509–12.
17. Wormser GP, Dattnyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9): 1089–134.
18. Pomerancev BN. Ixodovye klešči. In: Pavlovski EH, editor. Fauna SSSR: Paukoobrazovanie. Leningrad: Akademii nauk SSSR; 1950. p. 37–92.
19. Drndarević D, Stajković N, Dmitrović R, Obradović M, Lako B, Djerković V, et al. Ecology of Borrelia burgdorferi. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993; (43): 33–44. (Serbian)
20. Dmitrović R. Yugoslav research contribution to the study of Lyme disease [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 1991. (Serbian)
21. Fabrer H, van der Linden SM, Sawin MJ, Gern L, Zhiona E. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991; 163: 305–10.
22. Gammons M, Salam G. Tick removal. *Am Fam Physician* 2002; 66(4): 643–5.
23. Oteo JA, Martínez de Artola V, Gómez-Cadiñanos R, Casas JM, Blanco JR, Rosel L. Evaluation of methods of tick removal in human ixodidiasis. *Rev Clin Esp* 1996; 196(9):584–7. (Spanish)
24. Gern L. The biology of the Ixodes ricinus tick. *Ther Umsch* 2005; 62(11): 707–12.
25. Fingerle V, Wilske B. Ticks, tick bites and how best to remove the tick. *MMW Fortschr Med* 2006; 148(25): 30–2.
26. Kahl O, Janetzky-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with Borrelia burgdorferi sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal ixodes ricinus and the method of tick removal. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287: 41–5.
27. De Boer R, van den Bogaard AE. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1993; 30(4): 748–52.
28. Lee MD, Sonenshine DE, Counselman FL. Evaluation of subcutaneous injection of local anesthetic agents as a method of tick removal. *Am J Emerg Med* 1995; 13(1): 14–6.
29. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR. Evaluation of three commercial tick removal tools. *Wilderness Environ Med* 1998; 9(3): 137–42.
30. Shib CM, Spielman A. Accelerated transmission of Lyme disease spirochetes by partially fed vector ticks. *J Clin Microbiol* 1993; 31(11): 2878–81.
31. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093–101.
32. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of Borrelia burgdorferi sensu stricto and Borrelia afzelii in Ixodes ricinus ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002; 2: 3–9.

Primljen 24. III 2009.  
Revidiran 07. V 2009.  
Prihvaćen 13. VII 2009.