

POGLAVLJE 42

Treponema, Borrelia i Leptospira

Branka Bedenić

Bakterije u **redu Spirochaetales** grupirane su zajedno na temelju zajedničkih morfoloških svojstava. U **porodici Spirochaetaceae** nalaze se tri roda koja su značajna u humanoj medicini: **Treponema**, **Borrelia** i **Leptospira**.

Treponema

Dvije su vrste treponema koje uzrokuju bolest u ljudi, *Treponema pallidum* i *Treponema carateum*. Vrsta *Treponema pallidum* ima tri podvrste. Sve su morfološki identične, uzrokuju isti serološki odgovor kod bolesnika i osjetljive su na penicilin. Organizmi se međusobno razlikuju na temelju epidemioloških svojstava i kliničke slike. *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* uzrokuje **lues** ili sifilis, *Treponema pallidum* subspecies *endemicum* uzrokuje endemijski sifilis (**bejel**), dok je *Treponema pallidum* subspecies *pertenue* uzročnik bolesti koja se naziva **jaws**. *Treponema carateum* uzrokuje **pintu**. Za ra-

zliku od sifilisa, bejel, jaws i pinta nisu venerične bolesti. Prvi opis luesa datira iz srednjeg vijeka kada je bio poznat pod nazivom **morbus gallicum**, a javio se u Europi u epidemijskim razmjerima nakon povratka Kolumba i njegovih mornara iz Amerike (Sažetak 42.1).

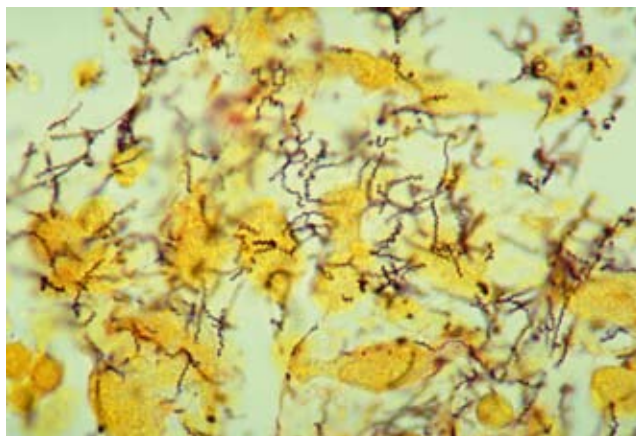
Pored opisanih treponema u usnoj šupljini čovjeka nalaze se mnoge treponeme koje predstavljaju dio normalne flore, a često ih povezuju sa bolestima usne šupljine kao što su periodontalne bolesti ili gingivitis. Neke među njima su: *T. denticola*, *T. parvum*, *T. socranskii*, *T. vincetii*, *T. pectinovorum* i druge.

GRADA I FIZIOLOGIJA

T. pallidum je tanka, spiralno zavijena bakterija (5-14 pravilnih navoja koji se ne dotiču), dužine od 6 do 20 μm (Slika 14.15., Slika 42.1). Na svakom kraju ima tri **periplazmatske flagele**. Kreće se rotacijom i obrtanjem oko uzdužne osi. Ne može se bojiti anilinskim bojama, ali se može prikazati metodom impregnacije ili tuš-metodom po Burriju (Slika 42.2). Za promatranje žive spirohete može se kori-



Slika 42.1. *Treponema pallidum* elektronskim mikroskopom (uvećanje 36000x) (Izvor: CDC, J. Ayers, 1969. [<http://phil.cdc.gov/phil/details>]).



Slika 42.2. *Treponema pallidum* izolirana iz testisa eksperimentalno inficiranog kunića (impregnacija srebrom, modificirana metoda po Steineru) (Izvor: CDC, E.P. Ewing Jr., 1986. [<http://phil.cdc.gov/phil/details>]).

stiti mikroskopija u tamnom polju ili fazno kontrastna mikroskopija. Također, mogu se bojiti antitijelima koja su obilježena fluorescentnom bojom.

Patogene treponeme ne mogu se uzgajati na umjetnim hranjivim podlogama, nego samo avirulentni sojevi. Patogeni Nicholsov soj može se uzgojiti u testisima kunića, gdje se brzo i obilno razmnože i uzrokuju orhitis. Iz oboljelog testisa treponeme se vade štrcaljkom i mogu se koristiti kao antigen u serološkim testovima. Treponema je ranije bila svrstavana u striktno anaerobe, ali danas je poznato da može razgrađivati glukozu i oksidativnim putem.

T. pallidum ugiba vrlo brzo izvan organizma. Vrlo je osjetljiva na povišenu temperaturu, tako da se ta činjenica nekada koristila kod liječenja sifilisa: bolesnicima su se davali piretici ili *Plasmodium malariae*, a visoka temperatura koja je tom prilikom nastajala, ubijala je uzročnika sifilisa. *T. pallidum* vrlo brzo ugiba i na temperaturi od +4°C. Najbolji način čuvanja soja je zamrzavanje na -70 °C. Uzročnik sifilisa je vrlo osjetljiv na dezinficijense. Od antibiotika veoma je osjetljiva na penicilin, tetracikline i makrolide, tako da se ovi antibiotici koriste u terapiji luesa.

T. pallidum ima kompliciranu antigenu strukturu i veliki broj antigena. Od treponemskih antigena opisuju **lipopolisaharid**, koji se nalazi u vanjskoj ovojnici treponeme i ima funkciju grupno-specifičnog antigena, **termolabilni protein** koji se nalazi u bakterijskoj stijenci i koji je također grupno-specifičan, antigen flagelina, antigeni vanjske ovojnice

(npr. adhezini) i antigen koji je veoma sličan kardiolipinu.

PATOGENEZA I IMUNOST

Nemogućnost uzgoja *T. pallidum* u laboratorijskim uslovima ograničava istraživanja specifičnih virulentnih faktora u inficiranom organizmu. Nekim istraživačima uspjelo je u posljednje vrijeme klonirati gene *T. pallidum* u sojevima *E. coli*, te su izolirani njeni proteini. Na taj način je ustanovljeno da neki geni imaju ulogu u virulenciji sojeva treponeme, premda njihova uloga u patogenezi nije sasvim određena. Proteini vanjske membrane učestvuju u adherenciji bakterije na površinu stanice domaćina. Virulentne spirohete posjeduju **enzim hijaluronidazu** koji omogućuje prodor u dubinu tkiva razgrađujući međustaničnu supstanciju. Virulentne spirohete su obložene i fibronektinom koji ih štiti od fagocitoze. Lezije koje se javljaju kod luesa primarno su posljedica imunskog odgovora domaćina. Bolest se odvija u tri faze.

Mjesto ulaska spiroheta u organizam čovjeka je sluznica urogenitalnog trakta i sitne abrazije kože oko genitalnih organa. U **primarnom** stadiju pojavljuje se bezbolni ulkus u predjelu vanjskog dijela genitalnih organa, na mjestu ulaska spiroheta. Na mjestu ulaska uzročnik se umnožava 12 do 60 dana, te se formira papula koja prsne, i nastane ulkus s tvrdim podminiranim rubovima i čistim dnom, **ulcus durum** ili **tvrdi čankir** (Slika 42.3). On je bezbolan i često ostaje neprimijećen. Histološki pregled tkiva ulkusa otkriva

Sažetak 42.1. Treponema

Građa i fiziologija

Tanke spiralno zavijene spirohete, dužine 5 do 15 μm, ne mogu se prikazati bojenjem po Gramu ili Giemsa-Romanowsky nego mikroskopiranjem u tamnom polju.

Patogeni sojevi ne mogu se uzgojiti na umjetnim hranjivim podlogama nego se održavaju u testisima kunića.

Patogeneza i imunost

Proteini vanjske membrane adheriraju na stanice domaćina; hijaluronidaza pospješuje prodor treponema u tkiva i perivaskularni prostor (infiltracija).

Oblaganje bakterije fibronektinom štiti od fagocitoze.

Oštećenje tkiva nastaje u prvenstveno zbog imunskog odgovora domaćina na infekciju.

Epidemiologija

Čovjek je jedini prirodni domaćin.

Lues se širi spolnim kontaktom ili transplacentarnim prijenosom uzročnika s majke na dijete; ostale treponemske bolesti prenose se kontaktom s kožnim ili sluzničnim lezijama.

Kliničke manifestacije

Lues se razvija u tri stadija: primarni (ulcus durum), sekun-

darni (osip na koži i kondilomi na sluznicama) i tercijarni (gume u kardiovaskularnom i središnjem živčanom sistemu) Kliničke manifestacije: cor bovinum, progresivna paraliza i tabes dorsalis

Laboratorijska dijagnostika (Slika 42.4)

U primarnom stadiju: detekcija *T. pallidum* iz brisa primarne lezije mikroskopijom u tamnom polju ili pomoću direktnog testa fluorescentnih antitijela.

U sekundarnom stadiju dijagnostika se bazira na serološkim testovima koji mogu biti treponemski (IFA, TPI, TPHA) ili netreponemski (VDRL, RPR).

Kao antigen u netreponemskim testovima služi kardiolipin (lipidni ekstrakt iz tkiva sisavaca).

Liječenje, prevencija i kontrola

Penicilin je lijek izbora, alternativno se mogu davati tetraciklin ili doksiciklin ako je bolesnik alergičan na penicilin.

Mjere prevencije su kao i za ostale spolno prenosive bolesti.

Endemijski sifilis, bejel i pinta mogu se kontrolirati javnozdravstvenim mjerama (terapija i edukacija).



Slika 42.3. Kožna lezija kod bolesnika u primarnom stadiju sifilisa dijagnosticirana nakon mikroskopije u tamnom polju (Izvor: CDC, Danewicz, 1972. [<http://phil.cdc.gov/phil/details>])

endarteritis i periarteritis, i infiltraciju polimorfonuklearnih leukocita i makrofaga. Makrofagi mogu fagocitirati spirohete, ali one često preživljavaju u fagocitnoj stanici. Tvrdi čankir zaraste spontano za 10 do 45 dana. Iz primarne lezije spirohete penetriraju u ingvinalne limfne čvorove i uzrokuju njihov edem. U **sekundarnom** stadiju dolazi do diseminacije spiroheta, pa se javlja osip na koži i kondilomi na sluznicama. Ove lezije su jako bogate spirohetama, pa je u tom stadiju bolesnik veoma zarazan za svoju okolinu. Sekundarni stadij obično nastaje 2 do 3 sedmice nakon primarnog. Nakon prvog ili drugog stadija može doći do spontane remisije ili bolest progredira u **tercijarni** stadij. U ovom stadiju javlja se specifični oblik nekroze tkiva poznat pod nazivom **guma**. Gume nalazimo najčešće u kardiovaskularnom sistemu i središnjem živčanom sistemu (SŽS). One nastaju kao rezultat imunosnog odgovora domaćina na antigene treponeme. Gume u SŽS uzrokuju **pareze (tabes dorsalis)** i **progresivnu paralizu**. Kod trudnica *T. pallidum* može proći kroz placentarnu barijeru i uzrokovati infekciju fetusa (**kongenitalni lues**). Posljedica toga može biti smrt fetusa, pobačaj ili kongenitalna infekcija. Kod preživjele novorođenčadi razvijaju se teške deformacije npr. kostura i zuba (Hutchinsonovi sjekutići). Zato je zakonom obavezno da se sve trudnice serološki testiraju na sifilis. Plod se može inficirati i u vrijeme prolaza kroz inficirani porodni kanal majke (**konatalna infekcija**). Ta djeca imaju bolju prognozu od kongenitalnog sifilisa.

EPIDEMIOLOGIJA

Lues je proširen po čitavom svijetu i na trećem je mjestu uzročnika spolno prenosivih bolesti u SAD-u. Incidencija te bolesti smanjila se nakon uvođenja penicilina u terapiju u ranim 40-im godinama prošlog stoljeća. Lues se prenosi **spolnim kontaktom**, a radi se o **isključivo humanoj infekciji**. *T. pallidum* vrlo brzo ugiba izvan organizma domaćina, a budući da je vrlo osjetljiva na sušenje i dezinficijense, ne može se prenijeti preko predmeta. Infekcija se, također, može prenijeti s majke na dijete transplacentarno ili konatalno. Lues nije visoko kontagiozna bolest i najčešće se prenosi s osobe koja je u ranim stadijima bolesti, kada je prisutan veliki broj spiroheta na kožnim i sluzničnim lezijama.

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Primarni lues

Ulcus durum nastaje na mjestu ulaska spiroheta u organizam. Lezija počinje stvaranjem papule, koja egzulcerira i prelazi u ulkus s uzdignutim rubovima, uz pojavu bezbolnih otoka regionalnih limfnih čvorova. U ulkusu se nalazi obilje spiroheta koje se dalje šire krvlju i limfom po tijelu. Ulkus je bezbolan i često prolazi neopaženo, a zacijeljuje spontano nakon dva mjeseca.

Sekundarni lues

U sekundarnom luesu dolazi do bakterijemije i diseminacije spiroheta. Bolesnik ima simptome nalik na gripu s upaljenim grlom, glavoboljom, groznicom, mijalgijama, anoreksijom i limfadenopatijom. Na koži se javlja generalizirani egzantem, a na sluznicama kondilomi. Osip je makulopapulozan i pokriva čitavu površinu kože, uključujući i dlanove i tabane, a nestaje nakon nekoliko sedmica ili mjeseci. Često ga zamjene sa alergijskim reakcijama kože pogotovo što bolesnici zataje epidemiološku anamnezu.

Tercijarni lues

Oko 30% bolesnika progredira u tercijarni stadij sifilisa. U tom stadiju dolazi do kronične upale koja dovodi do destrukcije tkiva bilo kojeg organa. Granulomatozne lezije (**gume**) mogu se naći u kostima, koži, tkivu SŽS. Tercijarni lues klinički se može manifestirati kao **cor bovinum**, **neurosifilis**, **tabes dorsalis**, **progresivna paraliza**.

Kongenitalni lues

Infekcija fetusa tokom trudnoće može dovesti do fetalnih malformacija, pobačaja, mrtvorodenja ili smrti fetusa. Većina djece rodi se bez vidljivih znakova infekcija, ali se kasnije može razviti keratitis, osteohondritis, rinitis i makulopapulozni osip. U kasnijem toku bolesti, dolazi do razvoja koštanih malformacija, oštećenja zubā (**Hutchinsonovi sjekutići**), sljepoće i gluhoće.

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA (Slika 42.4)

Mikroskopija

Dijagnoza primarnog, sekundarnog ili kongenitalnog sifilisa može se postaviti mikroskopiranjem uzorka u tamnom polju, dobijenih direktno iz eksudata, iz kožnih ili sluzničkih lezija. Uzorci iz oralnih ili rektalnih lezija nisu pogodni za mikroskopiju zbog prisustva apatogenih spiroheta u uzorcima. Pouzdaniji testovi za detekciju *T. pallidum* jesu testovi direktne imunofluorescencije (DFA): bakterije se boje antitijelima koja su obilježena fluorosceinom. Test je specifičan za patogene treponeme.

Kultivacija

Patogena *T. pallidum* (Nichols-soj) ne može se uzgojiti na umjetnim hranjivim podlogama. Na umjetnim hranilištima može se uzgojiti samo apatogeni soj (Reiter-soj).

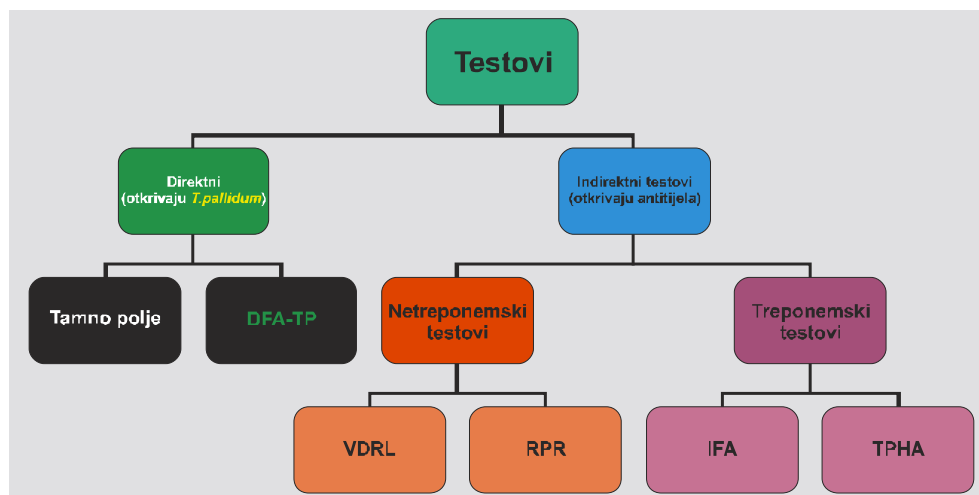
Serologija

Lues u većine bolesnika dijagnosticira se na temelju seroloških testova. Postoje dvije vrste antigena: specifični **treponemski antigeni** i nespecifični **kardiolipinski antigen (Wassermanov antigen)**.

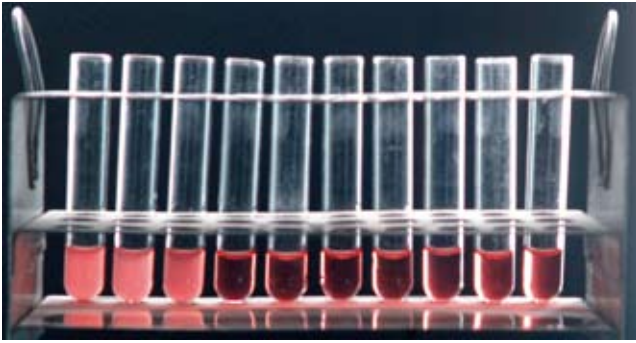
Kardiolipin je lipidni ekstrakt iz tkiva sisavaca, a koristi se u serološkoj dijagnostici sifilisa jer treponema izazove stvaranje antitijela koja unakrsno reagiraju sa kardiolipinom. Tako postoje dvije vrste testova, **treponemski (specifični)** i **netreponemski (nespecifični)** testovi.

Netreponemski testovi mjere cjelokupna antitijela (IgM i IgG) koja reagiraju na kardiolipin, a stvaraju se tokom rane faze bolesti. Antikardiolipinska antitijela pojavljuju se 1 do 3 sedmice nakon pojave tvrdog čankira, a maksimalni titar postižu u sekundarnom stadiju. Antigen za netreponemske testove se dobiva iz goveđeg srca. Dva testa koja se najčešće koriste su test reakcije vezanja komplementa Wasserman-Kolmer ili poznatiji pod nazivom **VDRL** (engl. **Veneral Disease Research Laboratory**) i **RPR** (engl. **Rapid Plasma Reagin**) test. Oba testa mjere flokulaciju kardiolipinskog antigena u prisustvu bolesničkog seruma. Testovi su semikvantitativni i izražavaju se kao: +, ++, +++ ili ++++; (+ označava najslabiju reaktivnost seruma, a ++++ označava najjaču reaktivnost seruma) (Slika 42.5). Oba testa mogu se izvesti veoma brzo. VDRL test se može koristiti i za testiranje likvora u bolesnika sa sumnjom na neurosifilis. Lažno negativni rezultati mogu se javiti kod imunodeficientnih osoba koje ne mogu stvoriti antitijela. Lažno pozitivne reakcije javljaju se kod autoimunih bolesti, viroza, malarije i drugih febrilnih oboljenja.

Treponemski testovi koriste samo *T. pallidum* kao antigen. Najčešće korišteni testovi su: **indirektni test fluorescentnih antitijela (IFA)**, **test pasivne hemaglutinacije *T. pallidum* (TPHA)** i **test imobilizacije *T. pallidum* (TPI)**, a u novije vrijeme i **imuno blot** test.



Slika 42.4. Laboratorijska dijagnostika luesa



Slika 42.5. VDRL (RVK, Wasserman-Kolmer) za dijagnostiku luesa u trudnica. U epruvetama sa mutnim sadržajem bilo je prisutno dovoljno antitijela, koja su vezala komplement, te nije došlo do hemolize krvi; u epruvetama s bistrim sadržajem, u kojima je nastupila hemoliza, nije bilo dovoljno antitijela, komplement je ostao slobodan i došlo je do hemolize eritrocita.

Kod IFA *T. pallidum* fiksirana na predmetno stakalce služi kao antigen, na koji se dodaje serum bolesnika u kojem se traže antitijela, i na to se dodaje antihumani gama globulin (konjugat) obilježen fluorescentnom bojom. Ukoliko su u serumu bolesnika prisutna specifična antitijela, ona se vežu na treponemski antigen, a na kompleks antigen-antitijelo veže se konjugat obilježen fluorescentnom bojom. Ako bolesnik nema prisutna antitijela u organizmu, izostaje vezanje na antigen (fiksiran na predmetnom stakalcu), te se dodani konjugat tokom daljnjeg procesa ispere. Kod testa pasivne hemaglutinacije *T. pallidum* je vezana na eritrocite kao nosače, a antitijela iz seruma bolesnika se vežu na ove senzibilizirane eritrocite i dolazi do hemaglutinacije. Tom prilikom na dnu epruvete (ili bunarčića) formira se rozeta od sljepljenih eritrocita. U negativnom slučaju, kada bolesnik nema antitijela, ne dolazi do vezivanja na eritrocite, te oni padnu na dno epruvete (ili bunarčića) formirajući oblik dugmeta (Slika 42.6).

Kod testa imobilizacije *T. pallidum*, antitijela iz seruma bolesnika imobiliziraju živu i pokretnu *T. pallidum* u anaerobnim uslovima u prisustvu komplementa što se prati mikroskopiranjem u tamnom polju. Ovaj test je standardni test s kojim se uspoređuju svi specifični treponemski testovi. Nedostatak ovog testa jeste u tome što je za njegovo izvođenje potreban antigen patogenog soja (iz testisa kunića). Specifični (treponemski) testovi koriste se za potvrdu pozitivnog nespecifičnog (netreponemskog) testa. U ranoj fazi sifilisa specifični treponemski testovi postaju ranije pozitivni od netreponemskih, a titar specifičnih antitijela se zadržava praktično cijeli život čak i onda kada netreponemski testovi postanu negativni. Uspješna terapija primarnog ili sekundarnog

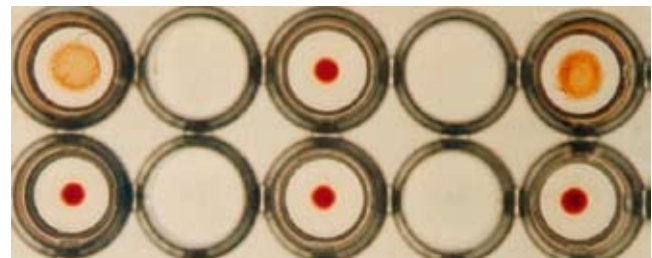
sifilisa dovodi do smanjenja titra antitijela u nespecifičnim testovima (VDRL i RPR), što znači da se ovi testovi mogu koristiti za procjenu uspješnosti terapije. Lažno pozitivni rezultati netreponemskih testova mogu se javiti u akutnih febrilnih bolesti, nakon imunizacije, u virusnim infekcijama, autoimunim bolestima, trudnoći i hiperproteinemijama. Specifičnost treponemskih testova je 97 do 99%. Za potvrdu seroloških testova može se koristiti **Western (imuno) blot**. Ovaj postupak se koristi za detekciju specifičnih antitijela na elektroforetski izdvojenim bakterijskim antigenima (proteinima) (vidi Poglavlje 14 Laboratorijska dijagnostika bakterijskih infekcija, Serološka dijagnostika).

Positivni serološki testovi u djece inficiranih majki mogu nastati zbog pasivnog prijenosa antitijela iz majke na plod, a mogu nastati i zbog specifičnog imunogenog odgovora ploda na infekciju, što je moguće razlikovati mjerenjem titra antitijela djeteta tokom perioda od 6 mjeseci; ukoliko se radi o neinficiranom djetetu, antitijela se smanjuju ispod razine detekcije unutar tri mjeseca, dok kod djeteta s kongenitalnim luesom antitijela ostaju povišena.

LIJEČENJE, PREVENCIJA I KONTROLA

Penicilin je antibiotik izbora za liječenje infekcija uzrokovanih s *T. pallidum*, a do sada nije zabilježena rezistencija. Depo-penicilin se koristi za liječenje rane faze luesa, dok se penicilin G primjenjuje u kongenitalnom i kasnom sifilisu. Tetraciklin i doksiciklin se koriste kao alternativna terapija u bolesnika koji su alergični na penicilin. Za liječenje neurosifilisa jedino se može koristiti penicilin, što može predstavljati problem u osoba preosjetljivih na penicilinske antibiotike. Uspjeh liječenja u ranim fazama sifilisa je daleko bolji od uspjeha liječenja u kasnoj fazi.

Nakon uspješno provedene terapije titar antitijela pada prilično sporo.



Slika 42.6. TPHA za dijagnostiku sifilisa. *T. pallidum* je vezana na eritrocite kao nosače; u bunarčićima u kojima su se eritrociti staložili na dno nisu prisutna antitijela, te nije došlo do vezanja eritrocite; u bunarčićima u kojima se stvorila mrežica ili rozeta, bila su prisutna antitijela koja su se vezala na *T. pallidum* na površini eritrocita, te je došlo do hemaglutinacije

Borrelia

U humanoj medicini važne su dvije vrste borelija: borelije koje uzrokuju **povratnu groznicu** (npr. **Borrelia recurrentis**) i borelije koje uzrokuju **lajmsku boreliozu (Lyme disease)**. Borelije lajmske borelioze imenujemo **Borrelia burgdorferi** sensu lato (sensu lato – u širokom smislu) i predstavlja sinonim za sve borelije koje nisu identificirane do nivoa vrste.

Povratna groznica je karakterizirana napadajima visoke temperature, groznice i tresavice koji traju nekoliko dana, nakon čega slijedi afebrilni period. Febrilni i afebrilni period se izmjenjuju nekoliko puta. Postoje dva oblika bolesti, **epidemijski** i **endemijski** oblik. Borelije koje prenose uši izazivaju epidemijski, a borelije koje prenose krpelji endemijski oblik infekcije. Lajmska boreliozna je dobila po mjestu Lyme u američkoj saveznoj državi Connecticut, gdje je prvi put opisana. Tipična klinička slika lajmske borelioze je kožna promjena **erythema** (chronicum) **migrans**. Osim kožnih promjena bolesnik može imati artritis, neuritis i miokarditis.

GRADJA I FIZIOLOGIJA

Borelije su tanke spirohete, dugačke 10-30 μm , s velikim razmakom među navojima; savitljive su i kreću se fleksijom i rotacijom oko uzdužne osi. Teško ih možemo prikazati uobičajenim metodama bojenja, kao što su bojenje po Gramu (negativno), najčešće se prikazuju mikroskopiranjem u tamnom polju. Gibanje im omogućuju periplazmatske flagele. (Slika 42.7). Borelije imaju linearni kromosom od približno 1000 kb, i mnogobrojne linearne i cirkularne plazmide što predstavlja posebnost među bakterijama. Borelijski kromosom je istovremeno jedan od najmanjih među bakterijama.

Borelije povratne groznice često mijenjaju svoju antigenu strukturu i podložne su **antigenim varijacijama**. Bakterija mijenja antigenu strukturu u toku infekcije pod utjecajem domaćinovih antitijela, a kod pojedinih vrsta je opisano više od 20 mogućih antigenih varijacija.

Kod *B. burgdorferi* sensu lato postoje **varijacije u građi lipoproteina vanjske membrane** koji se označavaju kao **Osp A-E**, što omogućuje borelijama prilagodbu na različite krpelje i sisavce. **OspA** i **OspC** dolaze do izražaja u krpeljima; OspA ima ulogu da veže boreliju na epitel crijeva krpelja. Dok krpelj siše

krv borelije migriraju iz crijeva krpelja do žlijezda slinovnica i to im omogućava OspC. To objašnjava činjenicu da krpelj mora uzimati hranu najmanje 24 do 48 h da bi došlo do prijenosa borelija.

PATOGENEZA I IMUNOST

Vrste ovoga roda ne proizvode toksine i brzo bivaju savladane kada se razvije specifični imunosni odgovor. Periodični febrilni i afebrilni ciklusi koje izazivaju borelije povratne groznice posljedica su sposobnosti borelija da razviju antigene varijacije. Kada se pojave specifična IgM-antitijela, dolazi do aglutinacije i lize (posredovane komplementom) i uzročnik se odstranjuje iz organizma. Međutim, kada je bakterija smještena u tkivima, sposobna je izmijeniti vanjsku proteinsku ovojnici (specifičnu za serotip) čime postaje antigeno nova varijanta. Ipak, kliničke manifestacije bolesti su barem djelomično posljedica oslobađanja endotoksina iz bakterije.

Prijenos *B. burgdorferi* sensu lato s krpelja na čovjeka odvija se uštrcavanjem slina krpelja i regurgitacijom crijevnog sadržaja. Borelija prijanja (adherira) na proteoglikan na humanim stanicama preko glikoaminoglikanskog receptora. Nakon toga se zadržuje u koži, a može se raširiti po tijelu limfom i krvotokom i možemo je naći u različitim ogranskim sistemima. Borelije su izolirali iz kože, krvi, likvora, sinovijske tekućine i mnogih drugih organa.

Imunosni odgovor na infekciju *B. burgdorferi* (sensu lato) razvija se sporo, nađemo ga nakon više sedmica (IgM 3-6, IgG 8-12 sedmica), a kod nekih bolesnika do njega niti ne dođe. Antitijela su u početku



Slika 42.7. Erythema chronicum migrans: kožna lezija. (Izvor: CDC, J. Gathany, 2007. [<http://phil.cdc.gov/phil/details>])

Sažetak 42.2. Borrelia**Građa i fiziologija**

Borelije su spirohete, dugačke 5 do 30 μm , imaju 3 do 10 grubih, nepravilnih navoja, a mogu obojiti anilinskim bojama (Giemsa ili Wright).

Mogu se uzgojiti u kulturi, ali zahtijevaju osobito obogaćene hranjive podloge.

Patogeneza i imunost

B. recurrentis podliježe antigenim varijacijama koje omogućuju izbjegavanje imunostnog odgovora domaćina, zbog toga se izmjenjuju febrilni i afebrilni periodi.

Imunosni odgovor domaćina na antigene *B. burgdorferi* odgovoran je za kliničke manifestacije bolesti.

Epidemiologija

Vektor za epidemijsku povratnu groznicu je prtena uš, a za endemsku je krpelj.

Rezervoar je čovjek kod epidemijskog oblika, a divlji glodavci kod endemskog oblika.

Epidemije povratne groznice nastaju za vrijeme ratova, elementarnih nepogoda i u ostalim uvjetima kada se smanjuje higijenski standard.

Lajmska bolest se prenosi preko krpelja s divljih glodavaca na čovjeka. Proširena je po čitavom svijetu.

Kliničke manifestacije

Povratna groznica se manifestira napadajima visoke tem-

perature, groznice, tresavice, mijalgija i artralgijska, koji se izmjenjuju s afebrilnim periodima

Febrilni i afebrilni periodi se izmjenjuju četiri do pet puta i nakon toga dolazi do ozdravljenja u većini slučajeva

Za lajmsku bolest je tipična migrirajuća eritematozna lezija na koži

Zbog imunostnog odgovora domaćina mogu nastati komplikacije kao što su meningitis, artritis i miokarditis.

Laboratorijska dijagnoza

Mikrobiološka dijagnoza povratne groznice postavlja se pretragom krvnog razmaza obojenog po Giemsa-Romanowsky uzetog za vrijeme febrilnog perioda.

Kod lajmske bolesti dijagnostika se temelji na serološkim testovima (ITFA, ELISA) koji dokazuju antitijela u serumu bolesnika na antigene *B. burgdorferi*.

Liječenje, prevencija i kontrola

Antibiotik izbora za liječenje povratne groznice je penicilin, a alternativno se mogu davati tetraciklini ili eritromicin; lajmska bolest se liječi primjenom amoksicilina, tetraciklina ili cefuroksima oralno, a u slučaju komplikacija daje se parenteralno penicilin ili ceftriakson.

Izlaganje krpeljima može se spriječiti primjenom insekticida ili upotrebom repelenta, te nošenjem zaštitne odjeće.

usmjerena samo na flagelin i OspC antigen. S prelaškom infekcije u kronični oblik javlja se imunostni odgovor na čitav niz borelijskih antigena, uključujući i OspA i Osp B. Antimikrobna terapija smanjuje imunostni odgovor domaćina, a titar antitijela se smanjuje sporo nakon terapije. Bolesnici koji imaju kasne komplikacije lajmske bolesti obično ostaju seropozitivni godinama.

EPIDEMIOLOGIJA

Rezervoar borelija su mnoge divlje i domaće životinje i ptice, a posebno mjesto zauzimaju divlji glodavci. Borelije se među njima prenose krpeljima. Zato su borelioze zoonoze.

Borelije povratne groznice prenose krpelji *Ornithodoros* spp. (**endemijski oblik**) i uš *Pediculus humanus* (**epidemijski oblik**). Za razliku od uši, u krpeljima se borelije mogu prenositi transovarijalno s jedne generacije na drugu dok uši ne prenose borelije s jedne generacije na drugu transovarijalno. Krpeljni oblik bolesti nije zarazan, ali ako inficirana osoba ima uši, one se mogu zaraziti sisanjem krvi na inficiranoj osobi. Nakon 4 do 5 dana uš postaje zarazna i može prenijeti infekciju na drugog čovjeka. Epidemije se događaju u prenapučenim krajevima s niskim higijenskim standardom. Ratovi i elementarne nepogode pogoduju širenju ušljivosti među sta-

novništvom i pogoduju infekciji borelijama. Krpelj prenese borelije ugrizom neposredno u kožu bolesnika dok uš defecira borelije koje sam čovjek zbog srbeža gnječenjem utrlja u kožu.

B. burgdorferi (sensu lato) prenose krpelji iz roda *Ixodes*. U Europi je vektor *Ixodes ricinus*. Najviše slučajeva infekcije događa se u ljetnim mjesecima, zato je lajmska borelioza sezonska bolest.

KLINIČKE MANIFESTACIJE**Povratna groznica**

Povratnu groznicu uzrokuju borelije povratne groznice. Inkubacija traje 3 do 10 dana. Bolest počinje naglo s vrućicom, tresavicom, te bolovima u mišićima i zglobovima. Tokom febrilnog perioda spirohete se mogu naći u krvi. Vrućica traje 3 do 5 dana, nakon čega slijedi afebrilni period. Tokom afebrilnog perioda borelije se ne nalaze u krvi. Antitijela stvorena u toku infekcije djeluju kao faktor selekcije. Relapse uzrokuju nove antigene varijante protiv kojih organizam još nema proizvedena antitijela. Febrilni i afebrilni stadiji izmjenjuju se tri do deset puta, sve dok se ne iscrpe sve mogućnosti antigenih varijacija uzročnika, a nakon toga obično dolazi do ozdravljenja. Imunitet nakon preboljele infekcije je kratkotrajan.

Lajmska boreliozna (Lyme disease)

Lajmska boreliozna se kaže s širokim spektrom različitih kliničkih manifestacija. Prva manifestacija bolesti je prstenasta kožna lezija koja se širi od sredine prema periferiji, pa je po tome bolest dobila naziv **erythema** (chronicum) **migrans**. Lajmska bolest je razdjeljena u nekoliko stadija. **Početni stadij** je erythema migrans, koji nastane 3 dana do 4 sedmice nakon ugriza krpelja i sporo se povećava tj. širi (Slika 42.7). Kožnu leziju može pratiti i sindrom nalik na gripu s vrućicom, glavoboljom, mijalgijama i artralgi-jama, a te su popratne promjene češće opisane na području Sjeverne Amerike, dok su kod europskih bolesnika rijetke. **Drugi stadij** može nastati nekoliko sedmica ili mjeseci nakon primarnog stadija i predstavlja diseminaciju borelija iz primarnog žarišta. Manifestira se artralgi-jama, neurološkim manifestacijama, promjenama na srčanom mišiću najčešće u vidu smetnji provođenja. U **tercijarnom stadiju** koji počinje nakon više mjeseci ili godina, dolazi do kroničnih lezija najčešće kože, središnjeg živčanog sistema i zglobova. Ove kasne lezije su posljedica prisutnosti (perzistencije) same borelije u organima i reakcije imunskog sistema na njihovu prisutnost.

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Uzorci krvi kod infekcije *Borrelia recurrentis* uzimaju se tokom febrilnog perioda za mikroskopske preparate i za inokulaciju u životinje.

Dijagnoza *B. burgdorferi* obično se postavlja na temelju tipične kožne lezije uz anamnestički podatak o ugrizu krpelja. U kasnijim stadijima bolesti dijagnozu je teže postaviti jer simptomi nisu specifični, tako da je neophodna laboratorijska dijagnostika. Kod infekcija s *B. burgdorferi* uzima se krv za serološke pretrage; također se uzimaju i cerebrospinalna tekućina i zglobna tekućina, ali izolacija borelija teško uspijeva.

Mikroskopija

Krvni razmaz kod infekcije s borelijama povratne groznice (npr. *Borrelia recurrentis*) oboji se metodom Giemsa-Romanowsky ili Wright, pri čemu se mikroskopski vide tanke, lagano zavijene spirohete između eritrocita.

B. burgdorferi sensu lato se može prikazati u preparatima iz bioptičkih uzoraka organa, ali je ta metoda nedovoljno osjetljiva u dijagnostici infekcije. U biop-tičkim uzorcima borelija se može identificirati monoklonskim ili poliklonskim antitijelima označenima sa fluorosceinom ili imunohistokemijskim metodama.

Biološki pokus koristimo za diagnostiku povratne groznice. Za pokus se koriste miševi ili štakori kojima se ubrizgava uzorak krvi bolesnika intraperitonealno. Nakon 2 do 4 dana uzimaju se uzorci krvi iz repnih vena i pripremaju se obojeni mikroskopski preparati (kao što je ranije opisano).

Kultivacija

Borelije se mogu uzgojiti u kompleksnim tekućim podlogama koje sadržavaju serum. Borelije lymške boreliozne prežive mnoge generacije u uvjetima *in vitro*, dok borelije povratne groznice često propadnu već nakon nekoliko supkultivacija. Kada se supkultiviraju *in vitro* borelije mogu izgubiti svoju patogenost.

B. burgdorferi sensu lato raste dobro u obogaćenim tekućim podlogama koje sadržavaju N-acetilglukozamin i dugolančane masne kiseline. Borelije se sporo umnožavaju (generacijsko vrijeme je 18 h) na umjetnim podlogama, te je potrebno da inkubiramo klinički materijal (koža, cerebrospinalna tekućina, krv, drugo) 6 do 8 sedmice. Ovoj metodi nedostaje i osjetljivost što je posljedica veoma malog broja borelija u kliničkom materijalu zato je preporučljivo da je uzorak za izolaciju čim veći (npr. 2 mL cerebrospinalne tekućine).

Organizam se najčešće može izolirati iz uzorka kožnih lezija (u 40-80 %), dok izolacija iz drugih bolesničkih uzoraka (krv, cerebrospinalna tekućina, drugo) teško uspijeva (manje od 10 %), pa se dijagnostika bazira na serologiji.

Serologija

Borelije uzgojene u kulturi mogu se koristiti kao antigen za sve serološke reakcije. Priprema zadovoljavajućeg antigena može temeljiti i na rekombinantnim antigenima.

Serološke pretrage su osnova dijagnostike kod lajmske bolesti. Najčešće korišteni serološki testovi su **imunofluorescentni (IFA)** i **enzimski imunotest (ELISA)** (Slika 42.8). Western blot ili imunoblot (rekombinantni antigeni) se radi za potvrdu rezultata dobivenih drugim serološkim testovima. Testovi se razlikuju glede specifičnosti i osjetljivosti. Upotreba pojedinih seroloških testova je ovisna od prevalencije lymške boreliozne na određenom geografskom području. Na područjima sa visokom prevalencijom lymške boreliozne je udio zdravih ljudi koji može biti serološko pozitivan i do 30 %.

Budući da je imunski odgovor bolesnika na borelijsku infekciju specifičan, prevalencija bolesti različita

ta, serološki testovi se mogu interpretirati samo uz kliničku sliku bolesnika.

Molekularna dijagnostika

Pomoću lančane polimerazne reakcije (PCR) moguće je dokazati DNK molekulu *B. burgdorferi* sensu lato u različitim tjelesnim tekućinama. Metoda je osjetljiva, specifična i brzo daje rezultate. Nedostatak je što se ovom metodom ne može razlikovati živa *B. burgdorferi* sensu lato, kod aktivnog oblika bolesti, od mrtve bakterije koju nalazimo kod inaparentnog oblika infekcije ili nakon terapije.

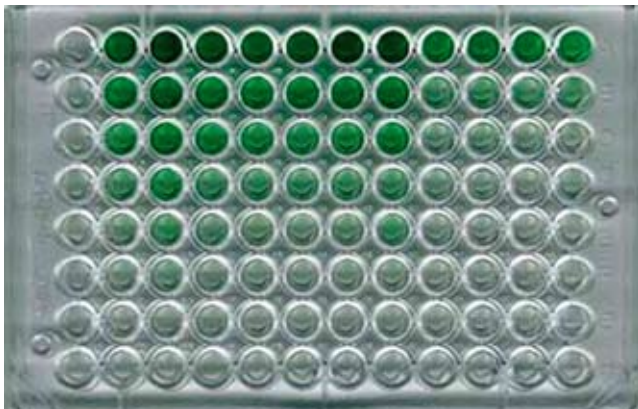
LIJEČENJE, PREVENCIJA I KONTROLA

U terapiji povratne groznice mogu se koristiti tetraciklini, makrolidi i penicilin.

U ranom stadiju lymške boreliozе (erythema migrans) infekcija se liječi primjenom doksiciklina ili amoksicilina, oralno kroz 10 do 14 dana, a može i azitromicinom 5 dana. Terapija pomaže bržem zacjeljivanju kožne lezije. U liječenju raširenih ili kasnih kliničkih slika lymške boreliozе doksiciklin pokazuje bolje djelovanje od amoksicilina, a infekcije centralnog nervnog sistema liječimo ceftriaksonom.

Prevenција boreliozа, kao i svih drugih bolesti koje prenose krpelji, jeste izbjegavanje krpelja, odnosno mjesta gdje oni žive u prirodi, nošenje zaštitne odjeće (dugačke hlače uvučene u čarape) i primjena repelenata. Kontrola glodavaca je također važna u prevenciji endemske povratne groznice, a kod epidemijske pojave bolesti, poboljšanje higijenskih uslova je veoma važna mjera.

Za povratnu groznicu nije do sada pripremljena vakcina. Rekombinantna vakcina protiv OspA antigena *B. burgdorferi* bila je odobrena za upotrebu



Slika 42.8. Imunoenzimski test (ELISA) za dijagnozu lymške bolesti: bunarčići na mikrotitar pločici u kojima je došlo do promjene boje (zeleno) sadržavaju pozitivan serum, a one koje su ostale bezbojne (nije došlo do promjene boje) negativan serum.

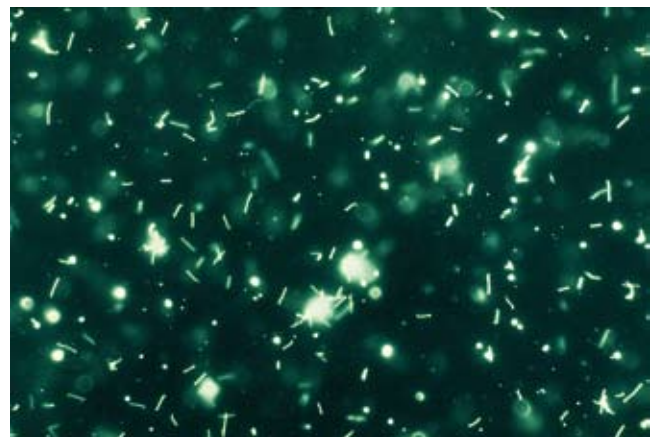
u SAD-u, ali je nedavno zabranjena jer se nije pokazala djelotvornom. Druge rekombinantne vakcine su u pripremi.

Leptospira

Patogeni sojevi iz roda *Leptospira* svrstani su u vrstu ***Leptospira interrogans***, dok su apatogene leptospire, koje žive slobodnim načinom života, smještene u vrstu ***Leptospira biflexa***. *L. interrogans* obuhvaća preko 200 serotipova, a *L. biflexa* preko 60 serotipova. Pojedini serotipvi leptospira su različito geografsko raspoređeni. Analiza molekule DNK je pokazala da se svi serotipovi mogu razvrstati u 15 bakterijskih vrsta unutar roda *Leptospira*, a odvojili su dva nova roda *Leptonema* i *Turneriella*. Zanimljivo je da većinu infekcije kod čovjeka izazovu tri vrste leptospire: *L. interrogans* sensu stricto (sensu stricto – u uskom smislu, predstavlja leptospiru koja je analizirana do nivoa vrste), *L. borgpetersenii* i *L. kirschneri*. Leptospiroze su zoonoze koje su proširene po čitavom svijetu.

GRABA I FIZIOLOGIJA

Leptospire su tanke, spiralno zavijene bakterije, na čijem se kraju nalazi kukica (Slika 8.10., Slika 42.9). Pokreću se pomoću dviju periplazmičkih flagela. Najbolje se prikazuju mikroskopijom u tamnom polju. Leptospire su **obligatni aerobi** s optimalnom temperaturom rasta između 28 °C i 30 °C. Rastu na podlogama koje su obogaćene vitaminima, dugolančanim masnim kiselinama i amonijevim solima ili životinjskim serumima. Na ovim podlogama moguće ih je izolirati iz bolesničkog materijala.



Slika 42.9. Test hemaglutinacije-lize leptospira (mikroskopija u tamnom polju) (Izvor: CDC, M. Gattton, 1961. [http://phil.cdc.gov/phil/details])

Leptospire mogu preživjeti nekoliko sedmica u vodi, osobito uz alkalni pH.

Glavni antigen je **lipopolisaharid** koji se nalazi u vanjskoj membrani leptospira i specifičan je za serotip.

PATOGENEZA I IMUNOST

Patogene leptospire mogu uzrokovati inaparentne infekcije, blagu bolest sličnu influenci ili tešku sistemsku bolest, kao što je Weilova bolest, kod koje može doći do zatajenja funkcije jetre ili bubrega. Težina bolesti ovisi o broju i virulenciji infektivnog agensa i imunosnoj obrani domaćina.

Leptospire su tanke i jako pokretljive bakterije, te mogu proći kroz neoštećenu sluznicu, a također mogu proći kroz kožu preko sitnih posjekotina i abrazija. Izvor infekcije je obično kontaminirana voda. Krvlju se šire u sva tkiva, uključujući i središnji živčani sistem (SŽS). Tokom infekcije stvaraju se antitijela koja aglutiniraju i liziraju leptospire. **Humoralni imunitet** odstranjuje leptospire, ali stvorena antitijela na leptospire i imunosni kompleksi mogu uzrokovati određene kliničke manifestacije. Imunosni kompleksi mogu se pronaći u likvoru i bubrezima nakon što su leptospire nestale iz organizma.

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Većina humanih infekcija leptospirama (**leptospiroze**) su klinički inaparentne, ili se manifestiraju simptomima sličnim gripu, a mogu se dokazati jedino nalazom specifičnih antitijela u bolesnika. Inku-

bacija kod leptospiroza traje 1 do 2 sedmice. Bolest se odvija u dva stadija. **Prvi stadij** je nalik na gripu i popraćen je povišenom temperaturom i mijalgijama; leptospire su prisutne u krvi bolesnika i često u likvoru, iako bolesnik nema simptome meningitisa. Vrućica i mijalgija nestaju za sedam dana, ili bolesnik progredira u **drugi stadij** kojeg karakterizira glavobolja, mijalgija, groznica, abdominalni bolovi i crvenilo konjunktiva. Najteži oblik bolesti (**Weilova bolest**) dovodi do vaskularnog kolapsa, trombocitopenije, krvarenja i zatajenja funkcije bubrega i jetre različitog stupnja. **Leptospiroza SŽS** svojim kliničkim tokom podsjeća na aseptički meningitis, ali ima veoma nisku stopu smrtnosti. Kultura likvora je obično negativna. **Ikterični oblik** sistemske bolesti, koji se javlja u 10% simptomatskih infekcija, ima znatno težu kliničku sliku i mortalitet od 10% do 15%. Iako Weilova bolest ima tešku kliničku sliku, rijetko dolazi do nekroze jetre, tako da bolesnici koji prežive nemaju kronično oštećenje jetre. Funkcija bubrega se, također u većini slučajeva potpuno obnovi iako bolesnici mogu biti sedmicama na dijalizi. Najteži oblik infekcije je plućna leptospiroza kod koje dolazi do obsežnih krvarenja u alveolama posljedica čega je veoma visoka smrtnost..

EPIDEMIOLOGIJA

Leptospire su proširene po čitavom svijetu. U SAD-u godišnje se registrira 100 do 200 humanih infekcija. Stvarna incidencija bolesti je značajno potcijenjena

Sažetak 42.3. Leptospira

Građa i fiziologija

Leptospire su tanke spirohete, dugačke 6 μm do 20 μm, s velikim brojem gustih navoja i kukicama na krajevima, tako da podsjećaju na oprugu; obligatni su anaerobe, a rastu sporo u kulturi.

Patogeneza i imunitet

Leptospire vrše direktnu invaziju u tkivo u kojem se zatim repliciraju.

Mogu uzrokovati stvaranje imunosnih kompleksa u bubrenim glomerulima.

Epidemiologija

Rezervoar leptospira su divlji glodavci, sisavci i životinje na farmama.

Čovjek se zarazi slučajno, u kontaktu s ekskretima zaraženih životinja, izlaganjem vodi koja je kontaminirana urinom inficiranih životinja; profesionalne infekcije javljaju se kod veterinarima, poljoprivrednicima, radnika u preradi animalnih produkata, kanalizacijskih radnika i radnika na rižinim poljima.

Mikroorganizmi prodiru kroz sitne ozljede na koži ili kroz sluznice.

Leptospire su proširene po čitavom svijetu, a infekcije se javljaju češće u ljetnim mjesecima.

Kliničke manifestacije

U većini slučajeva leptospiroza je blaga bolest nalik na gripu. Najteži oblik je Weilova bolest koja se manifestira oštećenjem bubrega, jetre, vaskulitisom, trombocitopenijom i hemoragijama.

Laboratorijska dijagnoza

Mikroskopija nije korisna za dijagnostiku leptospiroza.

Uzorak krvi ili likvora treba uzeti u prvih 7 - 10 dana bolesti, a uzorak urina nakon prve sedmice; uzorci se inokuliraju na hranjive podloge.

Serološke metode se najčešće primjenjuju i imaju visoku osjetljivost i specifičnost, osobito test aglutinacije-lize.

Liječenje, prevencija i kontrola

Terapija leptospiroza provodi se davanjem penicilina ili doksiciklina, a doksiciklin se može koristiti i za profilaksu.

U endemskim područjima, stoka i kućni ljubimci se trebaju vakcinisati.

Potrebno je provoditi kontrolu nad glodavcima.

zbog toga što je većina infekcija blaga i pogrešno se dijagnosticira kao influenza ili aseptički meningitis. Rezervoar leptospira su različite vrste divljih glodavaca i malih sisavaca, u kojih leptospire uzrokuju obično asimptomatske infekcije, u toku kojih spirohete koloniziraju bubrežne tubule i izlučuju se urinom u velikom broju. Infekcija se sa divljih životinja može prenijeti na domaće životinje na poljoprivrednim dobrima gdje je njihov kontakt neposredan. Tako mnoge domaće životinje (svinje, goveda, konji, ovce, psi, mačke) mogu postati izvor infekcije za čovjeka. Urin u kojem se nalaze uzročnici izvor je kontaminacije voda u okolišu (rijeke, potoci, stajalice vode) i (vlažne) zemlje. Izvor infekcije za čovjeka je kontaminirana voda ili direktni kontakt s inficiranom životinjom. Najčešće oboljevaju osobe koje profesionalno dolaze u kontakt s inficiranim životinjama ili njihovim ekskretima, kao što su poljoprivrednici, stočari, veterinari, radnici u kanalizacijama ili u poljima riže. Infekcije se češće javljaju u ljetnim mjesecima.

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Mikroskopija

Uzorci za detekciju leptospira su krv, cerebrospinalna tekućina, urin ili tkivo. Leptospire se teško prikazuju uobičajenim metodama bojenja. Bojenje po Gramu ili srebrnim solima nije pouzdano u dijagnostici. Mikroskopija u tamnom polju može davati lažno pozitivne nalaze jer se leptospire mogu zamijeniti za proteinske filamente.

U specijaliziranim laboratorijima se koriste monoklonska ili poliklonska antitijela obilježena fluoresceinom za promatranje u fluorescentnom mikroskopu. S obzirom da je broj leptospira u uzorcima mali, metoda nije zaživjela u rutinskoj dijagnostici.

Kultivacija

Leptospire su prisutne u krvi i likvoru u prvih 10 dana infekcije odnosno dok bolesnik ne razvije specifična antitijela i ukoliko nije bio liječen sa antibioticima. Zato ih možemo izolirati iz krvi i likvora u početku infekcije. Izolacija iz urina je moguća nakon prve sedmice bolesti. Izlučivanje urinom obično traje do tri mjeseca ukoliko bolesnik nije bio liječen sa antibioticima. Antibiotička terapija vrlo brzo ubije leptospire. Budući da je koncentracija leptospira u biološkim tekućinama niska, potrebno je ponavljati

pretragu nekoliko puta. Inhibitori rasta koji su prisutni u krvi i urinu mogu usporiti ili onemogućiti izolaciju leptospira.

Leptospire se mogu uzgojiti u posebno obogaćenim podlogama. One rastu sporo (generacijsko vrijeme iznosi od 6 h do 16 h). Inkubacija kliničkog materijala mora trajati do 4 mjeseca, premda je većina kultura pozitivna u roku od dvije sedmice. Optimalna temperatura rasta je 28°C do 30°C.

Molekularne metode

Lančana polimerazna reakcija (PCR) je osjetljivija metoda od kulture, ali nije primjenjiva u većini laboratorija.

Serologija

Serološke metode najčešće su primjenjive u većini laboratorija, budući da je kultura zahtijevna i dugotrajna. Referentna metoda u serologiji je test aglutinacije-lize. Princip testa zasniva se na činjenici da antitijela iz seruma bolesnika aglutiniraju i liziraju laboratorijski uzgojene leptospire. Test se očitava u tamnom polju (Slika 42.9). Potrebno je koristiti cijeli set različitih leptospiralnih antigena (tj. živih kultura leptospira) s obzirom da su bolesnikova antitijela usmjerena na antigene serotipa leptospire koja je izazvala infekciju. Alternativni testovi su indirektna hemaglutinacija (IH), aglutinacija na stakalcu i ELISA. Svi ovi testovi slabije su osjetljivi i specifični od aglutinacije-lize.

LIJEČENJE, KONTROLA I PREVENCIJA

Blaži oblici leptospiroze, u kojih nema oštećenja bubrega i jetre, obično nisu fatalni. Lijek izbora je penicilin (parenteralno) ili doksiciklin (oralno). Doksiciklin se aplicira kod blažih oblika bolesti, dok se teži oblici liječe parenteralnim davanjem penicilina ili ampicilina. Leptospirozi su osobito izloženi svi oni koji profesionalno dolaze u kontakt s ekskretima glodavaca (poljoprivrednici, rudari, ribari). Za profilaksu kod osoba izloženih inficiranim životinjama ili vodi kontaminiranoj urinom, koristi se doksiciklin.

Leptospiroza se teško može eradicirati jer su leptospire proširene među divljim i domaćim životinjama. Kontrola glodavaca je, također, važna za eliminaciju leptospira iz okoliša. Preporučuje se vakcinacija životinja na farmama i kućnih ljubimaca u područjima gdje su leptospire proširene.

Literatura

- Afzelius A. Erythema cronicum migrans. Acta Dermato-Venereol 1921; 2:120-5.
- Akins DR, Bourell KW, Caimano MJ, Norgard MV, Radolf JD. A new animal model for studying Lyme disease spirochetes in a mammalian host-adapted state. J Clin Invest 1998; 101: 2240-50.
- Alexander AD, Evans LB, Toussaint AJ, Marchwicki R, McCrumb FR. Leptospirosis in Malaya. Antigenic analysis of 110 leptospiral isolates and other serologic studies. Am J Trop Med Hyg 1957; 6: 871-89.
- Alexander AD, Lessel EF, Evans LB, Franck E, Green SS. Preservation of leptospires by liquid- nitrogen refrigeration. Int J Syst Bacteriol 1972; 22: 166-9.
- Alston JM, Broom JC. Leptospirosis in man and animals., Edinburgh: E. and S. Livingstone, 1958.
- Anderson JF. Epizootiology of *Borrelia* in Ixodes tick vectors and reservoir hosts. Rev Infect Dis 1989; 11: 1451-9.
- Barbour AG, Tessier SL, Todd WJ. Lyme disease spirochete and ixodid tick spirochetes share a common surface antigenic determinant defined by a monoclonal antibody. Infect Immun 1983; 41: 795-804.
- Barbour AG, Burgdorfer W, Hayes SF, Peter O, Aeschlimann A. Isolation of cultivable spirochete from Ixodes ricinus ticks of Switzerland. Curr Microbiol 1983; 8: 123-6.
- Barbour AG. Plasmid analysis of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme borreliosis agents. J Clin Microbiol 1988; 26: 475-8.
- Barbour AG. The diagnosis of Lyme disease: rewards and perils. Ann Intern Med 1989; 110:501-2.
- Bathold SW, Moody KD, Terwilliger GA, Jacoby RO, Steere AS. An animal model for Lyme arthritis. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 264-73.
- Boyer KM, Munford RS, Maupin GO, Pattison CP, Fox MD, Barnes AM, Jones WL, Maynard JE. Tick borne relapsing fever: an interstate outbreak originating at Grand Canyon National Park. Am J Epidemiol 1977; 105: 469-79.
- Brendle JJ, Rogul M, Alexander AD. Deoxyribonucleic acid hybridization among selected leptospiral serotypes. Int J Syst Bacteriol 1974; 24: 205-14.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology. (23. izd.). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004: 331-42.
- Brown PD, Levett PN. Differentiation of *Leptospira* species and serovars by PCR restriction endonuclease analysis, arbitrarily primed PCR and low stringency PCR. J Med Microbiol 1997; 46: 173-81.
- Bryceson ADE, Parry EHO, Perine PL, Warrell DA, Vukotich D, Leithead CS. Louse-borne relapsing fever. A clinical and laboratory study of 62 cases in Ethiopia and a reconsideration of the literature. J Med 1970; 39: 129-70.
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? Science 1982; 216: 1317-9.
- Burgdorfer W. The New Zealand White rabbit: an experimental host for infecting ticks with Lyme disease spirochetes. Yale J Biol Med 1984; 57: 609-12.
- Burgdorfer W. Discovery of the Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. Yale J Biol Med 1984; 57: 515-20.
- Burgdorfer W. Vector/host relationships of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Rheum Dis Clin N Am 1989; 15: 775-87.
- Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease-United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 45: 481.
- Chappel RJ, Adler B, Ballard SA, Fainee S, Jones RT, Miller BD, Swaing JA. Enzymatic radioimmunoassay for detecting *Leptospira interrogans* serovar pomona in the urine of experimentally-infected pigs. Vet Microbiol 1985; 10: 179-86.
- Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J Infect Dis 1993; 167: 400-4.
- Faine S. Leptospirosis. In: Hausler WJ Jr, Sussman M, eds. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. London: Arnold; 1998: 849-869.
- Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis. 1995; 21: 1-8.
- Fitzgerald TK. *Treponema*. U: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. Manual of Clinical Microbiology, 5. izd.). Washington D. C.: American Society for Microbiology. American Society for Microbiology, 1991: 567-71.
- Fraser CM, Casjens S, Huang WM, Sutton GG, Clayton R, Lathigra R, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Nature 1997; 390: 553-5.
- Koneman EW, Allen SD, Dowell WR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. Diagnostic Microbiology. (3. izd.). Philadelphia: Lippincott Company, 1988: 765-75.
- Merien F, Baranton G, Perolat P. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. J Infect Dis 1995; 172: 281-5.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of Clinical Microbiology. (8. izd.). Washington D. C.: American Society for Microbiology, 2003: 427-42.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, Aquero-Rosenfeld M. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med 1996; 100: 502-8.
- Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: Recommendations for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1991; 114: 472-81.
- Srebočan V, Gomerčić H. Veterinarski priručnik. Zagreb: JUMENA, 1989.
- White DJ, Chang HG, Benach JL, Bosler EM, Meldrum SC, Means RG, Debbie JG, Birkhead GS, Morse DL. The geographic spread and temporal increase of the Lyme disease epidemic. JAMA 1991; 266: 1230-6.
- Weyant RS, Bragg SL, Kaufmann AF. *Leptospira* and *Leptonema*. U: Murray PR, Baron EJ, Phaller MA, Tenover FC, Tenover FC, ur. Manual of clinical microbiology. (7. izd.). Washington, D. C.: American Society for Microbiology, 1999: 739-45.