



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Κροτωνογενείς λοιμώξεις στην Ελλάδα:
το πρόβλημα και η πρόληψη**

Ιωάννης Γ. Γωνιωτάκης

Ιατρός - Ειδικευόμενος Παιδιατρικής

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2018

Επιβλέποντες:

1. Εμμανουήλ Γαλανάκης, Καθηγητής Παιδιατρικής με έμφαση στις Παιδιατρικές Λοιμώσεις, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
2. Διαμαντής Κοφτερίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Παθολογίας - Λοιμωξιολόγος, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
3. Άννα Παπά - Κονιδάρη, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία δεν θα μπορούσε να είχε πραγματοποιηθεί δίχως την έμπνευση και καθοδήγηση του Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Εμμανουήλ Γαλανάκη που πάντα με τις καλοπροαίρετες παρατηρήσεις του προσπαθεί να με παρακινήσει να δουλέψω ολοένα και πιο ουσιαστικά. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους καθηγητές κ. Διαμαντή Κοφτερίδη και κ. Άννα Παπά-Κονιδάρη για την τιμή που μου έκαναν να επιβλέψουν ως μέλη της τριμελούς επιτροπής την παρούσα μεταπτυχιακή εργασία. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Λέκτορα Παιδιατρικής κ. Χρυσούλα Περδικογιάννη που με το εκπαιδευτικό, ερευνητικό και ιατρικό της έργο αποτελεί πάντα πηγή έμπνευσης και συνεχούς ενίσχυσης για νέους ιατρούς και ερευνητές. Δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις ευχαριστίες στο πρόσωπο της Λέκτορα Παιδονευρολογίας κ. Λάγιας Βοργιά για την αμέριστη εμπιστοσύνη που δείχνει στο πρόσωπό μου και προσπαθεί πάντα να με κάνει καλύτερο επιστήμονα και άνθρωπο.

Η ύπαρξη σωστών φίλων και συνεργατών αποτελεί ισχυρό όπλο για την επιτυχία κάθε ανθρώπου. Γι' αυτό και δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τους ειδικευόμενους ιατρούς της Παιδιατρικής Κλινικής του ΠΑΓΝΗ κ. Χριστίνα Καμάρη και κ. Πασχάλη Ματζινό, τους παιδιάτρους κ. Ηλιάννα Μανιαδάκη, κ. Μαρία Κατσουράκη, κ. Φωτεινή Βρουβάκη, κ. Μαρίλια Λιουδάκη και τη νοσηλεύτρια Ηρώ Χατζάκη, καθώς για την ουσιαστική υποστήριξή τους και τις χρήσιμες παρατηρήσεις τους όποτε τους ζήτησα τη συμβουλή τους κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης αυτής της μεταπτυχιακής μελέτης.

Στους γονείς μου που μόχθησαν για να με μεγαλώσουν και να με βοηθήσουν όσο περισσότερο μπορούσαν και σε αυτή τη φάση της ζωής μου.

Στον αδερφό μου για τις χρήσιμες συμβουλές του στο κομμάτι της συγγραφής του δοκιμίου.

Στον άνθρωπό μου που ανέχεται και υπομένει τις παραξενιές μου, τα νεύρα μου και τις ατέλειωτες ώρες δουλειάς στο νοσοκομείο και στο σπίτι.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	4
Abstract	6
Συντομογραφίες	7
1. Εισαγωγή	9
1.1. Ιστορική Αναδρομή	9
1.2. Κρότωναes – γενικά χαρακτηριστικά	9
1.3. Νοσήματα διαβιβαζόμενα μέσω κροτώνων	10
2. Μεθοδολογία	18
3. Επιδημιολογία κροτωνο-μεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα	20
3.1. Ρικετσιώσεις μεταδιδόμενες από νυγμό κρότωνα	20
3.2. Ανθρώπινη Κοκκιοκυτταρική Αναπλάσμωση	28
3.3. Νόσος Lyme	29
3.4. Αιμορραγικός πυρετός Κριμαίας – Κονγκό (CCHF)	30
3.5. Εγκεφαλίτιδα μεταδιδόμενη από κρότωναes	32
4. Πρόληψη μετάδοσης νοσημάτων μέσω κροτώνων	34
4.1. Μέτρα πρόληψης μετάδοσης κροτωνογενών νοσημάτων σε ατομικό επίπεδο στον Ελλαδικό χώρο	34
4.2. Μέτρα πρόληψης μετάδοσης κροτωνογενών νοσημάτων σε επίπεδο περιβάλλοντος και ξενιστών-υποδόχων στον Ελλαδικό χώρο	42
4.3. Μελλοντικές κατευθύνσεις – βιολογικός έλεγχος κροτώνων	44
4.4. Μελλοντικές κατευθύνσεις – έλεγχος κροτώνων μέσω αντι-κροτωνικών εμβολίων	45
4.5. Σύστημα ολοκληρωμένης διαχείρισης κροτώνων	46
5. Συζήτηση	47
5.1. Περιορισμοί μελέτης	51
5.2. Μελλοντικοί ορίζοντες	53
6. Συμπεράσματα και σημεία-κλειδιά	55
7. Βιβλιογραφία	58
8. Εικόνες – Πίνακες	68

Περίληψη

Τίτλος εργασίας:	Κροτωνογενείς λοιμώξεις στην Ελλάδα: το πρόβλημα και η πρόληψη
Του:	Ιωάννη Γωνιωτάκη, Ιατρού – ειδικευόμενου Παιδιατρικής
Επιβλέποντες:	Ε. Γαλανάκης, Δ. Κοφτερίδης, Α. Παπά-Κονιδάρη
Ημερομηνία:	Φεβρουάριος 2018

Οι κρότωνες είναι αυστηρά αιματοφάγα εκτοπαράσιτα των σπονδυλωτών και ευθύνονται για την μετάδοση ενός μεγάλου αριθμού δυνητικά απειλητικών για τη ζωή νοσημάτων σε ανθρώπους και ζώα. Ένας μεγάλος αριθμός βακτηριακών, ιικών και παρασιτικών ζωνοδόσων έχουν αναδυθεί στην Ευρώπη κατά την τελευταία 30ετία δημιουργώντας νέες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό (α) να αναδείξει μέσα από ένα συλλογικό πρίσμα την επιδημιολογία των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στον ελλαδικό χώρο όπως καταγράφεται εν έτει 2017 και (β) να παρουσιάσει επιγραμματικά τις κύριες μεθόδους πρόληψης της εμφάνισης των νοσημάτων αυτών μέσω της διαχείρισης σε επίπεδο ατόμου, σε επίπεδο περιβάλλοντος, σε επίπεδο υπόδοχων - ξενιστών και σε επίπεδο κροτώνων. Στην Ελλάδα, οι ρικετσιώσεις αποτελούν τα συχνότερα κροτωνο-μεταδιδόμενα νοσήματα, με συχνότερη όλων τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό. Ακόμα, έχουν αναφερθεί σποραδικά κρούσματα άλλων κροτωνο-μεταδιδόμενων ρικετσιώσεων της ομάδας του κηλιδώδους πυρετού (LAR, TIBOLA/DEBONEL και ρικετσιώσεις που οφείλονται στις *Rickettsia massiliae* και *R. aeschlimannii*). Πλήθος δεδομένων υποδεικνύουν την ύπαρξη ρικετσιών σε κρότωνες στον ελλαδικό χώρο. Αντίθετα, λίγα είναι γνωστά για την επιδημιολογία της αναπλάσμωσης στον ελλαδικό χώρο. Οροεπιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν την κυκλοφορία του παθογόνου *Anaplasma phagocytophilum* στα βόρεια και νότια τμήματα της χώρας, ενώ δεδομένα από κρότωνες φανερώνουν την ύπαρξη του βακτηρίου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Περιπτώσεις αναπλάσμωσης έχουν αναφερθεί κυρίως στην περιοχή των Χανίων Κρήτης. Ακόμα, παρά το γεγονός ότι η παρουσία του κρότωνα *Ixodes ricinus* είναι γνωστή σε περιοχές της Βορείου Ελλάδας (Μακεδονία – Θράκη), η νόσος Lyme φαίνεται να εμφανίζεται εξαιρετικά σπάνια. Ο αιμορραγικός πυρετός Κριμαίας – Κονγκό (CCHF) αποτελεί νόσημα άμεσης και υποχρεωτικής δήλωσης στο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν εξαιρετικά περιορισμένη κυκλοφορία του CCHF στην Ελλάδα με μόνο ένα καταγεγραμμένο

περιστατικό κατά το 2008. Ωστόσο, ιδιαίτερη επαγρύπνηση απαιτείται για την πιθανή εισαγωγή του ιού από ενδημικές περιοχές μέσω του εμπορίου ζώων και των μεταναστευτικών πουλιών. Τέλος, ο ιός της κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας (tick-borne encephalitis virus, TBEV) δεν θεωρείται ενδημικός στην περιοχή της Ελλάδας. Ωστόσο, έχουν επιβεβαιωθεί εργαστηριακά δύο περιστατικά, ένα το 2014 και ένα το 2016, στους νομούς Καβάλας και Αργολίδας, αντίστοιχα. Η ύπαρξη στελεχών εγκεφαλίτιδας της ελληνικής αίγας (Greek goat encephalitis virus, GGEV) στον Ελλαδικό χώρο, ιών που ανήκουν στο σύμπλεγμα TBEV, αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας για τον καθορισμό της πραγματικής παθογονικότητας (in vivo και in vitro) των στελεχών αυτών. Τα μέτρα ατομικής προφύλαξης αποτελούν την πιο αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης για την αποφυγή λοιμώξεων από νοσήματα που μεταδίδονται μέσω νυγμού κρότων. Στην Ελλάδα, τα μέτρα ατομικής προφύλαξης προωθούνται μέσω εντύπων στο ευρύ κοινό διαθέσιμων μέσω του ΚΕΕΛΠΝΟ. Τα μόνα αποτελεσματικά εμβόλια που κυκλοφορούν ευρέως έναντι κροτωνογενών νοσημάτων στον άνθρωπο είναι αυτά της TBE, μετά και την απόσυρση του εμβολίου έναντι της νόσου Lyme. Στην Ελλάδα, εμβόλια έναντι της TBE δεν χορηγούνται παρά μόνο σε άτομα που ενδέχεται να ταξιδέψουν σε περιοχές όπου η νόσος είναι ενδημική και πρόκειται να λάβουν μέρος σε δραστηριότητες σε δασικές περιοχές κατά την περίοδο της άνοιξης και του καλοκαιριού. Τα συστήματα ολοκληρωμένης διαχείρισης κροτώνων περιλαμβάνουν τη χρήση πρακτικών σε επίπεδο περιβάλλοντος για τη μείωση των κροτώνων και των ζώων-ξενιστών πέριξ κατοικημένων περιοχών, τη διαχείριση-θεραπεία των ζώων ξενιστών και στοχευμένες εφαρμογές ελάχιστα τοξικών ακαρεοκτόνων σε ενδιαιτήματα με υψηλό αριθμό κροτώνων. Ο απόλυτος στόχος αδιαμφισβήτητα είναι η μείωση των περιστατικών νόσου στον άνθρωπο. Καινοτόμες μέθοδοι βιολογικού ελέγχου των κροτώνων και εμβόλια έναντι των κροτώνων απαιτούν σημαντικά πεδία σύγχρονης έρευνας. Η ικανότητα των λοιμωδών παραγόντων να διαπερνούν το φράγμα μεταξύ των ειδών εξηγεί γιατί πολυάριθμα νοσήματα που μεταδίδονται μέσω διαβιβαστών προσβάλλουν τον άνθρωπο. Καθώς η ανάδυση ενός λοιμώδους νοσήματος φαίνεται να είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας σύνθετης, πολυπαραγοντικής διαδικασίας, είναι αναμενόμενο ότι είναι εξαιρετικά δύσκολο να προβλεφθεί και να υπάρξει η αντίστοιχη απόκριση από πλευράς δημόσιας υγείας για τον περιορισμό του.

Λέξεις κλειδιά: κρότωνες, νοσήματα, άνθρωπος, Ελλάδα, Rickettsia, Anaplasma, CCHF, πρόληψη

Abstract

Title: Tick-borne diseases in Greece: the problem and preventive measures

By: Ioannis Goniotakis

Supervisors: E. Galanakis, D. Kofteridis, A. Papa-Konidari

Date: February 2018

Ticks are obligate blood sucking ectoparasites which are responsible for many life-threatening diseases in human and animals. Many zoonoses of bacterial, viral and parasitic origin have emerged in Europe the last 30 years creating challenges for European public health authorities. The present review aims at describing the current epidemiology of tick-borne diseases in Greece and briefly analyzing the main preventive measures against these diseases from different aspects. Tick-borne rickettsial diseases are the most commonly encountered tick-borne diseases in Greece. Mediterranean Spotted Fever is the most common, while sporadic cases of other rickettsioses (LAR, TIBOLA/DEBONEL and rickettsioses due to *Rickettsia aeschlimannii* and *R. massiliae*) do occur. The presence of rickettsiae in Greek ticks is well-documented. Seroepidemiological and molecular studies document the presence of *Anaplasma phagocytophilum* in Greece. Human granulocytic anaplasmosis (HGA) cases have been described on the island of Crete (Chania). Moreover, despite the presence of *Ixodes ricinus* ticks in Northern Greece, Lyme disease cases are rarely described. Current data suggest very limited presence of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Greece, where a single case has been documented in 2008. However, disease preparedness is essential because of the possibility of spread of CCHF from endemic foci via animal trade and via migratory birds. Tick-borne encephalitis (TBE) is not considered endemic in Greece. Despite this fact, two serologically confirmed cases of TBE have been reported (Kavala prefecture - 2014, Argolida prefecture - 2016). The presence of Greek goat encephalitis virus (GGEV), a strain belonging to TBEV complex, emphasizes the need for further studies to decipher the actual pathogenicity of this strain. Personal protection measures are the most efficient way to prevent tick borne diseases. In Greece, information regarding personal protection measures against ticks is publicly distributed by the Hellenic CDC. TBE vaccine is not mandatory for Greek population; however, it is strongly recommended for travelers in endemic foci if they will be involved in outdoor activities during spring and summer.

The only vaccines currently on market for tick borne diseases are TBE vaccines from various brands after the withdrawal of Lyme disease vaccines. The integrated tick control management plans use different control strategies to effectively reduce the number of ticks in defined areas aiming at reducing human disease by tick-transmitted pathogens. Innovative biological control methods and anti-tick vaccines are scientific objects for future research. The ability of various pathogens to cross the species-specific borders explains why several vector-borne diseases affect humans. As the emergence or re-emergence of an infectious disease seems to be the result of a complex, multifactorial procedure, it seems utopian for public health to predict precisely and eliminate a future tick-borne disease threat.

Key words: ticks, Tick-borne disease, human, Greece, Rickettsia, Anaplasma, Crimean-Congo hemorrhagic fever, prevention

Συντομογραφίες

- AF** Astrakhan Fever
ALKV Alkhurma Virus
CCHF(V) Crimean Congo Hemorrhagic Fever (Virus)
CDC Center for Diseases Control
DEBONEL Dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy
DEET N, N-diethyl-3-methylbenzamide
ECDC European Centre for Disease Prevention and Control
ELISA Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPA Environmental Protection Agency
GGEV Greek Goat Encephalitis Virus
G6PD Glucose-6-phosphate dehydrogenase
HGA Human Granulocytic Anaplasmosis
HLA-DR Human Leucocyte Antigen – antigen D Related
hLFA-1 human lymphocyte function-associated antigen 1
ISF Israeli Spotted Fever
KFDV Kyasanur Forest Disease Virus
LAR Lymphangitis-Associated Rickettsiosis
LDH Lactate Dehydrogenase
LGTV Langat Virus
LIV Looping Ill Virus
MSF Mediterranean Spotted Fever
OHFV Omsk Hemorrhagic Fever Virus
OspA Outer Surface Protein A
POWV Powassan Virus
TBE(V) Tick Borne Encephalitis (Virus)
TBE-Eu Tick Borne Encephalitis, European strain
TBE-FE Tick Borne Encephalitis, Far Eastern strain
TBE-Sib Tick-borne Encephalitis, Siberian strain
TIBOLA Tick-borne lymphadenopathy
ΚΕΕΛΠΝΟ Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
ΜΚΠ Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός
ΟΚΠ Ομάδα Κηλιδωδών Πυρετών
ΟΤ Ομάδα Τύφου

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Ιστορική Αναδρομή

Η ύπαρξη των κροτώνων χάνεται στα βάθη της ιστορίας της δημιουργίας του πλανήτη. Πρόσφατα, κρότωνα που τρέφονταν σε δεινόσαυρους βρέθηκαν ενσωματωμένοι σε κομμάτι κεχριμπαριού, ευρήματα που τοποθετούνται χρονολογικά πριν 99 εκατομμύρια έτη, στην Κρητιδική περίοδο (Εικόνα 1α) (1). Σπειροχαίτες που μοιάζουν μορφολογικά με τα σημερινά είδη *Borrelia* εντοπίστηκαν στο γαστρεντερικό σωλήνα απολιθωμάτων κροτώνων *Amblyomma* που βρέθηκαν σε ορυχεία κεχριμπαριού στη Δομινικανή Δημοκρατία και χρονολογούνται πριν 15-20 εκατομμύρια χρόνια (Εικόνα 1β) (2). Η πρώτη αναφορά για την πρόκληση νόσου από κρότωνα («κυρετός από κρότωνα») γίνεται σε μια περγαμινή που χρονολογείται στον 16^ο αιώνα π.Χ. Σε τμήμα ζωγραφικής σε τάφο της νεκρόπολης Dra' Abu el-Naga' που βρίσκεται στην περιοχή Θήβαι (γνωστή στους αρχαίους Αιγύπτιους ως Waset) στη Δυτική Όχθη του Νείλου και χρονολογείται στην εποχή της πρώιμης 18^{ης} δυναστείας της Hatshepsut III (1500 π.Χ.) καταγράφεται η παλαιότερη απεικόνιση της ύπαρξης κροτώνων (3). Στη ζωγραφική αναπαρίσταται τμήμα της κεφαλής ενός ζώου, πιθανά ύαινας, που φέρει τρεις προσκολλημένους κρότωνα στην περιοχή του αυτιού (Εικόνα 1γ). Ο Αριστοτέλης στο έργο του «Των περί τα ζώα ιστοριών» αναφέρει ότι «Οί δέ κρότωνα γίνονται ἐκ τῆς ἀγρώστεως...» και περιγράφει ότι οι κρότωνα είναι «κυνοραϊσταί», δηλαδή ειδική παρασιτικά πλάσματα. Ακόμα περιγράφει την ύπαρξη των κροτώνων σε διάφορα ζώα λέγοντας «Πλὴν ὄνος οὐκ ἔχει οὔτε φθειρας οὔτε κρότωνα. Οἱ δὲ βόες ἔχουσιν ἄμφω· τὰ δὲ πρόβατα καὶ αἴγες κρότωνα, φθειρας δ' οὐκ ἔχουσιν». Οι Smith και Kilbourne πρώτοι έδειξαν ότι οι κρότωνα ευθύνονται για τη μετάδοση νοσημάτων μέσω των πειραμάτων μετάδοσης της *Babesia bigemina* από κρότωνα *Boophilus annulatus* σε βοοειδή (4). Έκτοτε το ενδιαφέρον γύρω από τους κρότωνα και τα νοσήματα που μεταδίδουν ολοένα και μεγαλώνει.

1.2. Κρότωνα – γενικά χαρακτηριστικά

Οι κρότωνα είναι αυστηρά αιματοφάγα εκτοπαράσιτα των σπονδυλωτών και ευθύνονται για την μετάδοση ενός μεγάλου αριθμού δυνητικά απειλητικών για τη ζωή νοσημάτων σε ανθρώπους και ζώα (5). Οι κρότωνα φυλογενετικά ταξινομούνται στο φύλο των αρθροπόδων (Arthropoda) και την τάξη των Αραχνιδών (Arachnida). Αν και εκ πρώτης όψεως οι κρότωνα μοιάζουν με τα έντομα, ωστόσο έχουν αρκετές διαφορές και ανήκουν σε μια εντελώς διαφορετική τάξη (Insecta) εντός του φύλου των

Αραχνιδών. Οι κρότωναες διαθέτουν ένα σώμα που υποδιαιρείται σε 2 διακριτά μέρη και οι ενήλικες διαθέτουν 4 ζεύγη ποδιών. Αντίθετα, τα έντομα διαθέτουν σώμα που υποδιαιρείται σε 3 διακριτά μέρη, ενώ διαθέτουν φτερά-κεραίες και 3 ζεύγη ποδιών. Παγκοσμίως έχουν καταγραφεί περίπου 900 διαφορετικά είδη κροτώνων που ταξινομούνται σε 3 διαφορετικές οικογένειες. Οι δύο κύριες οικογένειες είναι η οικογένεια *Ixodidae* (κρότωναες με σκληρό κέλυφος) και η οικογένεια *Argasidae* (κρότωναες με μαλακό κέλυφος). Αν και όλοι οι κρότωναες δύνανται να μεταδώσουν παθογόνα, οι σκληροί κρότωναες έχουν πολύπλοκους κύκλους ζωής που περιλαμβάνουν διαφορετικά είδη ειδών - ξενιστών, γεγονός που τους προσδίδει την ικανότητα να προσλαμβάνουν και να μεταφέρουν παθογόνα με μεγαλύτερη ευκολία συγκριτικά με τους μαλακούς κρότωναες.

Οι κρότωναες διαθέτουν 4 διαφορετικά στάδια ζωής: αυγό, προνύμφη, νύμφη και ενήλικος κρότωναας. Μεταβαίνουν από το ένα στάδιο ζωής στο επόμενο μέσω της διαδικασίας της έκδυσης (molting), απομακρύνοντας το ήδη υπάρχον εξωτερικό τους περίβλημα και αναπτύσσοντας ένα νέο περίβλημα πιο κατάλληλο για τις διαστάσεις του σώματος και την οικολογία του κρότωναα. Η διαδικασία της έκδυσης συμβαίνει μετά την απομύζηση αίματος από τον κρότωναα και αποτελεί μια διαδικασία που διαρκεί λίγες μέρες. Ο πλήρης κύκλος ζωής του κρότωναα συνήθως ολοκληρώνεται εντός 2 ετών, αλλά δύναται να ποικίλλει σε διάρκεια από 1-3 έτη ανάλογα με τη διαθεσιμότητα φαγητού και τις τοπικές γεωγραφικές συνθήκες. Ο κύκλος ζωής του κρότωναα ξεκινάει με την γέννηση αυγών από έναν ενήλικο θηλυκό κρότωναα. Οι προνύμφες που γεννώνται από τα αυγά έχουν εξαιρετικά μικρό μέγεθος (<1mm), διαθέτουν 6 πόδια (εν αντιθέσει με τους ενήλικους κρότωναες που διαθέτουν 8 πόδια) και δεν διαθέτουν φυλετικά χαρακτηριστικά. Μετά από την αιμομύζηση, οι προνύμφες μεγαλώνουν σε μέγεθος (3mm) και εκδύονται σε νύμφες. Οι νύμφες διαθέτουν 8 πόδια αλλά ακόμα δεν διαθέτουν φυλετικά χαρακτηριστικά. Μετά από την αιμομύζηση, οι κρότωναες εκδύονται σε ενήλικες κρότωναες που μπορούν να διαφοροποιηθούν μεταξύ τους ανάλογα με το μέγεθός τους σε θηλυκούς και αρσενικούς. Μετά από αιμομύζηση περίπου 7 ημερών, οι θηλυκοί κρότωναες ζευγαρώνουν, γεννούν αυγά και πεθαίνουν.

1.3. Νοσήματα διαβιβαζόμενα μέσω κροτώνων

Τα νοσήματα που μεταδίδονται μέσω κροτώνων στον άνθρωπο έχουν τεθεί ως προτεραιότητα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στα πλαίσια οργάνωσης δράσεων για την πρόληψη νοσημάτων που μεταδίδονται μέσω διαβιβαστών. Οι

κρότωνες θεωρούνται ως ο δεύτερος σημαντικότερος διαβιβαστής νοσημάτων στον άνθρωπο παγκοσμίως μετά τα κουνούπια και ο πιο σημαντικός διαβιβαστής νοσημάτων που επηρεάζουν την κτηνοτροφία σε παγκόσμια κλίμακα, με ιδιαίτερη επιρροή στη βιομηχανία των βοοειδών (5).

Στην Ευρώπη, οι κρότωνες θεωρούνται, επί του παρόντος, το πιο σημαντικό είδος διαβιβαστών νοσημάτων στον άνθρωπο με τα παθογόνα να διατηρούνται σε κύκλους ζωής που περιλαμβάνουν κρότωνες και άγρια ή/και οικόσιτα ζώα ως υπόδοχα-ξενιστές. Η σημασία των κροτώνων για τη δημόσια υγεία έγινε κατανοητή με την αναγνώριση της *Borrelia burgdorferi* ως αιτίου της νόσου Lyme κατά τη δεκαετία του 1980 (6). Οι κρότωνες μεταδίδουν την μεγαλύτερη ποικιλία παθογόνων από κάθε άλλο είδος αιματοφάγου αρθροπόδου συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, πρωτοζώων και ιών. Στην Ευρώπη, τα σημαντικότερα νοσήματα που μεταδίδονται μέσω των σκληρών κροτώνων είναι η νόσος Lyme, διάφορες ρικετσιώσεις με κύριο εκπρόσωπο τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό οφειλόμενο στη *Rickettsia conorii*, η αναπλάσμωση, η μπαμπεσίωση, η ιογενής κροτωνογενής εγκεφαλίτιδα (Tick-borne encephalitis, TBE) και ο ιογενής αιμορραγικός πυρετός Κριμαίας-Κονγκό (Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF) (7). Η πιο συχνή κροτωνο-μεταδιδόμενη νόσο στον άνθρωπο στην περιοχή της Ευρώπης είναι η νόσος Lyme, με πάνω από 65.000 περιπτώσεις να καταγράφονται ετησίως (8). Παράλληλα, τις τελευταίες δεκαετίες καταγράφεται στην Ευρώπη σταθερή αύξηση των κρουσμάτων κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας, ενώ η αναπλάσμωση και η ρικετσιώσεις θεωρούνται ως αναδυόμενα νοσήματα (7).

1.2.1. Ρικετσιώσεις μεταδιδόμενες μέσω κροτώνων

Οι ρικετσιώσεις συγκαταλέγονται στα παλαιότερα γνωστά νοσήματα μέσω διαβιβαστών που προσβάλλουν τον άνθρωπο. Οι μικροοργανισμοί του γένους *Rickettsia* αποτελούν μικρά υποχρεωτικά ενδοκυττάρια βακτήρια των ευκαρυωτικών κυττάρων. Τα είδη του γένους *Rickettsia* κατατάσσονται σε δύο ομάδες: την ομάδα του τύφου (ΟΤ) και την ομάδα των κηλιδωδών πυρετών (ΟΚΠ). Η ομάδα των κηλιδωδών πυρετών περιλαμβάνει περισσότερα από 20 κατονομασμένα είδη ρικετσιών που μεταδίδονται μέσω νυγμού κρότωνα, εκτός από τα είδη *R. akari* (μετάδοση μέσω ακάρεων) και *R. felis* (μετάδοση μέσω ψύλλων). Από αυτά, 7 σαφώς παθογόνα είδη είναι παρόντα στην Ευρώπη και τη λεκάνη της Μεσογείου (Πίνακας 1). Οι κρότωνες, που αποτελούν τόσο διαβιβαστές όσο και υπόδοχα της νόσου, μολύνονται με ρικετσιές κατά τη διαδικασία αιμομύζησης σε ρικετσιαιμικούς ξενιστές, ενώ η μόλυνση

διατηρείται δια-ωοθηκικά και δια-σταδιακά (9). Η γεωγραφική κατανομή και η δραστηριότητα των μολυσμένων κροτώνων αποτελούν τους κύριους προσδιοριστές την επιδημιολογίας των κροτανο-μεταδιδόμενων ρικετσιώσεων. Οι άνθρωποι αποτελούν τυχαίους ξενιστές που μολύνονται μέσω της σιέλου μετά από νυγμό μολυσμένου με ρικέτσιες κρότωνα.

Η *R. conorii*, αιτιολογικός παράγοντας του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού (ΜΚΠ), αποτελεί το πιο συχνά απομονωθέν είδος ρικέτσιας στην Ευρώπη και εμφανίζει την πλέον ευρεία γεωγραφική κατανομή από όλα τα είδη ρικετσιών της ΟΚΠ. Ο κρότωνα *Rh. sanguineus* (καφέ κρότωνα του σκύλου) αποτελεί τον κύριο διαβιβαστή και υπόδοχο για τη *R. conorii* στην περιοχή της Μεσογείου. Σε αρκετές περιπτώσεις, ειδικά σε αστικές περιοχές, οι σκύλοι αποτελούν τον κύριο ξενιστή όλων των σταδίων των κροτώνων *Rh. sanguineus*. Οι σκύλοι φαίνεται να είναι παροδικά υπόδοχα των ρικετσιών, καθώς εμφανίζουν εξαιρετικά μικρής διάρκειας ρικετσιαιμία μετά τη μόλυνση. Ο ΜΚΠ αποτελεί εποχική νόσο και στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες περιπτώσεις εμφανίζονται κατά τα τέλη της άνοιξης και το καλοκαίρι (81-88%) με μέγιστη συχνότητα τον Ιούλιο και τον Αύγουστο οπότε επικρατούν τα ανώριμα στάδια των κροτώνων (10). Καθώς οι προνύμφες και νύμφες είναι εξαιρετικά μικρές και ο νυγμός τους είναι ανώδυνος, είναι εξαιρετικά δύσκολο να ανιχνευθεί η προσκόλλησή τους στον άνθρωπο. Η νόσος χαρακτηρίζεται από μόλυνση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των μικρών αγγείων και οι κύριες εκδηλώσεις της νόσου οφείλονται ακριβώς στη βλάβη που προκαλείται στα αιμοφόρα αγγεία. Η περίοδος επώασης μετά από νυγμό κροτώνων ποικίλει (3-7 ημέρες). Η νόσος εμφανίζεται αιφνιδώς και χαρακτηρίζεται από πυρετό, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που αφορά όλο το σώμα (συμπεριλαμβανομένων των παλαμών και των πελμάτων) και παρουσία εσχάρων ενοφθαλμισμού στο σημείο του νυγμού. Σοβαρή μορφή ΜΚΠ εμφανίζεται περίπου σε 6% των ασθενών με τα ποσοστά θνητότητας να ποικίλλουν (1.4-13%) σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής νόσου αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο αλκοολισμός, η καρδιακή ανεπάρκεια και η έλλειψη G6PD (11).

Η *R. sibirica mongolotimoniae* απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1991 από κρότωνα *Hy. asiaticum* σε περιοχή της Έσω Μογγολίας (12), ενώ το πρώτο περιστατικό νόσου στον άνθρωπο περιεγράφηκε το 1996 στην ανατολική Γαλλία (13). Η κλινική εικόνα αυτής της ρικετσιώσης περιλαμβάνει πυρετό, εξάνθημα, το οποίο είναι εξαιρετικά αραιό, και εσχάρες. Σε περίπου 50% των ασθενών εμφανίζεται λεμφαγγειίτιδα που

εκτείνεται από την εσχάρα ενοφθαλμισμού στον λεμφαδένα που παροχετεύει την περιοχή. Το χαρακτηριστικό αυτό οδήγησε στην ονομασία της νόσου ως «λεμφαγγειίτιδα που σχετίζεται με ρικετσιώση» (Lymphangitis-Associated Rickettsiosis, LAR) (14).

Η *R. slovacae* απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1968 από ένα κρότωνα του είδους *Dermacentor marginatus* στη Σλοβακία (15). Ωστόσο, η πρώτη αποδεδειγμένη περίπτωση νόσου καταγράφηκε το 1997 σε ένα Γάλλο ασθενή που εμφάνιζε εσχάρα στο τριχωτό της κεφαλής και αυχενική λεμφαδενοπάθεια μετά από νυγμό κρότωνα (16). Η *R. slovacae* έχει ανιχνευθεί σε κρότωνα *Dermacentor marginatus* και *D. reticulatus* στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Περιστατικά καταγράφονται συνήθως κατά τους ψυχρούς μήνες του έτους (Οκτώβριος-Απρίλιος) βάσει της πυκνότητας και δραστηριότητας των κροτώνων *Dermacentor*. Οι γυναίκες και τα παιδιά φαίνεται να προσβάλλονται συχνότερα, ενώ οι νυγμοί εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (68-100%). Πυρετός μπορεί να εμφανίζεται σε έως και 50% των ασθενών, ενώ η έκθυση εξανθήματος αποτελεί ασυνήθη εκδήλωση συγκριτικά με άλλες ρικετσιώσεις. Η λεμφαδενοπάθεια που παρατηρείται στα περισσότερα άτομα με μόλυνση από *R. slovacae* οδήγησε στο χαρακτηρισμό της νόσου ως «κροτωνογενής λεμφαδενοπάθεια» (Tick-borne Lymphadenopathy, TIBOLA) (17). Επίσης, η νόσος έχει χαρακτηριστεί ως «Νέκρωση, ερύθημα και λεμφαδενοπάθεια μεταδιδόμενη από *Dermacentor*» (*Dermacentor*-borne necrosis erythema lymphadenopathy, DEBONEL) (18). Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών εμφανίζει περιοχική αλωπεκία στην περιοχή του νυγμού κρότωνα, η οποία μπορεί να είναι και μόνιμη. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι πολλοί ασθενείς δεν αναπτύσσουν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της *R. slovacae* υποδεικνύουν ότι πιθανά η νόσος που προκαλείται από τη *R. slovacae* είναι εν πολλοίς τοπική (11).

Η *R. massiliae* απομονώθηκε για πρώτη φορά κατά το 1992 από κρότωνα στη Γαλλία, κοντά στην περιοχή της Μασσαλίας (19). Η *R. massiliae* έχει ανιχνευθεί κυρίως σε κρότωνα του γένους *Rhipicephalus* (*Rh. sanguineus* και *Rh. turanicus*). Η πρώτη καταγραφή νόσου στον άνθρωπο έγινε κατά το 1985 σε ένα Σικελό ασθενή που νοσηλεύθηκε στο νοσοκομείο του Παλέρμο. Ωστόσο, πέρασαν περίπου 20 χρόνια έως ότου το παθογόνο που απομονώθηκε τότε να χαρακτηριστεί ως *R. massiliae* (20). Η *R. aeschlimannii* αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1997 σε κρότωνα *Hy. marginatum* στο Μαρόκο (21). Η πρώτη περίπτωση νόσου καταγράφηκε σε ένα Γάλλο ταξιδιώτη που επισκέφθηκε το Μαρόκο και η δεύτερη περίπτωση καταγράφηκε σε ασθενή στη

Νότια Αφρική που τσιμπήθηκε από κρότωνα *Rh. appendiculatus* (22). Τα συμπτώματα που εμφάνισαν οι ασθενείς αυτοί ήταν παρόμοια με αυτά του ΜΚΠ και η μόλυνση με *R. aeschlimannii* επιβεβαιώθηκε με την ανίχνευση DNA σε δείγμα αίματος και υλικού βιοψίας δέρματος (22).

1.2.2. Ανθρώπινη κοκκιοκυτταρική αναπλάσμωση

Η αναπλάσμωση προκαλείται από το αρνητικό κατά Gram, ενδοκυττάριο βακτήριο *Anaplasma phagocytophilum* και αποτελεί, ουσιαστικά, λοίμωξη των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων κυττάρων του αίματος. Η πρώτη περιγραφή της ύπαρξης της νόσου στην Ευρώπη έγινε το 1997, 3 χρόνια μετά την αναγνώριση του πρώτου περιστατικού στις ΗΠΑ (23). Το βακτήριο ευθύνεται για την πρόκληση νόσου τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πλήθος ζώων (οικόσιτων, παραγωγικών και άγριων ζώων). Η αναπλάσμωση αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσο που παρουσιάζεται πιο συχνά στους ενήλικες παρά στα παιδιά, ειδικά σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Αν και οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν, τυπικά οι ασθενείς εμφανίζουν ψευδογριπώδη σύνδρομη με πυρετό, έντονη κεφαλαλγία, μυαλγίες, ναυτία και κόπωση. Στην Ευρώπη, υπόδοχα της νόσου αποτελούν κυρίως οικόσιτα μηρυκαστικά, ιπποειδή, άγρια τρωκτικά και σκύλοι. Το παθογόνο μεταδίδεται, κατά κύριο λόγο, μέσω νυγμού μολυσμένου κρότωνα, ενώ έχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις νόσησης μετά από μετάγγιση μολυσμένων παραγώγων αίματος. Ο κρότωνα *Ixodes ricinus* αποτελεί τον κύριο διαβιβαστή του βακτηρίου στην Ευρώπη. Ωστόσο, η μετάδοση της νόσου έχει συσχετισθεί και με άλλα είδη κροτώνων (*Haemaphysalis punctata*, *I. persulcatus*) ενώ ο ρόλος του *Rh. sanguineus* ως διαβιβαστή δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί (24).

1.2.3. Νόσος Lyme

Η νόσος Lyme προκαλείται από παθογόνα είδη σπειροχαιτών του γένους *Borrelia*. Η *B. burgdorferi* αποτελεί το κυρίαρχο στέλεχος στη Βόρεια Αμερική αλλά ανιχνεύεται και σε περιοχές της Ευρασίας, ενώ οι *B. garinii* και *B. afzelii* αποτελούν τα κύρια στελέχη στην περιοχή της Ευρώπης. Στην Ευρώπη, ανιχνεύονται τουλάχιστον άλλα τέσσερα είδη *Borrelia* που ευθύνονται για την πρόκληση νόσου Lyme (*B. bavariensis*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii* και *B. lusitaniae*) (25-27). Διαβιβαστές στην περιοχή της Ευρώπης αποτελούν κρότωνα των ειδών *I. ricinus*, *I. persulcatus*, *I. hexagonus* και *I. uriae* (27). Οι άνθρωποι αποτελούν τυχαίους-ευκαιριακούς ξενιστές για τους κρότωνα

σε οποιοδήποτε στάδιο του κύκλου ζωής τους. Ωστόσο, κρότωνες στο στάδιο της νύμφης φαίνεται να είναι πιο σημαντικοί για τη μετάδοση συγκριτικά με ενήλικες θηλυκούς κρότωνες (28). Πολλά μικρού και μεσαίου μεγέθους θηλαστικά και είδη πουλιών που τρέφονται στο έδαφος έχουν τη δυνατότητα να αποτελέσουν κατάλληλους ξενιστές-υπόδοχα για τη *B. burgdorferi*. Κρότωνες που μολύνονται με σπειροχαίτες κατά τη διάρκεια της αιμομύζησης διατηρούν τη μολυσματικότητά τους και μεταφέρουν τους μικροοργανισμούς σε ένα επόμενο ξενιστή. Όλα τα είδη *Borrelia* δύνανται να προκαλέσουν μεταναστευτικό ερύθημα, την κλασσική βλάβη δίκην στόχου με κεντρική διαύγαση που αποτελεί παθογνωμονικό σημείο της νόσου Lyme. Η λοίμωξη από *B. burgdorferi* δύνανται να είναι ασυμπτωματική. Η συμπτωματική λοίμωξη (νόσος Lyme) είναι δυνητικά προοδευτική και διαχωρίζεται σε 3 στάδια: πρώιμη εντοπισμένη, πρώιμη διάχυτη και όψιμη λοίμωξη. Στην Ευρώπη περίπου 90% των ασθενών με νόσο Lyme εμφανίζουν ως πρωταρχικό σημείο το μεταναστευτικό ερύθημα που μπορεί να συνοδεύεται με συμπτώματα ψευδογριππώδους συνδρομής. Το υπόλοιπο 10% εμφανίζεται με νευρομπορελλίωση, αρθρίτιδα Lyme ή άλλες κλινικές εκδηλώσεις. Η *Borrelia* διασπείρεται αιματογενώς προκαλώντας συστηματικά συμπτώματα και προσβάλλοντας ένα ή περισσότερα συστήματα οργάνων, ειδικά το κεντρικό νευρικό (παρέσεις εγκεφαλικών και περιφερικών νεύρων, μηνιγγίτιδα, επώδυνη νευροπάθεια κ.ά.), το μυοσκελετικό (διαλείπουσα μονο- ή ολιγο-αρθρίτιδα που προσβάλλει τις μεγάλες αρθρώσεις, ειδικά του γόνατος) και σπάνια το καρδιαγγειακό σύστημα (μυοπερικαρδίτιδα, διαταραχές αγωγής κολποκοιλιακών ερεθισμάτων). Κάποιοι ασθενείς με μη θεραπευμένη νόσο αναπτύσσουν συμπτώματα όψιμης νόσου μήνες ή έτη μετά την αρχική μόλυνση. Οι όψιμες νευρολογικές εκδηλώσεις της μη θεραπευμένης νόσου Lyme προσομοιάζουν αυτές της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η χρόνια ατροφική ακροδερματίτιδα (*Acrodermatitis chronica atrophicans*) είναι μια ασυνήθης όψιμη δερματική εκδήλωση που εκδηλώνεται με εμμένουσες ερυθρο-κυανές βλάβες ιδίως στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων που μπορούν να γίνουν ατροφικές και να συνοδεύονται από περιφερική νευροπάθεια. Σχετίζεται κυρίως με λοιμώξεις από *B. afzelii* (29).

1.2.4. Αιμορραγικός πυρετός Κριμαίας – Κογκό (CCHF)

Ο αιμορραγικός πυρετός Κριμαίας -Κογκό (CCHF) αποτελεί μια εξαιρετικά μεταδοτική, κροτωνομεταδιδόμενη ιογενή ζωνόσο. Συγκριτικά με τους άλλους κροτωνομεταδιδόμενους ιούς, ο CCHFV παρουσιάζει την ευρύτερη γεωγραφική

κατανομή έχοντας ανιχνευθεί σε περισσότερες από 30 χώρες. Η μετάδοση έχει συσχετισθεί κυρίως με κρότωνα του γένους *Hyalomma*. Πολλά οικόσιτα και άγρια ζώα (πρόβατα, αίγες, βοοειδή, λαγοί, τρωκτικά, νυχτερίδες, πουλιά κ.ά.) μπορούν να λειτουργήσουν ως ξενιστές ή/και υπόδοχα της νόσου (30). Ο ιός αποκτάται συνήθως από ανώριμα στάδια κροτώνων *Hyalomma* που τρέφονται σε ιαμικά μικρά σπονδυλωτά και διατηρούν τον ιό καθ' όλα τα στάδια ζωής τους (δια-σταδιακή μετάδοση). Οι ενήλικες κρότωνα μεταφέρουν τον ιό σε μεγαλύτερα σπονδυλωτά (π.χ. οικόσιτα ζώα). Οικόσιτα ζώα (πρόβατα, αίγες, βοοειδή) εμφανίζουν καιμιά για περίπου μια εβδομάδα μετά τη μόλυνσή τους. Τα μεταναστευτικά πουλιά παίζουν ρόλο στην επιδημιολογία του ιού καθώς συμβάλλουν στην εξάπλωση μολυσμένων κροτώνων *Hyalomma* (31). Λοίμωξη στον άνθρωπο προκαλείται μετά από νυγμό μολυσμένου κρότωνα (κυρίως του γένους *Hyalomma*) ή μέσω επαφής με ιστούς και βιολογικά υλικά μολυσμένων ατόμων και ζώων. Η νοσοκομειακή μετάδοση αποτελεί κύριο τρόπο εξάπλωσης της νόσου και ευθύνεται για σποραδικές νοσοκομειακές εξάρσεις κρουσμάτων (32, 33). Ομάδες υψηλού κινδύνου αποτελούν άτομα που εκτίθενται συχνά σε κρότωνα (κυρίως αγρότες, κτηνοτρόφοι και κτηνίατροι) και άτομα που έρχονται σε επαφή με ασθενείς που ήδη νοσούν από CCHF.

Τα πρώτα κλινικά σημεία και συμπτώματα παρατηρούνται 1-3 ημέρες (έως και 9 ημέρες) μετά από το νυγμό κρότωνα ή 5-6 ημέρες (έως και 13 ημέρες) μετά την επαφή με καιμικά ζώα ή ασθενείς με CCHF. Περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό, σοβαρή κεφαλαλγία, κόπωση, ναυτία και εμέτους, διάρροια και φαρυγγοδυνία. Θανατηφόρο αιμορραγικό σύνδρομο μπορεί να παρατηρηθεί έως και σε 50% των περιπτώσεων (32).

1.2.5. Κροτωνογενής εγκεφαλίτιδα (TBE)

Η εγκεφαλίτιδα από κρότωνα (Tick-borne Encephalitis, TBE) αποτελεί μια από τις σοβαρότερες και πιο σημαντικές λοιμώξεις που ενδημεί στην Ευρώπη. Ο αιτιολογικός παράγοντας (Tick-borne Encephalitis virus, TBEV) αποτελεί μέλος του γένους *Flavivirus* της οικογένειας *Flaviviridae*. Ο TBEV ευθύνεται ετησίως για περισσότερες από 11000 περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας στη Ρωσία και περίπου 3000 περιπτώσεις στην υπόλοιπη Ευρώπη (34). Σχετιζόμενοι με τον TBEV ιοί που ευθύνονται για ανθρώπινη εγκεφαλίτιδα είναι οι Looping ill virus (LIV), Langat virus (LGTV) και Powassan virus (POWV), ενώ άλλοι προκαλούν κυρίως αιμορραγικό πυρετό παρά εγκεφαλίτιδα (Omsk haemorrhagic fever virus [OHFV], Kyasanur Forest Disease virus [KFDV] και Alkhurma virus [ALKV]) (35). Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί τρεις υπότυποι του

TBEV: ο υπότυπος της Δυτικής και Κεντρικής Ευρώπης (TBE-Eu), ο υπότυπος της Σιβηρίας (TBE-Sib) και ο υπότυπος της Άπω Ανατολής (TBE-Fe). Οι κρότωναες *I. ricinus* και *I. persulcatus* αποτελούν τα κύρια είδη διαβιβαστών της νόσου στην Ευρώπη. Μέχρι πρόσφατα, υπόδοχα του ιού θεωρούνταν μικρά θηλαστικά (*Myodes glareolus*, *Apodemus flavicollis*) που μόλυναν τους κρότωναες κατά τη φάση της αιμίας. Ωστόσο, για τη διατήρηση του TBEV στον πληθυσμό των κροτώνων *I. ricinus*, η μετάδοση μέσω του “co-feeding”, δηλαδή της διαδικασίας μετάδοσης μεταξύ μολυσματικών νυμφών και ευπαθών προ-νυμφών που τρέφονται πολύ κοντά ή πάνω στο ίδιο μικρό θηλαστικό, θεωρείται πλέον κυρίαρχος μηχανισμός (36). Πολλές περιπτώσεις TBE στον άνθρωπο δεν αναγνωρίζονται και διαδράμουν χωρίς την ανάπτυξη κλινικών σημείων και συμπτωμάτων. Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις αναπτύσσεται σοβαρή μορφή TBE, που αποτελεί ένα απειλητικό για τη ζωή νευρολογικό σύνδρομο με υψηλή θνητότητα (5-35%), ειδικά στη Ρωσία. Αντιθέτως, στην υπόλοιπη Ευρώπη η θνητότητα είναι συγκριτικά πολύ μικρή (περίπου 1%) με θανάτους να καταγράφονται κυρίως σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Άνθρωποι που μολύνονται με τον υπότυπο της Σιβηρίας συχνά εμφανίζουν μια ηπιότερη αλλά πιο χρόνια νόσο συγκριτικά με τη νόσο που εμφανίζεται από τον υπότυπο της Άπω Ανατολής (37). Αν και η επίπτωση της TBE φαίνεται να παρουσιάζει διακύμανση από έτος σε έτος, αυξημένη επίπτωση καταγράφεται σε κάποιες περιοχές της Ανατολικής Ευρώπης με εμφάνιση νέων εστιών της νόσου, ειδικά κατά την τελευταία δεκαετία (37). Στην Ελλάδα έχουν επιβεβαιωθεί εργαστηριακά δύο περιστατικά, ένα το 2014 και ένα το 2016, στους νομούς Καβάλας και Αργολίδας, αντίστοιχα (προσωπική επικοινωνία με Α. Παπά, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αρμποϊών και Αιμορραγικών Πυρετών).

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Ιούλιος-Δεκέμβριος 2017. Διενεργήθηκε αρχικά βιβλιογραφική αναζήτηση μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων ιατρικών δεδομένων “PubMed” και “ISI Web of Knowledge” και της ελληνικής βάσης δεδομένων IATROTEK.

Για το πρώτο σκέλος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης που αφορούσε σε δεδομένα για την επιδημιολογία των κροτωνο-μεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα αναζητήθηκαν δημοσιεύσεις χρησιμοποιώντας τις αλληλουχίες αναζήτησης “((Ricketts* OR spotted fever OR Anaplasma OR lyme OR Borrelia OR Babesia OR CCHF OR Crimean OR TBE OR tick-borne)) AND Greece” και “tick AND Greece” με χρονικό φίλτρο “01/01/1990 – 30/09/2017” και επιλογή αναζήτησης σε όλα τα πεδία. Δεδομένα γύρω από την εξάπλωση των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα αναζητήθηκαν μέσω της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής για τις χρονολογίες 1996-2012 και μέσω του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων για τις χρονολογίες 2015-2017. Για το δεύτερο σκέλος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης που αφορούσε σε μέτρα πρόληψης έναντι των κροτώνων και των νοσημάτων που μεταδίδουν στον άνθρωπο χρησιμοποιήθηκαν οι αλληλουχίες αναζήτησης “tick* AND prevention” με χρονικό φίλτρο “01/01/2000-30/09/2017” και περιορισμό αναζήτησης στον τίτλο και την περίληψη.

Από τον αρχικό έλεγχο των διαθέσιμων δημοσιεύσεων συγκεντρώθηκε ένα σύνολο 89 δημοσιεύσεων που αφορούσαν την επιδημιολογία των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα και 157 δημοσιεύσεων που αφορούσαν τα διαθέσιμα μέτρα πρόληψης της εμφάνισης των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων. Κατά την ανάγνωση των αρχικά επιλεγέντων δημοσιεύσεων, αναζητήθηκαν δευτερογενείς δημοσιεύσεις βάσει της βιβλιογραφίας του κάθε άρθρου, ενώ δημιουργήθηκε βάση δεδομένων με τα άρθρα που συμπεριελήφθησαν εν τέλει στην ανασκόπηση. Τελικά, επιλέχθηκε ένα σύνολο 73 δημοσιεύσεων που αφορούσαν την επιδημιολογία των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων και 36 δημοσιεύσεων που αφορούσαν στην πρόληψη.

Οι εγγραφές που προέκυψαν, αξιολογήθηκαν βάσει του περιεχομένου του τίτλου και της περίληψης για να καθορισθεί η σχετικότητα τους με το ερευνητικό ερώτημα. Πρόσβαση στο πλήρες κείμενο των δημοσιεύσεων εξασφαλίστηκε μέσω της ακαδημαϊκής βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Κρήτης. Παράλληλα, δεδομένα γύρω από την πρόληψη νοσημάτων διαβιβαζόμενων μέσω κροτώνων αναζητήθηκαν σε

ιστοσελίδες εθνικών και διεθνών οργανισμών ελέγχου λοιμώξεων (ΚΕΕΛΠΝΟ, ECDC, CDC) και στη βάση αναζήτησης “Google Scholar”.

Οι πίνακες κατασκευάστηκαν με χρήση του λογισμικού Office Word της Εταιρίας Microsoft. Χάρτες γύρω από την εξάπλωση των κροτώνων στον ελλαδικό χώρο δημιουργήθηκαν μετά από τροποποίηση ήδη υπαρχόντων χαρτών εξάπλωσης κροτώνων διαθέσιμων στο ευρύ κοινό από το πρόγραμμα VectorNet μέσω της ιστοσελίδας του ECDC και δημιουργία νέων με τη χρήση του ελεύθερου λογισμικού MapChartNet (διαθέσιμο στην ιστοσελίδα <https://mapchart.net>). Χάρτες της συνολικής εξάπλωσης των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων με στοιχεία από ανθρώπους και κρότωνα δημιουργήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού Office Word της εταιρίας Microsoft.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΡΟΤΩΝΟ-ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η Ελλάδα είναι χώρα της νοτιοανατολικής Ευρώπης που βρίσκεται στο νοτιότερο άκρο της Βαλκανικής χερσονήσου με υπολογιζόμενο πληθυσμό 10.757.300 (στοιχεία Eurostat, 2017). Αποτελείται από ένα μεγάλο ηπειρωτικό τμήμα και πολυάριθμα νησιά (~ 2500) με συνολικό μήκος ακτών 13.676 χιλιόμετρα που την κατατάσσει στην 11^η θέση παγκοσμίως στις χώρες με τη μεγαλύτερη ακτογραμμή. Η Ελλάδα χαρακτηρίζεται από το μεσογειακό τύπο του εύκρατου κλίματος με ήπιους υγρούς χειμώνες και ζεστά ξηρά καλοκαίρια αν και διαφορετικά μικροκλίματα παρατηρούνται σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Τα κυριότερα είδη κροτώνων που εντοπίζονται στην Ελλάδα είναι τα είδη *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Dermacentor* και *Amblyomma* (38, 39). Κατά την περίοδο Ιούνιος-Σεπτέμβριος 2008 απομακρύνθηκαν συνολικά 537 κρότωνες από ανθρώπους σε δύο νοσοκομεία της Βόρειας Ελλάδας. Το σύνολο των κροτώνων ανήκε σε 3 γένη: *Rhipicephalus* (*Rh. sanguineus*, *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *Rh. annulatus*), *Hyalomma* (*Hy. marginatum*, *Hy. rufipes*, *Hy. anatolicum*) και *Ixodes* (*I. ricinus*, *I. gibbosus*) με ποσοστά 90.4%, 7.51% και 2.12%, αντίστοιχα. Οι κρότωνες *Rh. sanguineus* αποτελούσαν το συχνότερο είδος κροτώνων που εντοπίστηκε προσκολλημένο σε ανθρώπους (40). Σε μια μεγάλη μελέτη πεδίου που διεξήχθη κατά την περίοδο 2012-2013 καθορίστηκε η πανίδα των κροτώνων στην ηπειρωτική και νησιωτική Ελλάδα. Τα είδη με την ευρύτερη κατανομή ήταν οι κρότωνες *Rh. sanguineus s.l.*, *R. bursa* και *Dermacentor marginatus*, ενώ λιγότερο συχνά εντοπίστηκαν είδη *Ixodes* (*I. ricinus*, *I. gibbosus*), *Haemaphysalis* (*Ha. parva*, *Ha. sulcata*, *Ha. punctata*) και *Hyalomma* (*Hy. marginatum*, *Hy. excavatum*, *Hy. dromedarii*, *Hy. rufipes*, *Hy. impeltatum*) (41). Πληροφορίες γύρω από την πρόσφατη κατανομή των ιατρικά σημαντικών κροτώνων στον Ελλαδικό χώρο είναι διαθέσιμες μέσω του ευρωπαϊκού δικτύου διασποράς διαβιβαστών VectorNet (Εικόνα 2).

3.1. Ρικετσιώσεις μεταδιδόμενες από νυγμό κρότωνα

Στην Ελλάδα, οι ρικετσιώσεις αποτελούν τα συχνότερα κροτωνο-μεταδιδόμενα νοσήματα, με συχνότερη όλων τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό. Ακόμα, έχουν αναφερθεί σποραδικά κρούσματα άλλων κροτωνο-μεταδιδόμενων ρικετσιώσεων της ομάδας του κηλιδώδους πυρετού (LAR, TIBOLA/DEBONEL και ρικετσιώσεις που

οφείλονται στις *R. massiliae*, *R. aeschlimannii*). Πλήθος δεδομένων υποδεικνύουν την ύπαρξη ρικετσιών σε κρότωναes στον ελλαδικό χώρο (Εικόνα 3, Πίνακας 2).

Η *R. massiliae* έχει απομονωθεί από κρότωνα *R. sanguineus* στην περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας (42). Κατά τη διετία 1998-1999 συλλέχθηκαν κρότωναes από οικόσιτα ζώα (πρόβατα, αίγες, αγελάδες, άλογα και σκύλους) σε 32 διαφορετικές περιοχές της Κεφαλλονιάς. Κρότωναes του γένους *Rhipicephalus* ήταν οι πιο συχνά εντοπιζόμενοι. Η *R. conorii* ανιχνεύθηκε σε 3 κρότωναes *Rh. sanguineus* που απομακρύνθηκαν από σκύλους σε δύο χωριά του νησιού. Σε ένα από αυτά τα δύο χωριά, βρέθηκε *Rickettsia rhipicephali* σε δύο κρότωναes *R. sanguineus* από σκύλους. Τέσσερις κρότωναes του είδους *Rh. turanicus* που συλλέχθηκαν από βοοειδή, πρόβατα και αίγες σε 3 χωριά βρέθηκαν μολυσμένοι με *R. massiliae*. Ένας από αυτούς, εμφάνιζε μεικτή μόλυνση με *C. burnetii* και *R. massiliae*. Ένας κρότωναes *Hy. anatolicum excavatum*, που βρέθηκε προσκολλημένος σε πρόβατο, ήταν μολυσμένος με *R. aeschlimannii* (43).

Σε μια προσπάθεια διαλεύκανσης της επιδημιολογίας των ρικετσιώσεων στην ευρύτερη περιοχή του νομού Φωκίδας, κρότωναes από αίγες, πρόβατα και σκύλους συλλέχθηκαν κατά το καλοκαίρι του 1998 και εξετάστηκαν για την παρουσία ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών. Οι κρότωναes που συλλέχθηκαν, ταυτοποιήθηκαν ως *Rh. sanguineus*, *Rh. bursa* και *Rh. turanicus* σε ποσοστά 47.2%, 31.4% και 21.4%, αντίστοιχα. Το ποσοστό μόλυνσης των κροτώνων από ρικέτσιες της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών ήταν, συνολικά, 1.6% (0.46% *R. conorii*, 0.46% *R. rhipicephali* και 0.68% *R. massiliae*). Ακόμα, κατέστη δυνατή η απομόνωση στελέχους *R. conorii* από κρότωνα *Rh. sanguineus* (44).

Κατά την περίοδο 2004-2006 συλλέχθηκαν κρότωναes από οικόσιτα ζώα σε τέσσερις περιοχές της περιφέρειας Χαλκιδικής και ελέγχθηκαν για την παρουσία γενετικού υλικού ρικετσιών. Η *Rickettsia slovacca* ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά στον ελλαδικό χώρο σε μια ομάδα κροτώνων του είδους *Rhipicephalus bursa* (45). Παράλληλα, κατά το 2005, σε μελέτη σε σκύλους στην περιοχή της Θεσσαλονίκης εντοπίστηκε *R. massiliae* σε δύο κρότωναes *Rh. sanguineus* και *Rh. turanicus* (46). Σε κρότωναes που απομακρύνθηκαν από ανθρώπους στην Βορειοανατολική Ελλάδα κατά την περίοδο 2008-2009 ανιχνεύθηκε γενετικό υλικό *Rickettsia* σε ποσοστό συνολικά 15% των ενήλικων κροτώνων. Η πλειοψηφία των κροτώνων αφορούσε *Rhipicephalus sanguineus*, ενώ ανιχνεύθηκε γενετικό υλικό 5 διαφορετικών ειδών Ρικετσιών (*R.*

aeschlimannii, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. monacensis* και *Candidatus R. barbariae*) (47). Ακόμα, σε κρότωνες που αφαιρέθηκαν από αίγες στη Βόρειο Ελλάδα κατά την περίοδο 2015-2016 εντοπίστηκε *R. monacensis* (σε κρότωνες *I. ricinus*) και *R. massiliae* (σε κρότωνες *R. bursa*) (48).

Τα διάφορα είδη μικρών, άγριων μεταναστευτικών πουλιών (π.χ. άγρια καναρίνια, σπουργίτια κ.ά.) είναι συχνοί ξενιστές κροτώνων που δύνανται να μεταφερθούν σε μεγάλες αποστάσεις μέσω των εναέριων μεταναστευτικών οδών. Κρότωνες από μεταναστευτικά πουλιά στην περιοχή των Αντικυθήρων και του Κάπρι (Ιταλία) συλλέχθηκαν κατά την περίοδο 2009-2010 και μελετήθηκαν για την παρουσία γενετικού υλικού ρικετσιών. Συνολικά 2.7% όλων των πουλιών που μελετήθηκαν έφεραν κρότωνες, ενώ 48% αυτών ήταν μολυσμένοι με *Rickettsia* spp. (σε 96% ανιχνεύθηκε *Rickettsia aeschlimannii* και σε 4% *Rickettsia africae* ή άλλα μη ταυτοποιημένα είδη *Rickettsia*). Το κυρίαρχο είδος κροτώνων που συλλέχθηκαν (90%) ήταν κρότωνες *Hyalomma marginatum sensu lato*. (49). Ακόμα, μια μελέτη που δημοσιεύθηκε κατά το 2016 κατέγραψε την παρουσία διαφορετικών ειδών κροτώνων σε μικρά μεταναστευτικά πουλιά στη Βόρεια Ελλάδα και αξιολόγησε το βαθμό μόλυνσης από *Rickettsia* spp. στους συλλεχθέντες κρότωνες. Συνολικά 2% των πουλιών που εξετάστηκαν έφεραν κρότωνες. Σε τέσσερις κρότωνες εντοπίστηκε γενετικό υλικό ρικετσιών (*R. aeschlimannii* σε κρότωνα *H. aegyptium* και *Candidatus Rickettsia asemboensis* σε κρότωνες *I. frontalis*, *H. aegyptium* και *H. marginatum*) (50).

3.1.1. Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός

Ο Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός αποτελεί ενδημική νόσο σε αρκετές χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, μεταξύ των οποίων και στην Ελλάδα, με αρκετές περιπτώσεις να καταγράφονται ετησίως. Η πρώτη κλινική περιγραφή περίπτωσης Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού στην Ελλάδα διατυπώθηκε κατά τις αρχές του 1930 (51). Ήδη κατά την 15ετία 1970-1985, η ύπαρξη λοιμώξεων από *R. conorii* είχε καταγραφεί τόσο στην ηπειρωτική Ελλάδα (52) όσο και στη νήσο της Κρήτης (53). Πιο συγκεκριμένα, στη διδακτορική διατριβή του καθηγητή Ιωάννη Τσελέντη κατά το 1970 καταγράφεται ποσοστό οροεπιπολασμού 1,77% για την *R. conorii* στον γενικό πληθυσμό στην Ελλάδα (54).

3.1.1.1. Νησιωτική Ελλάδα (Κρήτη, Δωδεκάνησα)

Όσον αφορά την Κρήτη, μια σημαντική οροεπιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη σε δύο χωριά της Κρήτης (Ανώγεια-περιφέρεια Ρεθύμνης και Τυμπάκι-περιφέρεια Ηρακλείου) κατά την περίοδο 1985-1987 μελέτησε τον οροεπιπολασμό και την επίπτωση δέκα ζωνοδόσων (μεταξύ των οποίων και της *R. conorii*). Μέσω της μελέτης αυτής κατέστη δυνατό να καταγραφεί ο ορο-επιπολασμός της *R. conorii* σε δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους (1985 και 1987) και να καθορισθεί ο ρυθμός επίπτωσης του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού. Ο ορο-επιπολασμός για τη *R. conorii* ήταν 5.6% στο χωριό των Ανωγείων κατά την έναρξη της μελέτης το 1985, ενώ 5 επιπλέον περιπτώσεις καταγράφηκαν κατά τον επαναληπτικό έλεγχο του ίδιου πληθυσμού το 1987 με τον ρυθμό επίπτωσης να ανέρχεται σε 5,967 νέες περιπτώσεις ανά 1000 κατοίκους (55). Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε εκ νέου τον οροεπιπολασμό 11 ζωνοδόσων σε ένα νέο πληθυσμό από το χωριό των Ανωγείων κατά τον Οκτώβριο του 1998, 14 χρόνια μετά από την αρχική μελέτη, ώστε να καταγράψει τις τάσεις εξάπλωσης των ζωνοδόσων αυτών στο χώρο και στο χρόνο. Ο ορο-επιπολασμός της *R. conorii* δεν διέφερε σημαντικά από την προηγούμενη μελέτη (7.6%). Σε κρότωνα του είδους *Rhipicephalus sanguineus* που συλλέχθηκαν από σκύλους στην περιοχή πέριξ των οροθετικών περιπτώσεων δεν βρέθηκε DNA της *R. conorii* (56).

Ευρείας κλίμακας μελέτη διεξήχθη στην περιοχή της Σητείας για την διαλεύκανση της επιδημιολογίας των ρικετσιώσεων της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών (57). Κατά την τριετία 2000-2003 καταγράφηκαν συνολικά 15 επιβεβαιωμένα κρούσματα Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού βάσει κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορούσε άνδρες μέσης ηλικίας 52 ετών που μολύνθηκαν κατά την περίοδο Μάϊος – Ιούλιος. Η συντριπτική πλειοψηφία (93%) των περιπτώσεων ανέφερε επαφή με ζώα, κυρίως πρόβατα, ενώ σημαντικό ποσοστό ανέφερε ιστορικό νυγμού κρότωνα (33%) ή παρουσίας κροτώνων στο περιβάλλον (20%). Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν υψηλό πυρετό (τυπικά > 39°C), ενώ στις κύριες εκδηλώσεις συμπεριλαμβάνονταν πετεχειώδες/κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κόπωση, ρίγη, κεφαλαλγία, μυαλγίες και επιπεφυκίτιδα. Η παρουσία της τυπικής εσχάρας ενοφθαλμισμού στο σημείο νυγμού του κρότωνα (*tâche noire*) ήταν παρούσα στο ήμισυ περίπου των ασθενών. Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα, καταγραφόταν συχνά λευκοπενία, θρομβοπενία, αύξηση των τρανσαμινασών και της LDH και μικροσκοπική αιματοουρία (58). Παράλληλα, μέσα από διερεύνηση του περιβάλλοντος, ανιχνεύθηκε γενετικό υλικό της *R. conorii* σε δείγμα αίματος σκύλου και στο αίμα προβάτων και σε

κρότωνα *Rh. sanguineus* και *Rh. turanicus* (57). Κατά το Δεκέμβριο του 2002, κατέστη εφικτή για πρώτη φορά στον Ελλαδικό χώρο η μοριακή ανίχνευση και ταυτόχρονη απομόνωση σε κυτταροκαλλιέργεια του στελέχους *R. conorii* Malish 7 από έναν 39χρονο άνδρα ασθενή από την περιοχή της Σητείας. Ο ασθενής επισκέφθηκε το Γενικό Νοσοκομείο Σητείας λόγω εμπύρετου, κεφαλαλγίας και αρθραλγιών. Κατά την κλινική εξέταση παρατηρήθηκε η παρουσία μαύρης εσχάρας ενοφθαλμισμού (ενδεικτικής πρόσφατου νυγμού κρότωνα) στην περιοχή της κνήμης καθώς και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος κορμού-άκρων. Κρότωνα εντοπίστηκαν σε πρόβατα και αίγες στην περιοχή όπου ο ασθενής εκτελούσε αγροτικές εργασίες (59).

Σποραδικές περιπτώσεις Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού με επιπλοκές, κυρίως νευρολογικές, στην Κρήτη καταγράφονται στην βιβλιογραφία. Κατά το 1999 περιεγράφηκαν δύο περιπτώσεις εφήβων που νοσηλεύτηκαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου λόγω περιφερικής πάρεσης προσωπικού σε έδαφος οξείας λοίμωξης από *R. conorii*. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη περίπτωση αφορούσε μια έφηβη 14 ετών με εμπύρετο, επιπεφυκίτιδα και ηπατοσπληνομεγαλία που ανέπτυξε περιφερική πάρεση προσωπικού. Η δεύτερη περίπτωση αφορούσε έφηβη 12 ετών με ιστορικό ψευδογριππώδους συνδρομής δύο εβδομάδες προ της εμφάνισης περιφερικής πάρεσης προσωπικού νεύρου. Η ασθενής κατά την εισαγωγή εμφάνιζε ηπατοσπληνομεγαλία. Κατά την οξεία φάση εμφάνιζε υψηλό τίτλο αντισωμάτων IgM και IgG έναντι της *Rickettsia conorii*. (60). Μια ακόμα περίπτωση με νευρολογικές εκδηλώσεις δημοσιεύθηκε κατά το 2005 σε έναν 76χρονο ασθενή από την Κρήτη που ανέπτυξε αιφνιδίως πυρετό και κεφαλαλγία ενώ σταδιακά εγκατέστησε πάρεση προσωπικού και χαλαρή τετραπάρεση σε έδαφος κινητικής και αισθητικής πολυνευρίτιδας. Ο ασθενής εμφάνισε θεαματική βελτίωση μετά την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής με δοξυκυκλίνη. Η διάγνωση του μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού τεκμηριώθηκε από την ανίχνευση αντισωμάτων IgM έναντι της *R. conorii* και υπερτετραπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων κατά την φάση ανάρρωσης (61).

Όσον αφορά το σύμπλεγμα των Δωδεκανήσων, ο Π. Γιαλλούρος μελέτησε τον οροεπιπολασμό της λοίμωξης από *R. conorii* σε μαθητές πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης στη νήσο τη Λέρου κατά την περίοδο του 1989. Όπως αναφέρει ο συγγραφέας, περιπτώσεις μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού είχαν αναφερθεί σε παιδιά από τη Λέρο κατά την προηγούμενη τετραετία πριν την έναρξη της μελέτης. Σε ένα σύνολο 881 μαθητών, ποσοστό 33.8% εμφάνισαν θετικό τίτλο αντισωμάτων IgG έναντι της *R. conorii* (62).

3.1.1.2. Κεντρική Ελλάδα

Κατά το 1991, διεξήχθη μια μεγάλη οροεπιδημιολογική μελέτη σε τρεις αγροτικές περιοχές του νομού Φωκίδας στην Κεντρική Ελλάδα. Χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές IFA και Western blot ώστε να καταγραφεί ο ορο-επιπολασμός έναντι της *R. conorii*. Από τη μελέτη αυτή καταγράφηκε ορο-επιπολασμός 45.3% έναντι της *R. conorii*, αποδεικνύοντας ότι περιστατικά υφίστανται αλλά δεν αναγνωρίζονται ή/και καταγράφονται (63). Κατά το 2008, δημοσιεύθηκε περίπτωση ασθενούς από τον νομό Αττικής που εμφάνισε παροδική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στα πλαίσια λοίμωξης από *R. conorii* (64).

3.1.1.3. Βόρεια Ελλάδα

Όσον αφορά τη Βόρεια Ελλάδα, κατά την περίοδο Απρίλιος – Οκτώβριος 2000 μελετήθηκε ο ορο-επιπολασμός της *R. conorii* σε πληθυσμό της περιοχής μέσω συλλογής δειγμάτων ορού κατοίκων από 14 περιφέρειες. Αντισώματα έναντι της *R. conorii* ανιχνεύθηκαν σε 7.9% των δειγμάτων. Ιδιαίτερα αυξημένος ορο-επιπολασμός που ξεπερνούσε το μέσο όρο της μελέτης καταγράφηκε στις περιφέρειες Γρεβενών (14.0%), Καστοριάς (10.0%), Κοζάνης (10.0%), Σερρών (14.0%) και Τρικάλων (20.0%). Παράλληλα, οι συγγραφείς αναφέρουν τη διάγνωση 8 περιστατικών οξείας λοίμωξης από *R. conorii* κατά την προηγούμενη διετία, χωρίς να παρέχουν περαιτέρω λεπτομέρειες για τις περιπτώσεις αυτές (65). Κατά το 2002 δημοσιεύθηκε μια περίπτωση 30χρονου ανοσοϊκανού αγρότη που νοσηλεύθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Καστοριάς με κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα πλευρίτιδας που αποδόθηκε σε λοίμωξη από *Rickettsia conorii* (66). Ακόμα, κατά το 2006, δημοσιεύθηκε περίπτωση 58χρονου που ανέπτυξε σοβαρή μορφή Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού με κυρίως νευρολογικές εκδηλώσεις από τη Βόρειο Ελλάδα. Αρχικά, ο ασθενής εμφάνισε πυρετό, κεφαλαλγία και διάχυτες μυαλγίες και μόλις παρατηρούμενο, διάχυτο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Κατά τα επόμενα 24ωρα ανέπτυξε σύγχυση, αταξία και δυσαρθρία. Αν και δεν υπήρχε σαφές ιστορικό έκθεσης σε κρότωνες, στον ασθενή διαπιστώθηκε η ύπαρξη μαύρης νεκρωτικής εσχάρας στην περιοχή του αριστερού αντίχειρα. Ο ασθενής έλαβε δοξυκυκλίνη με σταδιακή κλινική βελτίωση. Ο ορολογικός έλεγχος για *R. conorii* ήταν θετικός, με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG και IgM στην οξεία φάση και τετραπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων κατά την φάση ανάρρωσης (67). Το 2008 καταγράφηκε στην Βόρειο

Ελλάδα η πρώτη περίπτωση θανατηφόρου κρούσματος Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού σε 62χρονη γυναίκα χωρίς προηγούμενο ιατρικό ιστορικό που ασχολούνταν με αγροτικές εργασίες στην ευρύτερη περιοχή της Κομοτηνής. Η ασθενής εμφάνισε εμπύρετο, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, θρομβοπενία και σημεία προσβολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, ενώ σταδιακά επιδεινώθηκε εμφανίζοντας εικόνα διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Ο μοριακός έλεγχος ανέδειξε την παρουσία γενετικού υλικού της *Rickettsia conorii* σε δείγμα ολικού αίματος (68).

Τα κύρια επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των δημοσιευμένων στη διεθνή βιβλιογραφία περιπτώσεων Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού στον Ελλαδικό χώρο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

3.1.2. Ρικετσίωση σχετιζόμενη με λεμφαγγειίτιδα – LAR

Η πρώτη πιθανή ένδειξη ύπαρξης ρικετσίωσης από *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae* στην Ελλάδα καταγράφηκε τον Σεπτέμβριο του 2001 σε γυναίκα 68 ετών που διέμενε σε αγροτική περιοχή 25 χιλιόμετρα βορειοδυτικά της Χαλκίδας κοντά σε υδροβιότοπο μεταναστευτικών πτηνών και ασχολούνταν με αγροτικές εργασίες. Η γυναίκα παρουσίασε εμπύρετο, κεφαλαλγία, αρθραλγίες, ηπατοσπληνομεγαλία, αραιό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και τοπική λεμφαδενίτιδα στην περιοχή του δεξιού μηρού. Δεν ανέφερε νυγμό κρότωνα, ούτε παρουσίαζε εσχάρα ενοφθαλμισμού. Η ασθενής ετέθη σε αντιβιοτική αγωγή με δοξυκυκλίνη με την κλινική υποψία ρικετσίωσης και απυρέτησε σε 4 24ωρα από την έναρξη της αγωγής. Από τον ορολογικό έλεγχο ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae* (69).

Η ύπαρξη της *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae* ως παθογόνου για τον άνθρωπο στον Ελλαδικό χώρο τεκμηριώθηκε πλήρως με την ταυτόχρονη ανίχνευση γενετικού υλικού του βακτηρίου σε ολικό αίμα ασθενούς και σε θηλυκό κρότωνα του είδους *Hyalomma anatolicum excavatum* που βρέθηκε προσκολλημένος στο όσχεο του ασθενούς και απομακρύνθηκε. Ο 76χρονος άνδρας επισκέφθηκε το Γενικό Νοσοκομείο Σητείας Κρήτης τον Δεκέμβριο του 2002 με εμπύρετο, κακουχία, αρθραλγίες-μυαλγίες και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού-άκρων. Ο ασθενής εμφάνισε ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας και ανέκαμψε πλήρως μετά τη χορήγηση από του στόματος δοξυκυκλίνης για 10 ημέρες (70). Ακόμα, στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του Α. Γερμανάκη ανιχνεύθηκε μοριακά η *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae* σε κρότωνα

Hyalomma anatolicum excavatum που συλλέχθηκαν από πρόβατα στην περιοχή του Λασιθίου (57).

Εκτός από την περιοχή της Εύβοιας και της Κρήτης, ένα περιστατικό LAR καταγράφηκε στη Βόρεια Ελλάδα, στην περιοχή της Αλεξανδρούπολης, σε ένα έφηβο ηλικίας 13 ετών κατά το Μάιο του 2013. Ο ασθενής εμφάνιζε υψηλό πυρετό και έντονη κακουχία 10 ημέρες μετά την επιστροφή του από τη νήσο της Σαμοθράκης. Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε η ύπαρξη εσχάρας στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα με συνοδό περιοχική λεμφαγγειίτιδα και γενικευμένο, μόλις ορατό, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Ο ορολογικός έλεγχος με έμμεσο ανοσοφθορισμό κατά την οξεία φάση (acute-phase) ανέδειξε υψηλό τίτλο αντισωμάτων IgM έναντι της *R. sibirica* subsp. *mongolotimoniae*, ενώ κατά τον έλεγχο στο στάδιο ανάρρωσης (convalescent-phase) ανέδειξε υψηλό τίτλο αντισωμάτων IgG με συνοδό μείωση του τίτλου των IgM αντισωμάτων (71).

3.1.3. Άλλες ρικετσιώσεις της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών

Κατά τον Ιούνιο του 2010 αναφέρθηκε το πρώτο περιστατικό ρικετσιώσεως από *R. aeschlimannii* στην Ελλάδα σε ένα 70χρονο κάτοικο της ανατολικής Κρήτης που προσήλθε λόγω ερυθρής, επώδυνης δερματικής βλάβης στο αριστερό άνω άκρο. Στο κέντρο της δερματικής βλάβης εντοπίστηκε η παρουσία ενός κρότωνα του είδους *Rh. turanicus* που απομακρύνθηκε επιτυχώς ολόκληρος. Η παρουσία γενετικού υλικού της *R. aeschlimannii* διαπιστώθηκε τόσο στον κρότωνα που απομακρύνθηκε όσο και σε δείγμα ολικού αίματος και υλικού βιοψίας από τη δερματική βλάβη του ασθενούς (72). Κατά τον Νοέμβριο του 2011 αναφέρθηκε το πρώτο περιστατικό ρικετσιώσεως από *R. slovacca* (DEBONEL/TIBOLA) σε μια 42χρονη γυναίκα από την Κέρκυρα που ανέπτυξε εμπύρετο, κακουχία, αρθραλγίες-μυαλγίες και γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Κατά την οξεία φάση της λοίμωξης ανιχνεύθηκε υψηλός τίτλος αντισωμάτων IgM έναντι της *R. slovacca*, ενώ ταυτόχρονα κατέστη δυνατή η μοριακή ανίχνευση του παθογόνου από δείγμα ολικού αίματος της ασθενούς τεκμηριώνοντας πλήρως τη διάγνωση (73). Στη διδακτορική διατριβή του Α. Γερμανάκη περιγράφεται το πρώτο περιστατικό μιας νέας ρικετσιώσεως από ένα στέλεχος που ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά σε κρότωνα *Rh. turanicus* στην Κύπρο και στην Κρήτη (Candidatus *R. tselentii*). Η συγκεκριμένη ρικέτσια ανιχνεύθηκε μοριακά σε δείγμα αίματος και σε δύο εσχάρες από τον ίδιο ασθενή (57). Πρόσφατα, ένα πιθανά εισαγόμενο κρούσμα από *R. massiliae* κατεγράφη στη βιβλιογραφία (74).

3.2. Ανθρώπινη κοκκιοκυτταρική αναπλάσμωση

Λίγα είναι γνωστά για την επιδημιολογία της ανθρώπινης κοκκιοκυτταρικής αναπλάσμωσης στον ελλαδικό χώρο (Εικόνα 4). Οροεπιδημιολογικές μελέτες στον ελλαδικό χώρο καταδεικνύουν την ύπαρξη του παθογόνου *A. phagocytophilum* στα βόρεια και νότια τμήματα της χώρας. Σε οροεπιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη σε δείγμα υγιούς πληθυσμού (κυρίως αγρότες) από 6 επαρχιακά νοσοκομεία της Βορείου Ελλάδας κατά το 2000, ανιχνεύθηκε η παρουσία αντισωμάτων έναντι *A. phagocytophilum* σε 7.3% των συμμετεχόντων (75). Αντίστοιχη μελέτη σε υγιείς αιμοδότες από την Κρήτη κατά την περίοδο 2005-2006 ανέδειξε ποσοστό οροεπιπολασμού 21.4% (76).

Δεδομένα από κρότωνα φανερώνουν την ύπαρξη του βακτηρίου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Κατά τον Ιούνιο του 2006 συλλέχθηκαν κρότωνα *I. ricinus* που παρασιτούσαν σε αίγες από οκτώ περιφέρειες της Βορείου Ελλάδος και ελέγχθηκαν για την παρουσία γενετικού υλικού *A. phagocytophilum*. Θετικοί κρότωνα εντοπίστηκαν στις περιφέρειες Καβάλας, Χαλκιδικής και Καστοριάς, ωστόσο συνολικά το ποσοστό μόλυνσης των κροτώνων ήταν χαμηλό (77). Pools κροτώνων που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν από την περιοχή των Ανωγείων (Κρήτη) παρουσίαζαν ποσοστό μόλυνσης 100% έναντι ειδών *Anaplasma* spp. (η μοριακή ταυτοποίηση ανέδειξε την παρουσία *Anaplasma ovis*, ενώ δεν ανιχνεύθηκε η παρουσία *A. phagocytophilum*) (78). Ακόμα, σε κρότωνα *Rh. bursa* που συλλέχθηκαν κατά την περίοδο 2015-2016 από αίγες στην περιοχή της Βόρειας Ελλάδας εντοπίστηκε γενετικό υλικό *A. phagocytophilum* (48).

Οι πρώτες περιπτώσεις ανθρώπινης κοκκιοκυτταρικής αναπλάσμωσης αναφέρθηκαν κατά την περίοδο 2006-2007 στην περιοχή των Χανίων. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για έξι περιπτώσεις ασθενών κατοίκων της πόλης των Χανίων με συμπτωματολογία εμμένοντος εμπυρέτου 2-6 ημέρες πριν την προσέλευση στο νοσοκομείο. Μέρος των ασθενών εμφάνιζε συνοδό συμπτωματολογία όπως κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού, κεφαλαλγία, κόπωση και σπληνομεγαλία. Στο 50% των ασθενών αναφερόταν επαφή με άγρια και οικόσιτα ζώα (τροκτικά, αίγες και πρόβατα) σε χρονικό διάστημα ενός μήνα προ της έναρξης της συμπτωματολογίας. Η διάγνωση ετέθη με την ανίχνευση αντισωμάτων IgM έναντι του *A. phagocytophilum* και ταυτόχρονη ανίχνευση γενετικού υλικού του βακτηρίου σε δείγμα ολικού αίματος (79). Κατά τον Μάρτιο του 2015 καταγράφηκε το πρώτο θανατηφόρο περιστατικό αναπλάσμωσης

σχετιζόμενο με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο στην περιοχή της Αθήνας σε ένα 57χρονο άνδρα. Ο ασθενής επισκέφθηκε το νοσοκομείο λόγω παρατεινόμενου εμπυρέτου από μηνός και ευερεθιστότητας. Κατά τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε ήπια πανκυτταροπενία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ήπια διαταραχή των ηπατικών ενζύμων. Κατά τις πρώτες μέρες νοσηλείας ο ασθενής ανέπτυξε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και ετέθη σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Σταδιακά η κατάσταση του ασθενούς επιδεινώθηκε με εμφάνιση βαριάς πανκυτταροπενίας και ευρήματα συμβατά με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο στη βιοψία μυελού των οστών. Σε επίχρισμα περιφερικού αίματος του ασθενούς αναγνωρίστηκαν τα χαρακτηριστικά ενδοκοκκιοκυτταρικά έγκλειστα (*morulae*) της λοίμωξης με *A. phagocytophilum*. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την ανίχνευση γενετικού υλικού του βακτηρίου σε δείγμα ολικού αίματος του ασθενούς. Ο ασθενής κατέληξε κατά την 20^η μέρα νοσηλείας του (80).

3.3. Νόσος Lyme

Στην Ελλάδα, παρά το γεγονός ότι η παρουσία του *Ixodes ricinus* είναι γνωστή σε περιοχές της Βορείου Ελλάδας (Μακεδονία – Θράκη), η νόσος Lyme φαίνεται να εμφανίζεται εξαιρετικά σπάνια. Η πρώτη μελέτη οροεπιπολασμού για τη νόσο Lyme στην Ελλάδα πραγματοποιήθηκε κατά το 1987 στην Αθήνα με καταγεγραμμένη συχνότητα ανίχνευσης αντισωμάτων IgG 14.78% (81). Σε άλλη μελέτη που διενεργήθηκε στην περιοχή της Αττικής κατά το 1992 σε πληθυσμό Ρομά, ανιχνεύθηκε οροεπιπολασμός 1.11% (82). Ωστόσο, καμία από αυτές τις μελέτες δεν χρησιμοποίησε τη μέθοδο Western Blot για την επιβεβαίωση των θετικών αποτελεσμάτων μέσω ELISA. Σε οροεπιδημιολογική μελέτη που διενεργήθηκε στην περιοχή της Βορείου Ελλάδας κατά το 1996 ανιχνεύθηκαν αντισώματα σε ποσοστό 3.8% σε δείγμα υγιούς πληθυσμού και 7.3% σε δείγμα ασθενών με ρευματολογικά νοσήματα (83). Ακόμα, σε δείγμα 1100 Ελλήνων ναυτικών, αντισώματα IgG έναντι της *B. burgdorferi* εμφανίζονταν σε 3.27% του δείγματος με τη μέθοδο ELISA, ενώ ο οροεπιπολασμός ήταν ακόμα μικρότερος (0.27%) μετά τη διενέργεια της επιβεβαιωτικής δοκιμασίας Western Blot (84). Σε πρόσφατη μελέτη μοριακής και οροεπιδημιολογικής διερεύνησης της παρουσίας της νόσου Lyme στη βόρειο Ελλάδα κατά την περίοδο 2003-2006, δεν ανιχνεύθηκε η παρουσία *B. burgdorferi* σε κρότωνες που συλλέχθηκαν από αιγοπρόβατα και βοοειδή ούτε σε νεφρικό ιστό τρωκτικών της περιοχής. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν και ασθενείς με παράλυση Bell. Μοριακή αναζήτηση του

παθογόνου στη σίελο των ασθενών δεν ανέδειξε την παρουσία του σε κανέναν από τους ασθενείς. Στα πλαίσια της ίδιας μελέτης, έγινε αναζήτηση αντισωμάτων έναντι της *B. burgdorferi* σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού από τους 16 νομούς της Βόρειας Ελλάδας και σε ασθενείς με υπόνοια νόσου Lyme. Στο δείγμα του γενικού πληθυσμού, αντισώματα IgG έναντι της *B. burgdorferi* ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 5.8% με τη χρήση των πρωταρχικών ανοσοενζυματικών δοκιμασιών, ενώ το ποσοστό αυτό μηδενίστηκε με τη χρήση της επιβεβαιωτικής δοκιμασίας Western Blot. Στο δείγμα ασθενών με υπόνοια νόσου Lyme, αντισώματα IgG ή/και IgM ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 13,54% (ποσοστό θετικότητας IgG 0,1% και IgM 0,44% μετά τον έλεγχο με Western Blot). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η νόσος Lyme συναντάται εξαιρετικά σπάνια στην περιοχή της Βόρειας Ελλάδας (85). Στην βιβλιογραφία, περιστατικά νόσου Lyme έχουν αναφερθεί στα πλαίσια εμφάνισης ραγοειδίτιδας (86), δευτεροπαθούς μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας (87) και καρδίτιδας (88). Μια ενδιαφέρουσα περίπτωση δημοσιεύθηκε κατά το 2004 όπου αναφέρεται η ανίχνευση γενετικού υλικού της *Borrelia valaisiana* στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενούς με εικόνα σπαστικής παραπάρεσης και σταδιακά επιδεινούμενης κλινικής εικόνας ενδεικτικής προχωρημένης νευρομπορελίωσης. Αν και ο ασθενής κατοικούσε για μεγάλα χρονικά διαστήματα στη νότιο Αφρική, ωστόσο δεν μπορεί να αποκλεισθεί το γεγονός να μολύνθηκε στο νησί της Θάσου κατά τις καλοκαιρινές του διακοπές (89).

3.4. Αιμορραγικός πυρετός Κριμαίας – Κογκό (CCHF)

Η ιστορία της ύπαρξης του CCHF στην Ελλάδα ξεκινάει κατά το 1976 οπότε καταγράφηκε η πρώτη περίπτωση ασυμπτωματικής λοίμωξης από CCHF σε ένα κτηνίατρο που μολύνθηκε στο εργαστήριο δουλεύοντας με το στέλεχος AP 92. Το στέλεχος AP 92 απομονώθηκε κατά το 1975 από κρότωνες *Rh. bursa* που παρασιτούσαν σε αίγες στη Βόρειο Ελλάδα στην περιοχή της Βεργίνας και διαφέρει σημαντικά από τα υπόλοιπα στελέχη CCHF (90). Σε μια μελέτη που διεξήχθη κατά την περίοδο 1980-1981 σε χωριά της Βορείου Ελλάδας καταγράφηκε ποσοστό οροθετικότητας 6% (91). Ακόμα, σε δείγμα υγιούς πληθυσμού δυνητικά υψηλού κινδύνου (κτηνοτρόφοι, ξυλοκόποι και βοσκοί) από 25 νομούς της χώρας καταγράφηκε ορο-επιπολασμός 1% έναντι του CCHF κατά την περίοδο 1981-1988 (92). Η απουσία κλινικών περιπτώσεων CCHF στην Ελλάδα τις τελευταίες 3 δεκαετίες πιθανά υποδηλώνει ότι ο καταγεγραμμένος ορο-επιπολασμός αφορά σε προηγούμενη μόλυνση

με το μη παθογόνο στέλεχος AP-92 και όχι σε αληθή λοίμωξη από το παθογόνο Βαλκανικό στέλεχος CCHF (93). Παρ' όλ' αυτά, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την παρουσία κροτώνων του είδους *Hyalomma* σε περιοχές της Βόρειας Ελλάδας. Κατά την περίοδο 2003-2006 συλλέχθηκαν κρότωνα που παρασιτούσαν σε οικίσματα ζώα κοντά σε δάση με δρυς και κωνοφόρα δέντρα σε 11 περιφέρειες της Βορείου Ελλάδας. Οι κρότωνα που συλλέχθηκαν αφορούσαν στα είδη *I. ricinus*, *Rh. bursa* και *Hy. marginatum*. Κρότωνα *Hy. marginatum* συλλέχθηκαν από το σύνολο των περιφερειών που εντάχθηκαν στη μελέτη (39).

Τον Ιούνιο του 2008 καταγράφηκε η πρώτη κλινική περίπτωση CCHF στην Ελλάδα, στην περιοχή της Ροδόπης. Η 46χρονη γυναίκα ανέπτυξε εμπύρετο, κεφαλαλγία και διάχυτες αιμορραγικές εκδηλώσεις μετά από νυγμό κρότωνα ενώ κατέληξε την 7^η ημέρα νόσου. Η διάγνωση του αιμορραγικού πυρετού Κριμαίας-Κονγκό ετέθη με την ανίχνευση γενετικού υλικού σε βιολογικό υλικό από την ασθενή (68, 94). Η αλληλούχιση ανέδειξε ένα φυλογενετικά σχετιζόμενο στέλεχος με τα κυκλοφορούντα στελέχη CCHF σε περιοχές γύρω από την Ελλάδα (Αλβανία, Κόσοβο, Βουλγαρία (93). Σε μια αρχική μελέτη οροεπιπολασμού που διεξήχθη σε πέντε περιφέρειες γύρω από την περιοχή που κατεγράφη το πρώτο κρούσμα (Δράμα, Καβάλα, Ξάνθη, Ροδόπη, Έβρος) κατά την περίοδο Νοέμβριος 2008 – Απρίλιος 2009, το ποσοστό οροθετικότητας ήταν 3.14% με τα υψηλότερα ποσοστά οροθετικότητας να καταγράφονται στις περιφέρειες Ροδόπης (4.95%) και Έβρου (4.49%). Τα ποσοστά οροθετικότητας σε αυτές τις περιοχές ήταν συγκριτικά αρκετά υψηλότερα από αυτά που είχαν καταγραφεί κατά το 1990, υποδεικνύοντας την εισαγωγή στελεχών CCHF ή την αύξηση των κυκλοφορούντων στελεχών CCHF (92, 95).

Σε μια προσπάθεια καθορισμού ενδημικών εστιών για τον CCHF στην Ελλάδα διεξήχθη ευρείας κλίμακας οροεπιδημιολογική μελέτη που αφορούσε μεγάλο τμήμα της χώρας κατά την περίοδο 2009-2010. Στη μελέτη αυτή καταγράφηκε συνολικό ποσοστό οροθετικότητας 4.2% με σημαντικές διαφορές να καταγράφονται μεταξύ των διαφορετικών περιφερειών (0-27.5%), ενώ τα υψηλότερα ποσοστά οροθετικότητας καταγράφηκαν στις περιφέρειες Γρεβενών (15.4%), Φθιώτιδας (11.1%) και Θεσπρωτίας (27.5%) (96). Κατά την περίοδο 2010-2011, σε μελέτη στις περιοχές Ημαθίας και Πέλλας καταγράφηκε οροθετικότητα 2.2% (97). Κατά το 2012, οροθετικότητα 3.4% καταγράφηκε στην περιοχή της Αχαΐας, περιοχή η οποία δεν είχε συμπεριληφθεί στην αρχική μελέτη (98). Παράλληλα, κατά τη συλλογή κροτώνων σε περιοχές της Βορείου Ελλάδας το 2012, ανιχνεύθηκε ένα νέο στέλεχος CCHFV σε

κρότωνα *Rh. bursa* που απομακρύνθηκε από πρόβατο στην περιοχή της Καστοριάς. Το στέλεχος διέφερε κατά 9.7% σε επίπεδο αλληλουχίας νουκλεοτιδίων συγκριτικά με στέλεχος AP92 που απομονώθηκε στην Ελλάδα κατά το 1975. Σε αυτή την περιοχή ο ορο-επιπολασμός για CCHF ανερχόταν σε ποσοστό 6% ενώ οροθετικά πρόβατα ανιχνεύθηκαν σε παρακείμενες φάρμες (ποσοστό οροθετικότητας 25%). Η απουσία ανθρώπινων περιστατικών νόσου στην περιοχή αυτή πιθανά υποδηλώνουν την κυκλοφορία ενός αντιγονικού αλλά χαμηλής παθογονικότητας στελέχους στην περιοχή (99). Η μεγαλύτερη ηλικία, η ενασχόληση με αγροτικές και κτηνοτροφικές δραστηριότητες, η ενασχόληση με σφαγές ζώων και η εργασία/διαβίωση σε στενή επαφή με ζώα αποτελούν παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με οροθετικότητα (98, 100). Μέσα από μια μελέτη χωρικής μετα-ανάλυσης ανεδείχθη το γεγονός ότι ο ορο-επιπολασμός για τον CCHF είναι υψηλότερος με στατιστική σημαντικότητα στις δυτικές περιοχές της Ελλάδας συγκριτικά με τις ανατολικές περιοχές της Ελλάδας και παράγοντες όπως το υψόμετρο, ο τύπος εδαφοκάλυψης και ο αριθμός των ζώων (αιγών, προβάτων και βοοειδών) ανά άτομο σχετίζονται με οροθετικότητα (101).

Ακόμα, σε κρότωνα που συλλέχθηκαν κατά την περίοδο 2012-2014 από πρόβατα και αίγες σε όλες τις περιφέρειες της Ελλάδας πλην των Ιονίων Νήσων αναζητήθηκε η παρουσία του CCHFV με μοριακές μεθόδους. Οι κρότωνα ανήκαν σε τέσσερα γένη: *Rhipicephalus* (94.7%), *Hyalomma* (2.9%), *Dermacentor* (2.4%) και *Ixodes* (0.1%). RNA του ιού CCHFV ανιχνεύθηκε σε 2.8% των ομάδων κροτώνων σε 6 από τις 8 περιφέρειες της μελέτης. Το σύνολο των θετικών κροτώνων αφορούσε είδη του γένους *Rhipicephalus*. Το μικρό ποσοστό κροτώνων *Hyalomma marginatum* που συλλέχθηκε και η απουσία ανίχνευσης γενετικού υλικού του ιού σε αυτούς θέτουν βάσεις για την περαιτέρω μελέτη της καταλληλότητας των κροτώνων *Rhipicephalus* στην διατήρηση και μετάδοση του CCHFV (102).

3.5. Εγκεφαλίτιδα μεταδιδόμενη από κρότωνα (TBE)

Οι πληροφορίες γύρω από την επιδημιολογία της κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας στην Ελλάδα είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Ενδείξεις για ύπαρξη και κυκλοφορία του ιού TBEV στον Ελλαδικό χώρο παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά κατά τη διερεύνηση της επιδημίας Δάγκειου πυρετού κατά τη χρονική περίοδο 1927-1928 με την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του TBE σε ποσοστό 1.8% των δειγμάτων που μελετήθηκαν (103). Παρόμοια ποσοστά οροθετικότητας έναντι του TBE (1.7%) ανιχνεύθηκαν και σε μετέπειτα μελέτη ορο-επιπολασμού για νοσήματα που μεταδίδονται μέσω

αρθροπόδων (104). Κατά το 1969 απομονώθηκε στη Βεργίνα Ημαθίας ο ιός GGEV (Greek Goat Encephalitis Virus) από τον εγκέφαλο νεογέννητης αίγας που παρουσίαζε νευρολογική σημειολογία, ένας ιός που πλέον ταξινομείται στο σύμπλεγμα ιών της ομάδας TBEV (103, 105). Ο διαβιβαστής του GGEV δεν έχει επαρκώς προσδιορισθεί, ωστόσο πιθανολογείται ότι πρόκειται για κρότωνα του γένους *Ixodes* (*I. ricinus* ή *I. gibbosus*). Ορολογικά δεδομένα από ζώα (αιγοπρόβατα, βοοειδή, ιπποειδή και χοίρους) στην περιοχή της Βόρειας Ελλάδας φανερώνουν την κυκλοφορία του ιού (106). Σε μελέτη που διεξήχθη κατά την περίοδο 2003-2006 σε αγροτικές περιοχές της Βορείου Ελλάδας με φάρμες αιγών και προβάτων καταγράφηκε η ύπαρξη TBEV σε δύο ομάδες κροτώνων *I. ricinus*. Μετέπειτα ανάλυση αλληλούχισης ταυτοποίησε τον ιό ως GGEV (107). Αυτοί οι θετικοί κρότωνα εντοπίστηκαν στην περιοχή της Χαλκιδικής όπου καταγράφεται υψηλός επιπολασμός αντισωμάτων έναντι του TBE σε ανθρώπους (5.82%) (108). Στην περιοχή της Χαλκιδικής έχει καταγραφεί, επί του παρόντος, το μοναδικό κρούσμα TBE (διαγνωσμένο με ορολογική μέθοδο) στον Ελλαδικό χώρο (109). Ωστόσο, ο TBEV δεν θεωρείται ενδημικός στην Ελλάδα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αντίχνευση αντισωμάτων έναντι του TBE πιθανά αντανακλά διασταυρούμενη αντίδραση έναντι του ιού GGEV (110). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν επιβεβαιωθεί εργαστηριακά δύο περιστατικά στην Ελλάδα, ένα το 2014 στο νομό Καβάλας και ένα το 2016, στο νομό Αργολίδας (προσωπική επικοινωνία με Α. Παπά, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αρμποϊών και Αιμορραγικών Πυρετών).

4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΜΕΣΩ ΚΡΟΤΩΝΩΝ

4.1. Μέτρα πρόληψης μετάδοσης κροτωνογενών νοσημάτων σε ατομικό επίπεδο στον Ελλαδικό χώρο

Στην Ελλάδα, προσωπική γνώμη του γράφοντος είναι ότι υπάρχει μικρός βαθμός εγρήγορσης έναντι των μέτρων πρόληψης που απαιτούνται για την αποφυγή κροτωνο-μεταδιδόμενων λοιμώξεων σε ανθρώπους και ζώα ειδικά σε επίπεδο επαγγελματιών που ασχολούνται με την κτηνοτροφία. Οι συμπεριφορές ατομικής προφύλαξης, παρά το γεγονός ότι συνήθως δεν εφαρμόζονται σε τακτική βάση όπως απαιτείται, αποτελούν την πιο αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης για την αποφυγή λοιμώξεων από νοσήματα που μεταδίδονται μέσω νυγμού κρότωνα. Τα πιο σημαντικά μέτρα ατομικής προφύλαξης είναι η αποφυγή και μείωση του χρόνου που δαπανάται σε ενδιαίτηματα με μεγάλο αριθμό κροτώνων, η χρήση προστατευτικού ρουχισμού και εντομοαπωθητικών, ο ενδεδειγμένος έλεγχος του σώματος για την παρουσία κροτώνων και η έγκαιρη απομάκρυνση των προσκολλημένων κροτώνων (111). Συστάσεις γύρω από την εφαρμογή προσωπικών μέτρων προφύλαξης εκδίδονται περιοδικά και καθίστανται διαθέσιμες στο ευρύ κοινό με τη χρήση εντύπων μέσω του ΚΕΕΛΠΝΟ.

4.1.1. Συμπεριφορές υψηλού κινδύνου

Οι κρότωναες μεταφέρονται μηχανικά μέσω επαφής στους ξενιστές, όταν αυτοί περπατούν ανάμεσα σε βλάστηση. Συνήθως, μεταφέρονται στα κάτω άκρα και μετά μετακινούνται ψάχνοντας κατάλληλο σημείο προσκόλλησης. Στην Ελλάδα, μεγάλη έκθεση σε κρότωναες έχουν άτομα που ασχολούνται με αγροτικές και κτηνοτροφικές εργασίες. Τα κατοικίδια ζώα δύνανται να μεταφέρουν κρότωναες εντός της οικίας, οδηγώντας σε νυγμό χωρίς το άτομο να έχει ενασχόληση με υπαίθριες δραστηριότητες.

4.1.2. Χρήση προστατευτικού ρουχισμού

Απαραίτητη κρίνεται η χρήση ανοιχτόχρωμων ρούχων με πλήρη κάλυψη ολόκληρου του σώματος. Το παντελόνι πρέπει να εγκλωβίζεται μέσα από τις κάλτσες και μέσα από κατάλληλα υποδήματα τύπου μπότας ώστε να καθίσταται εύκολη η ανίχνευση των κροτώνων στην επιφάνεια των ρούχων και να παρεμποδίζεται η είσοδος κροτώνων κάτω από τα ρούχα (Εικόνα 5). Σε οποιαδήποτε περίπτωση πρέπει να αποφεύγονται τα κοντομάνικα μπλουζάκια και παντελόνια, καθώς και τα ανοικτά παπούτσια κατά την παραμονή σε ενδιαίτηματα κροτώνων (112). Η προσεκτική επισκόπηση ολόκληρου

του σώματος και η έγκαιρη απομάκρυνση των κροτώνων είναι ζωτικής σημασίας. Οι κρότωναες μπορούν να προσκολληθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Ακόμα, ο νυγμός τους είναι συνήθως ανώδυνος με αποτέλεσμα οι περισσότεροι άνθρωποι να αγνοούν την ύπαρξη ενός προσκολλημένου κρότωνα. Τα παιδιά και τα κατοικίδια πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά. Η χρήση απωθητικών με βάση την περμεθρίνη και το DEET αυξάνει το επίπεδο προστασίας. Κατά τον περίπατο σε μονοπάτια, το άτομο πρέπει να περπατάει στο κέντρο ώστε να αποφεύγεται η επαφή με την παρακείμενη βλάστηση. Οι μη προσκολλημένοι κρότωναες δύνανται να επιβιώσουν για διαφορετικά χρονικά διαστήματα στον ρουχισμό, ανάλογα με το επίπεδο υγρασίας. Η προσεκτική απομάκρυνση, το πλύσιμο και το στέγνωμα με καυτό αέρα του ρουχισμού που χρησιμοποιείται σε εξωτερικές εργασίες συμβάλλουν στην αποτελεσματική απομάκρυνση των κροτώνων (113)

4.1.3. Χρήση απωθητικών κροτώνων

Τα απωθητικά αποτελούν τη βασική και πιο συχνά εφαρμοζόμενη μέθοδο προσωπικής προστασίας έναντι των νυγμών κροτώνων (114). Τοπικά εφαρμοζόμενα απωθητικά έναντι των κροτώνων είναι ευρέως διαθέσιμα στο ελληνικό εμπόριο. Τα αντικροτωνικά εντομοαπωθητικά που εφαρμόζονται στο δέρμα ή/και το ρουχισμό μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: συνθετικά-χημικά και φυτικά βασιζόμενα σε χημικές ουσίες. Τα χαρακτηριστικά του ιδανικού απωθητικού έναντι των κροτώνων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Τα κροτωνο-απωθητικά που βρίσκονται σε κυκλοφορία στην Ευρωπαϊκή Ένωση και χρησιμοποιούνται πιο συχνά, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Το πιο σύνηθες δραστικό συστατικό που βρίσκεται στα περισσότερα διαθέσιμα απωθητικά για κρότωναες σήμερα είναι το DEET ((N,N-diethyl-3-methylbenzamide, γνωστό και ως N,N-diethyl-m-toluamide). Υπάρχουν περισσότερα από 230 εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα με βάση το DEET σε συγκεντρώσεις 5-100% και διάφορες μορφές (αερολύματα, εκνεφώματα, λοσιόν, κρέμες κ.ά.) για χρήση στο δέρμα ή το ρουχισμό. Το DEET είναι αποτελεσματικό για αρκετές ώρες μετά την εφαρμογή αλλά πρέπει να επανεφαρμόζεται περιοδικά για διατήρηση της αποτελεσματικότητάς του. Η αποτελεσματικότητα του DEET στο δέρμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση, την απορρόφηση-εξάτμιση από το δέρμα, τις περιβαλλοντικές συνθήκες (θερμοκρασία αέρα, ένταση ανέμων), την τριβή της επιφάνειας στην οποία έχει εφαρμοσθεί και το είδος του αρthropόδου. Υψηλότερες συγκεντρώσεις DEET εξασφαλίζουν καλύτερα

επίπεδα προστασίας, χωρίς απαραίτητα να αυξάνεται αναλογικά η διάρκεια δράσης. Έχουν αναπτυχθεί αρκετά σκευάσματα DEET ελεγχόμενης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης που μπορούν να παρέχουν μεγαλύτερης διάρκειας προστασία συγκριτικά με σκευάσματα με υψηλότερες συγκεντρώσεις DEET (115).

Το DEET εμφανίζει ένα εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας με λιγότερες από 50 περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών να έχουν καταγραφεί στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία από το 1960. Κάποιες αλλεργικές, τοξικές και νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν καταγραφεί αλλά οι τοξικές εγκεφαλοπαθητικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν εμφανιστεί στα πλαίσια χρήσης προϊόντων με υψηλές συγκεντρώσεις DEET, υπερβολική εφαρμογή των προϊόντων πέρα από τις συστάσεις εφαρμογής ή μετά από κατάποση. Το DEET δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε περιοχές του δέρματος με τραύμα ή ερεθισμούς, ενώ παράλληλα πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη δυνατή συγκέντρωση για την παροχή του επιθυμητού επιπέδου προστασίας. Η μέγιστη συγκέντρωση DEET που προτείνεται για ενήλικες και παιδιά > 2 ετών από την Αμερικανική Εταιρεία Παιδιατρικής είναι 30%. Δεν συστήνεται η χρήση DEET σε παιδιά κάτω των 2 ετών καθώς και η χρήση προϊόντων με συνδυασμό DEET και αντηλιακού (116).

Η περμεθρίνη, ένα συνθετικό πυρεθρινοειδές ακαρεοκτόνο παρά ένα παραδοσιακό απωθητικό, χρησιμοποιείται αποκλειστικά σε ρουχισμό σε συγκέντρωση 0.5%. Προσφέρει υψηλού βαθμού προστασία έναντι των κροτώνων καθώς δρα άμεσα σκοτώνοντας τους κρότωνα που έρχονται σε επαφή με τα ρούχα. Η περμεθρίνη πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοικτό χώρο, πριν φορεθούν τα ρούχα και αφού στεγνώσουν για τουλάχιστον 2 ώρες (4 ώρες σε περιβάλλον με υψηλή υγρασία). Δεν απαιτείται εφαρμογή του προϊόντος μετά από κάθε πλύσιμο και δεν πρέπει να εφαρμόζεται περισσότερο από δύο φορές εβδομαδιαίως στο ίδιο ρούχο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με κάποιο απωθητικό κατάλληλο για εφαρμογή στο δέρμα (117).

4.1.4. Ανίχνευση και έγκαιρη απομάκρυνση κροτώνων

Οι κρότωνα συχνά αναζητούν τις περισσότερο υγρές περιοχές για προσκόλληση, συχνά σε δερματικές πτυχές (βουβώνες, μασχάλες, κάτω από το γυναικείο στήθος και στις ιγνυακές περιοχές). Η περιοχή της κεφαλής και του αυχένα στα παιδιά πρέπει, επίσης, να επισκοπείται πολύ προσεκτικά καθώς νυγμοί κρότωνα είναι πιο συχνοί σε αυτές τις περιοχές στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (111). Διαφορετικά χρονικά διαστήματα προσκόλλησης απαιτούνται για την μετάδοση παθογόνων από έναν

κρότωνα. Η ύπαρξη ενός νυγμού κρότωνα δεν σημαίνει απαραίτητα ότι το άτομο θα μολυνθεί από κάποιο κροτωνο-μεταδιδόμενο παθογόνο, καθώς ο χρόνος προσκόλλησης μπορεί να ποικίλλει και δεν είναι όλοι οι κρότωνα μολυσμένοι με παθογόνα. Η αποτελεσματική απομάκρυνση του προσκολλημένου κρότωνα μειώνει την πιθανότητα μόλυνσης (113).

Για την απομάκρυνση ενός προσκολλημένου κρότωνα πρέπει να χρησιμοποιείται λαβίδα με λεπτά άκρα (ή αντίστοιχο εμπορικά διαθέσιμο εργαλείο απομάκρυνσης κροτώνων) και ο κρότωνα να συλλαμβάνεται όσο το δυνατό πιο κοντά στην επιφάνεια του δέρματος. Εν συνεχεία, ο κρότωνα έλκεται με σταθερή δύναμη προς τα πάνω σε ευθεία με το δέρμα. Αυτή η διαδικασία επιτυγχάνει την απομάκρυνση ολόκληρου του κρότωνα με ακέραια τα εξαρτήματα του στόματός του (Εικόνα 6). Τα εμπορικά διαθέσιμα εργαλεία απομάκρυνσης των κροτώνων ποικίλλουν σε αποτελεσματικότητα. Τα εξαρτήματα του στόματος των νεαρών κροτώνων (προνύμφες και νύμφες) σπάνια παραμένουν εντός του δέρματος, ενώ οι ενήλικες κρότωνα είναι πιο δύσκολο να απομακρυνθούν ολόκληροι λόγω της ύπαρξης μακρύτερων εξαρτημάτων. Σε περίπτωση που τα εξαρτήματα αποκοπούν, αυτό σημαίνει ότι ο κρότωνα έχει ήδη παραμείνει για αρκετό χρονικό διάστημα προσκολλημένος και πιθανή μετάδοση παθογόνων έχει ήδη συμβεί. Κατά συνέπεια, η αποκόλληση των εξαρτημάτων δεν αλλάζει την πιθανότητα μετάδοσης κροτωνογενών νοσημάτων. Η χρήση “παραδοσιακών τεχνασμάτων” απομάκρυνσης των κροτώνων (π.χ. χρήση βαζελίνης, σπύριτων, βενζίνης ή άλλων χημικών) όχι μόνο δεν είναι αποτελεσματική, αλλά πιθανά αυξάνει την πιθανότητα διαβίβασης νοσημάτων λόγω της αυξημένης αποβολής σιέλου από τους κρότωνα λόγω του στρες που υφίστανται (111).

Μετά την απομάκρυνση του κρότωνα το δέρμα πρέπει να απολυμαίνεται με καθαρή αλκοόλη ή άλλο τοπικό αντισηπτικό. Ο κρότωνα μπορεί, σε κάποιες περιπτώσεις, να φυλαχθεί για περαιτέρω ταυτοποίηση ή έλεγχο σε περίπτωση που αυτό απαιτηθεί. Καλό κρίνεται να σημειώνεται ο χρόνος και το σημείο του νυγμού και το άτομο να παρακολουθείται για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 30 ημερών για την εμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων κροτωνο-μεταδιδόμενων νοσημάτων ή σημείων δευτερογενούς βακτηριακής επιμόλυνσης. Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο του νυγμού συχνά αναπτύσσονται ταχέως αλλά γενικά εξαφανίζονται εντός 24-48 ωρών και δεν συνεχίζουν να εξαπλώνονται όπως, παραδείγματος χάριν, παρατηρείται στο μεταναστευτικό ερύθημα της νόσου Lyme. Πιθανά εναπομείναντα εξαρτήματα του στόματος του κρότωνα δύνανται να διεγείρουν μια τοπική ανοσολογική αντίδραση,

συχνά με σχηματισμό ενός μικρού κοκκιώματος που μπορεί να παραμείνει και για εβδομάδες, στην προσπάθεια του οργανισμού να απορρίψει το ξένο υλικό (29).

4.1.5. Λήψη προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής μετά από δάγμα κρότωνα

Η λήψη προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής μετά από ένα νυγμό κρότωνα αποτελεί ένα πολυσυζητημένο αντικείμενο στη βιβλιογραφία με πλήθος αντιπαραθέσεων. Η περισσότερη συζήτηση και έρευνα έχει διατυπωθεί γύρω από τη δυνατότητα πρόληψης εμφάνισης νόσου Lyme μέσω της λήψης αντιβιοτικής αγωγής προφυλακτικά μετά από ένα νυγμό κρότωνα στις ΗΠΑ (118). Σε γενικές γραμμές, στις ΗΠΑ, η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών τείνει να μην προτείνεται καθώς ο κίνδυνος λοίμωξης από νόσο Lyme μετά από τεκμηριωμένο νυγμό κρότωνα του είδους *I. scapularis* φαίνεται να είναι ιδιαίτερα χαμηλός (<5%). Παράλληλα, μόνο 14-32% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με νόσο Lyme μπορούν να ανακαλέσουν την ύπαρξη προσκολλημένου κρότωνα που έλαβε γεύμα αίματος στο σώμα τους. Αποτελεί γεγονός ότι οι νυγμοί από κρότωνα σε ενδημικές περιοχές είναι ιδιαίτερα συχνοί σε άτομα που, λόγω του τρόπου ζωής τους, εκτίθενται σε ενδιαιτήματα κροτώνων. Ως εκ τούτου, η στρατηγική λήψης αντιβιοτικής αγωγής προφυλακτικά σε τέτοια άτομα θα οδηγούσε σε κατάχρηση αντιβιοτικών με παράλληλη αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων από τη χρήση τους (119). Παράλληλα, η κατάσταση μόλυνσης και ο βαθμός μόλυνσης του κρότωνα (και ως εκ τούτου ο κίνδυνος μόλυνσης του ατόμου) γενικά δεν αποτελούν γνωστές παραμέτρους. Όχι σπάνια, αρθρόποδα που προσκομίζονται για ταυτοποίηση από πολίτες ως κρότωνα, διαπιστώνεται ότι είτε δεν αφορούν κρότωνα είτε δεν πρόκειται για κρότωνα που σχετίζονται με μετάδοση νόσου Lyme. Ακόμα, η αποτελεσματικότητα λήψης αντιβιοτικής αγωγής για πρόληψη εμφάνισης άλλων κροτωνο-μεταδιδόμενων νοσημάτων (π.χ. ρικετσιώσεις, αναπλάσμωση, μπαμπεσίωση, κροτωνογενής υπόστροφος πυρετός) δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Όλα αυτά τα επιχειρήματα αντιτίθενται στη στρατηγική της προφυλακτικής αγωγής μετά από νυγμό κρότωνα (120).

Ωστόσο, άλλοι ερευνητές έχουν διατυπώσει την άποψη ότι η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης δοξκυκλίνης εντός 72 ωρών από το νυγμό σε ενήλικες (200 mg) και παιδιά άνω των 8 ετών (4 mg/kg με μέγιστη δόση 200 mg) μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση νόσου Lyme. Η χορήγηση μιας δόσης είναι απίθανο να οδηγήσει σε χρωματισμό των οδόντων στα παιδιά ή σε εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Επιπρόσθετα, όταν πρόκειται για μερικώς ή πλήρως προσκολλημένους κρότωνα *I.*

scapularis, ο κίνδυνος μόλυνσης μπορεί να είναι υψηλός (119). Αποτελεί γεγονός ότι οι ασθενείς συχνά υποεκτιμούν τον πραγματικό χρόνο προσκόλλησης ενός κρότωνα στο σώμα τους. Σε περίπτωση που, παρά τις συστάσεις, ένας κρότωνα που βρίσκεται προσκολλημένος σε ένα άτομο βρεθεί μολυσμένος από *Borrelia*, τότε η ανάγκη λήψης αγωγής πρέπει να συζητηθεί σοβαρά. Παρ' όλ' αυτά, τα αποτελέσματα από τον έλεγχο του κρότωνα μπορεί να μην είναι άμεσα διαθέσιμα στο χρονικό διάστημα εντός του οποίου απαιτείται να ληφθεί η προφυλακτική αγωγή ή μπορεί ήδη να εμφανίζονται συμπτώματα νόσου Lyme. Βάσει αυτών των επιχειρημάτων, πολλοί κλινικοί γιατροί αποφασίζουν να χορηγήσουν προφυλακτική αγωγή μετά από ένα νυγμό κρότωνα. Κάποιες ευρωπαϊκές αρχές προτείνουν τη χορήγηση προφύλαξης μετά από νυγμό κρότωνα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με χορήγηση εφάπαξ δόσης δοξυκυκλίνης ή, όταν αυτή αντενδείκνυται, σχήματος αμοξυκιλίνης. Στις ΗΠΑ, η χορήγηση χημειοπροφύλαξης ενδείκνυται σε συγκεκριμένες, περιορισμένες περιπτώσεις: ενήλικες και παιδιά άνω των 8 ετών χωρίς αντενδείξεις για χορήγηση δοξυκυκλίνης με νυγμό ενηλίκων ή νυμφών κροτώνων υπολογιζόμενης διάρκειας τουλάχιστον 36 ωρών σε μια ενδημική περιοχή όπου το ποσοστό μόλυνσης των κροτώνων από *Borrelia* είναι υψηλότερο του 20% και στους οποίους η χημειοπροφύλαξη μπορεί να δοθεί εντός 72 ωρών από την απομάκρυνση του κρότωνα (29). Η αντιβιοτική προφύλαξη μετά από νυγμό κρότωνα σε ανθρώπους επί του παρόντος δεν προτείνεται στην Ελλάδα, λόγω της χαμηλής επίπτωσης νόσου Lyme και της αβεβαιότητας που υπάρχει γύρω από την αποτελεσματικότητα εφαρμογής αυτού του μέτρου για την πρόληψη άλλων κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων (π.χ. ρικετσιώσεις, αναπλαστώσεις).

4.1.6. Προφυλάξεις έκθεσης σε ασθενείς που νοσούν από CCHF

Ειδικά όσον αφορά τον αιμορραγικό πυρετό Κριμαίας – Κονγκό απαιτείται η λήψη ειδικών μέτρων προφύλαξης της δημόσιας υγείας από πιθανή εξάπλωση του ιού μέσω ενός μολυσμένου ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, κάθε ύποπτο ή επιβεβαιωμένο κρούσμα CCHF πρέπει να εισάγεται σε ειδικά σχεδιασμένο θάλαμο απομόνωσης με χρήση αρνητικής πίεσης σε νοσοκομειακές μονάδες λοιμώξεων. Παράλληλα, απαιτείται ελάχιστη επαφή με τον ασθενή από ειδικά εκπαιδευμένα μέλη του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού που φέρουν κατάλληλο προστατευτικό εξοπλισμό (γάντια μιας χρήσης, ολόσωμη στολή με μάσκα αυξημένης ασφαλείας έναντι αναπνευστικών παθογόνων) ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα έκθεσής τους σε αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά του ασθενούς. Σε περίπτωση θανάτου ασθενούς από

CCHF, ειδικός χειρισμός του πτώματος απαιτείται ώστε να παρεμποδιστεί η εξάπλωση του ιού. Κατάλληλα πρωτόκολλα νοσοκομειακής διαχείρισης περιστατικών CCHF υφίστανται και στη χώρα μας και διατίθενται με την καθοδήγηση του ΚΕΕΛΠΝΟ. Με την εφαρμογή αυτών των πρωτοκόλλων μειώνεται σημαντική η πιθανότητα διασποράς του παθογόνου εντός νοσηλευτικών ιδρυμάτων. Σε περίπτωση άμεσης επαφής με αίμα ή άλλες σωματικές εκκρίσεις το άτομο πρέπει να θερμομετρείται για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών μετά την έκθεση. Παράλληλα, μπορεί να εξεταστεί η πιθανότητα προφυλακτικής χορήγησης ριμπαβιρίνης από του στόματος (121).

Προφυλάξεις έκθεσης στα πλαίσια πιθανών κρουσμάτων CCHF έχουν εκδοθεί από το ΚΕΕΛΠΝΟ και έχουν διανεμηθεί σε όλες τις υγειονομικές μονάδες ανά την περιφέρεια.

4.1.7. Εμβόλια για νοσήματα μεταδιδόμενα μέσω κροτώνων

4.1.7.1. Εμβόλια για τη νόσο Lyme

Δύο ανασυνδυασμένα μονοδύναμα εμβόλια αναπτύχθηκαν ταυτόχρονα από τις εταιρίες SmithKline Beecham (LYMErix) και Pasteur Merieux Connaught (ImmuLyme) κατά τη δεκαετία του 1990. Τα εμβόλια περιείχαν την λιποπρωτεΐνη επιφανείας A (OspA) της *B. burgdorferi* ως ανοσογόνο εκφρασμένη σε *E. coli* και υδροξείδιο του αργιλίου ως ανοσοενισχυτικό. Και τα δύο εμβόλια δοκιμάστηκαν σε μεγάλες κλινικές μελέτες φάσης III με υποσχόμενα αποτελέσματα. Κατά τον πρώτο χρόνο εφαρμογής τα εμβόλια παρουσίασαν μέτρια αποτελεσματικότητα (19%-68%) με το ποσοστό να αυξάνεται σημαντικά μετά από τη χορήγηση αναμνηστικής δόσης (83%-92%). Η προστασία στο εμβολιασμένο άτομο σχετιζόταν άμεσα με τον τίτλο των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι της OspA καθώς απαιτούνταν υψηλός τίτλος αντισωμάτων στο αίμα ώστε να εξουδετερωθούν τα βακτήρια εντός του προσκολλημένου κρότωνα πριν συμβεί η μετάδοση. Η προστασία έφθινε ραγδαία μετά από χρονικό διάστημα 1-2 ετών. Ωστόσο, μόνο το εμβόλιο LYMErix έλαβε τελικά έγκριση από τον FDA κατά το 1998. Μετά την εισαγωγή του LYMErix υπήρξε η υπόνοια ότι ο μοριακός μιμητισμός μεταξύ μορίων προσκόλλησης στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα (human lymphocyte function associated antigen-1, hLFA-1) και της λιποπρωτεΐνης OspA της *B. burgdorferi* συνεισέφερε στην ανάπτυξη αντισωματικά-διαμεσολαβούμενης αρθριτογένεσης ειδικά σε ασθενείς φέροντες το αλληλίο HLA-DR4. Το γεγονός αυτό έθεσε υπό αμφισβήτηση την ασφάλεια του LYMErix σε

ασθενείς με το συγκεκριμένο αλλήλιο. Περισσότερη έρευνα οδήγησε στην διατύπωση αναφορών για ανάπτυξη χρόνιας αρθρίτιδας μετά από εμβολιασμό σε ένα μοντέλο hamster και σε τουλάχιστον 4 περιπτώσεις ανθρώπων. Οι αμφισβητήσεις σχετικά με το προφίλ ασφαλείας του εμβολίου σε συνδυασμό με τη μειωμένη ζήτησή του οδήγησαν στην οριστική απόσυρση από την εταιρεία κατά το 2002. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο για την πρόληψη της μετάδοσης της *B. burgdorferi* από τους κρότωνες στον άνθρωπο (126). Η επιδημιολογία της νόσου στην Ελλάδα επί του παρόντος δεν επιβάλλει την έγκριση και διάθεση ενός τέτοιου εμβολίου για την Ελλάδα.

4.1.7.2. Εμβόλια έναντι του CCHF

Το πρώτο και μοναδικό εμβόλιο έναντι του CCHF αναπτύχθηκε στη Σοβιετική Ένωση κατά την περίοδο του 1970 και βασιζόταν σε καλλιέργεια του ιού σε εγκέφαλο θηλαζόντων ποντικών και αδρανοποίησή του με τη χρήση χλωροφορμίου και θέρμανσης στους 58 °C . Είχε λάβει έγκριση κυκλοφορίας στην Βουλγαρία και χρησιμοποιήθηκε σε ενδημικές περιοχές για τον εμβολιασμό στρατιωτικού προσωπικού, ιατρών και αγροτοκτηνοτροφών μέχρι το 1974. Το εμβόλιο που χρησιμοποιείται επί του παρόντος στη Βουλγαρία (που είναι η μόνη χώρα που διαθέτει σε κυκλοφορία εμβόλιο έναντι του CCHFV) χρησιμοποιεί το στέλεχος V42/81 που απομονώθηκε από ασθενή κατά το 1981. Δεδομένα από το Υπουργείο Υγείας της Βουλγαρίας δείχνουν μείωση στον αριθμό των περιπτώσεων νόσου σε μια περίοδο 22 ετών, αν και η μείωση των περιπτώσεων στην περιοχή πιθανά να οφείλεται και σε άλλους παράγοντες. Κατά το 2012 διεξήχθη μια μελέτη ανοσολογικής απάντησης σε επίπεδο κυτταρικής και χυμικής ανοσίας σε υγιείς εθελοντές που είχαν εμβολιαστεί με το Βουλγαρικό εμβόλιο. Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η ανοσολογική απάντηση στο εμβόλιο ήταν πτωχή και απαιτούνταν τουλάχιστον 3 αναμνηστικές δόσεις εμβολίου για τη διατήρηση κάποιου βαθμού ανοσίας. Ακόμα, η χρήση εμβολίων που έχουν παραχθεί σε εγκέφαλο ποντικών πάντα έγειραν ερωτήματα γύρω από την πιθανή πρόκληση αλλεργικών αντιδράσεων και φαινομένων αυτοανοσίας. Όλα αυτά τα δεδομένα συνηγορούν στο γεγονός ότι το παρόν εμβόλιο για τον CCHF δεν αναμένεται να γίνει αποδεκτό από τη διεθνή κοινότητα (και από την Ελλάδα), επομένως είναι ανάγκη σχεδιασμού νέων, ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων εμβολίων για την πρόληψη του CCHF (127).

4.1.7.3. Εμβόλια έναντι της κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας

Επί του παρόντος κυκλοφορούν σε παγκόσμια κλίμακα τέσσερα εμβόλια για την πρόληψη της TBE. Το εμβόλιο FSME-Immun® (Baxter, Austria), που βασίζεται στο στέλεχος Neudoerfl, έχει λάβει έγκριση για εμβολιασμό ομάδων υψηλού κινδύνου ήδη από το 1976. Το συμβατικό πρόγραμμα για τον αρχικό εμβολιασμό αποτελείται από 3 δόσεις που χορηγούνται ενδομυκικά (0.5mL στους ενήλικες και 0.25mL σε παιδιά ηλικίας 1-15 ετών). Το προτεινόμενο διάστημα μεταξύ της πρώτης και δεύτερης δόσης είναι 1-3 μήνες, ενώ μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης είναι 5-12 μήνες. Επιταχυμένα προγράμματα μπορούν να εφαρμοστούν σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης (εμβολιασμός τις ημέρες 0 και 14 και χορήγηση της τρίτης δόσης 5-12 μήνες μετά τη δεύτερη δόση). Το αρχικό πρόγραμμα εμβολιασμού πρέπει κατά κανόνα να ακολουθείται από αναμνηστικές δόσεις 3-5 έτη μετά. Μελέτες έχουν δείξει ποσοστά ορομετατροπής που φθάνουν το 100% σε ενήλικες και παιδιά με την ολοκλήρωση του αρχικού προγράμματος 3 δόσεων με διατήρηση υψηλού τίτλου αντισωμάτων 3 χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό. Το εμβόλιο Encerpur® (Novartis Vaccines, Germany) παράγεται από το στέλεχος K23, που ανήκει στο σύμπλεγμα TBE-Eu. Το εμβόλιο για ενήλικες έλαβε έγκριση στη Γερμανία κατά το 1991 (Encerpur® Adults για άτομα > 12 ετών), ενώ ακολούθησε η έγκριση του παιδιατρικού εμβολίου κατά το 1994 (Encerpur® Children για παιδιά ηλικίας 1-11 ετών). Δεν υπάρχουν διαφορές ως προς το σχήμα χορήγησης (συμβατικό και επιταχυμένο), τα δεδομένα ανοσογονικότητας και ασφαλείας ανάμεσα στα δύο εμβόλια. Τα εμβόλια EnceVir® και TBE Vaccine Moscow® χρησιμοποιούνται μόνο στη Ρωσία και σε κάποιες μετα-σοβιετικές Δημοκρατίες. Και τα δύο εμβόλια βασίζονται σε στελέχη TBE-Fe (TBE-Fe strain 205 και στέλεχος Sofjin, αντίστοιχα). Παιδιατρικό σκεύασμα κυκλοφορεί μόνο για το εμβόλιο TBE Vaccine Moscow® (128). Το εμβόλιο της κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας δεν χορηγείται στον ελληνικό πληθυσμό ως εμβόλιο ρουτίνας. Ωστόσο, συστήνεται η χορήγησή του σε Έλληνες ταξιδιώτες που πρόκειται να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές κατά την περίοδο της άνοιξης-καλοκαιριού και να ασχοληθούν για αρκετό χρονικό διάστημα με δραστηριότητες στο ύπαιθρο.

4.2. Μέτρα πρόληψης μετάδοσης κροτωνογενών νοσημάτων σε επίπεδο περιβάλλοντος και ξενιστών-υποδόχων στον Ελλαδικό χώρο

Η διαχείριση τοπίου, η εφαρμογή περιβαλλοντικών ψεκασμών έναντι των κροτώνων και ο αποκλεισμός/μείωση του αριθμού των ξενιστών που φέρουν κρότωνες δεν έχουν

τύχει μεγάλης αποδοχής στην Ελλάδα καθώς είναι οικονομικά απρόσιτες και κύριο στόχο έχουν την πρόληψη της νόσου Lyme, μιας νόσου που δεν υφίσταται επί του παρόντος στην Ελλάδα. Ωστόσο, υφίσταται ευρεία εφαρμογή ακαρεοκτόνων (συστηματικών και τοπικών) σε διάφορα είδη ζώων (οικόσιτων ζώων και ζώων κτηνοτροφικής σημασίας) για την καταπολέμηση του αποικισμού από κρότωνες, κυρίως με σκοπό την αποτροπή νόσου στα ζώα αλλά, εμμέσως, και για την προστασία του ανθρώπου.

4.2.1. Διαχείριση τοπίου

Η ύπαρξη κροτώνων σχετίζεται άμεσα με τα ειδικά χαρακτηριστικά του τοπίου που εξασφαλίζουν το κατάλληλο περιβάλλον για τους κρότωνες και τα ζώα ξενιστές τους. Η χαμηλή βλάστηση μπορεί να φιλοξενεί κρότωνες. Ακόμα, τα μονοπάτια ανάμεσα σε δέντρα μπορούν να φιλοξενούν μεγάλο αριθμό κροτώνων, ειδικά σε σημεία κοντά στο παρακείμενο γρασίδι και τους θάμνους. Η ιδέα γύρω από τη διαχείριση τοπίου είναι η δημιουργία ενός ελεγχόμενου πεδίου με μειωμένο αριθμό κροτώνων γύρω από τις περιοχές που δραστηριοποιείται ο άνθρωπος (οικία, κήποι, περιοχές που χρησιμοποιούνται για διασκέδαση και παιχνίδι κ.ά.) (129).

Η τροποποίηση του περιβάλλοντος χώρου με στόχο την αύξηση του ηλιακού φωτός και τη μείωση της υγρασίας δημιουργεί ένα πιο αφιλόξενο περιβάλλον για τους κρότωνες. Για να μειωθεί ο πληθυσμός των κροτώνων γύρω από τις επιθυμητές περιοχές απαιτείται προσεκτικός καθαρισμός και εξωραϊσμός του περιβάλλοντος (κούρεμα γρασιδιού και θάμνων, κλάδεμα δέντρων, απομάκρυνση φύλλων, αποφυγή ύπαρξης φυτών που δημιουργούν πυκνή βλάστηση) (Εικόνα 7). Παράλληλα, αρχιτεκτονικές παρεμβάσεις που επιδιώκουν την οριοθέτηση περιοχών (130) και την αύξηση των τεχνητών στοιχείων στο περιβάλλον (πέτρινοι τοίχοι, μονοπάτια με χαλίκι ή τσιμέντο κ.ά.) οδηγούν στην απομόνωση των περιοχών που κινούνται άνθρωποι από hot-spot περιοχές κροτώνων (Εικόνα 8).

4.2.2. Περιβαλλοντικοί ψεκασμοί για την καταπολέμηση των κροτώνων

Τα ακαρεοκτόνα αποτελούν τον πιο αποτελεσματικό τρόπο μείωσης των κροτώνων, ειδικά όταν συνδυάζονται με στρατηγικές διαχείρισης του τοπίου. Τα μέτρα αυτά παρέχουν σταθερό έλεγχο, ενώ αποτελούν εύκολη στην εφαρμογή αλλά και οικονομική λύση. Η στοχευμένη εφαρμογή περιμετρικά γύρω από περιοχές “hot-spot” κροτώνων ή κατά μήκος ζωνών κροτώνων μειώνουν την υπερβολική χρήση ακαρεοκτόνων.

Συχνά χρησιμοποιούμενα ακαρεοκτόνα σε περιβαλλοντικούς ψεκασμούς για την καταπολέμηση των κροτώνων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Ωστόσο, η ανάπτυξη ανθεκτικών κροτώνων στα ακαρεοκτόνα αποτελεί σε παγκόσμιο επίπεδο σοβαρό εμπόδιο για τον επιτυχή έλεγχό τους. Η αλόγιστη χρήση ακαρεοκτόνων στο παρελθόν οδήγησε στην επιλογή και εξέλιξη κροτώνων με πολλαπλές αντοχές σε διαφορετικές τάξεις ακαρεοκτόνων σε αρκετές περιοχές του κόσμου (131).

4.2.3. Εφαρμογές ακαρεοκτόνων σε ξενιστές – υπόδοχα

Έχουν αναπτυχθεί και αξιολογηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο μέθοδοι παθητικής διανομής ακαρεοκτόνων είτε συστηματικά (π.χ. καλαμπόκι με ιβερμεκτίνη) είτε τοπικά. Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει εισαγάγει πολλές καινοτόμες τεχνικές για τον έλεγχο των κροτώνων κατά την τελευταία 15ετία. Οι πιο δημοφιλείς από αυτές στοχεύουν τον ξενιστή όπου μικρές ποσότητες ακαρεοκτόνων διανέμονται σε συγκεκριμένα άγρια ζώα – ξενιστές όπως, για παράδειγμα, στα ελάφια με τη λευκή ουρά που αποτελούν κυρίαρχους ξενιστές για κρότωνα του είδους *Amblyomma americanum* και *Ixodes scapularis*. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ο δολωματικός σταθμός “4-poster deer treatment bait station” που χρησιμοποιεί δολώματα (maize corn) για να προσελκύσει και να διανείμει στα ζώα την κατάλληλη ποσότητα τοπικού ακαρεοκτόνου ώστε να θανατωθούν οι προσκολλημένοι σε αυτά κρότωνα (Εικόνα 9) (135). Στην Ελλάδα, χρησιμοποιείται ευρέως η παθητική εφαρμογή ακαρεοκτόνων σε κατοικίδια ζώα (σκύλοι) και σε οικόσιτα ζώα αγροτοκτηνοτροφικής σημασίας (πρόβατα, αίγες, βοοειδή).

4.3. Μελλοντικές κατευθύνσεις - βιολογικός έλεγχος κροτώνων

Οι κρότωνα έχουν σχετικά μικρό αριθμό φυσικών εχθρών, αλλά η χρήση κυνηγών, παρασίτων και παθογόνων έχει εξετασθεί για τον έλεγχο των κροτώνων. Οι περισσότεροι κυνηγοί αρthropόδων είναι μη ειδικοί, ευκαιριακοί και πιθανά έχουν μικρή επίδραση στον έλεγχο των κροτώνων. Ο βιολογικός έλεγχος των κροτώνων με τη χρήση παρασιτοειδών έχει διερευνηθεί ως εναλλακτική μέθοδος έναντι της χρήσης χημικών ακαρεοκτόνων (Εικόνα 10). Η ύπαρξη παρασιτοειδών του γένους *Ixodiphagus* (Hymenoptera: Encyrtidae) έχει τεκμηριωθεί σε διαφορετικά είδη κροτώνων, όπως *Amblyomma* spp., *Ixodes* spp. και *Rh. sanguineus sensu lato*. Η πιο σημαντική μελέτη που έχει διεξαχθεί μέχρι στιγμής κατέδειξε την ικανότητα παρασιτοειδών του γένους *Ixodiphagus* να μειώσουν τον αριθμό κροτώνων του είδους *Amblyomma variegatum* σε

ένα πληθυσμό βοοειδών στην Κένυα (132). Η χρήση παθογόνων μυκήτων αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο βιολογικού ελέγχου των κροτώνων. Πολλοί μύκητες, όπως οι *Beauveria bassiana* και *Metarhizium anisopliae* έχουν αναδειχθεί ως παθογόνοι για κρότωνες του είδους *Ixodes scapularis* (Εικόνα 11) σε διαφορετικές εργαστηριακές μελέτες αλλά και σε μελέτες πεδίου (129). Σκευάσματα εντομοπαθογόνων μυκήτων βρίσκονται διαθέσιμα σε κάποιες χώρες για το βιολογικό έλεγχο εντόμων. Ακόμα, στελέχη εντομοπαθογόνων νηματωδών σκωλήκων των οικογενειών *Heterorhabditidae* και *Steinernematidae* είναι γνωστά ως υποχρεωτικά παράσιτα διαφορετικών ειδών εντόμων (Εικόνα 12). Οι νηματώδεις σκώληκες εισέρχονται στο σώμα των κροτώνων μέσω φυσικών ανοιγμάτων (ορθό, εξαρτήματα στόματος) και απελευθερώνουν συμβιωτικά βακτήρια που πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και θανατώνουν τους κρότωνες εντός 48-72 ωρών (136). Όσον αφορά τον βιολογικό έλεγχο των κροτώνων, δεν κυκλοφορούν ευρέως σκευάσματα στην Ελλάδα πλην σκευασμάτων μυκήτων *M. anisopliae* για την καταπολέμηση του παρασιτικού ακαριού *Varroa destructor* της μέλισσας.

4.4. Μελλοντικές κατευθύνσεις - Έλεγχος κροτώνων μέσω αντι-κροτωνικών εμβολίων

Ο εμβολιασμός αποτελεί μια οικολογική προσέγγιση για τον έλεγχο των κροτώνων που στοχεύει στην ταυτόχρονη πρόληψη διαφορετικών νοσημάτων που μεταδίδονται μέσω ενός κοινού διαβιβαστή. Η ανάπτυξη αντι-κροτωνικών εμβολίων στηρίζεται στην επιλογή κατάλληλων υποψήφιων προστατευτικών αντιγόνων με σημαντική φυσιολογική λειτουργία που μοιράζονται κοινές δομικές αλληλουχίες για τον ταυτόχρονο έλεγχο διαφορετικών ειδών κροτώνων (125). Ωστόσο, ο σχεδιασμός των αντι-κροτωνικών εμβολίων δεν βασίζεται στην πρόληψη του παρασιτισμού από κρότωνες αλλά στη μείωση του πληθυσμού των κροτώνων στοχεύοντας την θρέψη, αναπαραγωγή και εξέλιξη των κροτώνων που παρασιτούν σε εμβολιασμένα ζώα και προσλαμβάνουν, μέσω της αιμομύζησης, αντιγονο-ειδικά αντισώματα που αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες-κλειδιά (125). Οι πρώτες προσπάθειες χρήσης εμβολίων για τον έλεγχο των κροτώνων βασίστηκαν στη χρήση της γλυκοπρωτεΐνης Bm86 του είδους *R. microplus* ως ανοσογόνου. Κατά τα μέσα της δεκαετίας του 1990 αναπτύχθηκαν και κυκλοφόρησαν δύο εμβόλια (TickGARD και GAVAC©) που χρησιμοποιήθηκαν με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σε ολοκληρωμένα προγράμματα ελέγχου κροτώνων σε βοοειδή σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Αν και το εμβόλιο

TickGARD δεν είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμο, το εμβόλιο GAVAC© συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε διάφορες περιοχές της Βόρειας και Νοτίου Αμερικής έχοντας μειώσει σημαντικά τη χρήση ακαρεοκτόνων για τον έλεγχο των κροτώνων στα βοοειδή. Στη βιβλιογραφία, υπάρχει σημαντικός αριθμός ερευνών που αναγνωρίζουν ολοένα και περισσότερα υποψήφια προστατευτικά αντιγόνα. Η εξελίξεις στον τομέα της ανοσογενετικής με την εισαγωγή νέων τεχνολογιών αναμένεται να ανοίξει τον δρόμο για τη δημιουργία νέων, πιο αποτελεσματικών εμβολίων έναντι διαφορετικών ειδών κροτώνων (137).

4.5. Σύστημα ολοκληρωμένης διαχείρισης κροτώνων

Το Σύστημα Ολοκληρωμένης Διαχείρισης Κροτώνων (Integrated Tick Management) περιλαμβάνει την επιλογή και χρήση διάφορων μεθόδων για να μειώσει παρά να εξαλείψει ένα πληθυσμό κροτώνων με οικολογικές, οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες, θετικές ή αρνητικές. Αυτή η ολοκληρωμένη στρατηγική περιλαμβάνει τη χρήση πρακτικών σε επίπεδο περιβάλλοντος για τη μείωση των κροτώνων και των ζώων-ξενιστών πέριξ κατοικημένων περιοχών, τη διαχείριση-θεραπεία των ζώων ξενιστών και στοχευμένες εφαρμογές ελάχιστα τοξικών ακαρεοκτόνων σε ενδιαιτήματα με υψηλό αριθμό κροτώνων. Όλες αυτές οι μέθοδοι εφαρμόζονται σε συνδυασμό με ατομικά μέτρα προφύλαξης ώστε να μειωθεί ο αριθμός των κροτώνων και των νυγμών. Ο απόλυτος στόχος αδιαμφισβήτητα είναι η μείωση των περιστατικών νόσου στον άνθρωπο, κατά το μέτρο του δυνατού με τις πηγές που είναι διαθέσιμες (Πίνακας 7) (129). Σε γενικές γραμμές, η εφαρμογή μεμονωμένων μεθόδων φαίνεται να έχουν μικρό αποτέλεσμα στον έλεγχο των κροτώνων. Η χρήση διαφορετικών παρεμβάσεων έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική στη μείωση των κροτώνων και η χρήση διαφορετικών μεθόδων σε διαφορετικές περιστάσεις στα πλαίσια μιας λογικής ολοκληρωμένης διαχείρισης για τους κροτώνες αποτελεί πιθανά τον παράγοντα-κλειδί για τον έλεγχο των κροτώνων στο μέλλον.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό (α) να αναδείξει μέσα από ένα συλλογικό πρίσμα την επιδημιολογία των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στον ελλαδικό χώρο όπως καταγράφεται εν έτει 2017 και (β) να παρουσιάσει επιγραμματικά τις κύριες μεθόδους πρόληψης της εμφάνισης των νοσημάτων αυτών μέσω της διαχείρισης σε επίπεδο ατόμου, σε επίπεδο περιβάλλοντος, σε επίπεδο υποδόχων - ξενιστών και σε επίπεδο κροτώνων. Η επιδημιολογία των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα εν πολλοίς δεν είναι γνωστή. Αυτό συμβαίνει κυρίως διότι δεν υφίσταται εθνικό σύστημα καταγραφής των νοσημάτων αυτών (πλην του CCHF) σε κεντρικό επίπεδο (π.χ. από το ΚΕΕΛΠΝΟ) με αποτέλεσμα τα δεδομένα που υπάρχουν αυτή τη στιγμή να συλλέγονται μόνο από την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Υποθέσεις γύρω από την πραγματική εξάπλωση του κάθε κροτωνομεταδιδόμενου παθογόνου μπορούν να διατυπωθούν μόνο βάσει των γνώσεων των ειδικών σε θέματα ζωνοόσων που ασχολούνται συστηματικά με τις ζωνοόσους. Η γνώση γύρω από την πραγματική επιδημιολογία των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων σε μια συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την ανάγκη λήψης μέτρων πρόληψης και την ανάγκη επέκταση-εντατικοποίησης των μέτρων αυτών σε διαφορετικά επίπεδα ώστε να περιοριστεί, στο μέτρο του εφικτού, η επίπτωση των νοσημάτων αυτών.

Όσον αφορά τις ρικετσιώσεις, είναι σαφές μέσω της παρούσας βιβλιογραφίας ότι κρούσματα μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού καταγράφονται αρκετά συχνά σε διαφορετικές περιοχές της χώρας. Οι ρικετσιώσεις συχνά διαδράμουν ασυμπτωματικά ή/και υποκλινικά με ήπια, συχνά αυτοπεριοριζόμενη, πορεία. Η μη ειδική εικόνα των νοσημάτων αυτών σε συνδυασμό με την έλλειψη υψηλού βαθμού υποψίας από στις επαγγελματίες υγείας συμβάλλουν στη σημαντική υποδιάγνωση. Οι αυξητικές τάσεις των κρουσμάτων που καταγράφονται στη βιβλιογραφία καθώς και η «ανάδυση» νέων ρικετσιώσεων στον ελλαδικό χώρο αντανακλούν τη βελτίωση των μεθόδων ορολογικής-μοριακής ανίχνευσης των παθογόνων αυτών και όχι πραγματική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των νοσημάτων αυτών. Εν μέρει το ίδιο ισχύει και στο πεδίο των αναπλασμάσεων όπου η υποδιάγνωση φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική. Αυτό το συμπέρασμα εξάγεται λογικά από το γεγονός ότι υψηλός ορο-επιπολασμός καταγράφεται σε διαφορετικές περιοχές της χώρας, ενώ τα καταγεγραμμένα κρούσματα είναι ελάχιστα. Ακόμα, όλα τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η νόσος Lyme δεν αποτελεί πρόβλημα για τον ελλαδικό χώρο καθώς το βακτήριο δεν έχει εντοπιστεί

σε κρότωνες και κρούσματα σπάνια καταγράφονται. Περιστατικά ανθρώπινης μπαμπεσίωσης δεν έχουν καταγραφεί επί του παρόντος στην βιβλιογραφία αν και πιροπλάσματα κτηνιατρικού ενδιαφέροντος ευθύνονται συχνά για πρόκληση νόσου στην περιοχή της Ελλάδας.

Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η μελέτη της επιδημιολογίας των κροτωνομεταδιδόμενων ιογενών νοσημάτων στον Ελλαδικό χώρο. Λόγω της υψηλής μεταδοτικότητας του CCHFV με την πιθανότητα μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο αλλά και της πιθανότητας χρήσης του ως παράγοντα βιοτρομοκρατίας, περιπτώσεις CCHF δηλώνονται άμεσα στις αρχές δημόσιας υγείας σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο. Ο CCHF αποτελεί νόσημα άμεσης και υποχρεωτικής δήλωσης στο ΚΕΕΛΠΝΟ. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν εξαιρετικά περιορισμένη κυκλοφορία του CCHF στην Ελλάδα. Ωστόσο, ιδιαίτερη επαγρύπνηση απαιτείται για την πιθανή εισαγωγή του ιού από ενδημικές περιοχές μέσω του εμπορίου ζώων ή των μεταναστευτικών πουλιών. Επιπλέον, τα δύο περιστατικά TBE στον Ελλαδικό χώρο, σημαίνει ότι ο TBEV κυκλοφορεί στη χώρα, μάλλον σε μικρό βαθμό, ωστόσο απαιτείται επαγρύπνηση για εργαστηριακή διάγνωση περιστατικών με ιογενή εγκεφαλίτιδα.

Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η ικανότητα των λοιμωδών παραγόντων να ξεπερνούν το φράγμα μεταξύ των ειδών εξηγεί γιατί πολυάριθμα νοσήματα που μεταδίδονται μέσω διαβιβαστών προσβάλλουν τον άνθρωπο. Καθώς η ανάδυση ενός λοιμώδους νοσήματος φαίνεται να είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας σύνθετης, πολυπαραγοντικής διαδικασίας, είναι αναμενόμενο ότι είναι εξαιρετικά δύσκολο να προβλεφθεί ώστε να υπάρξει η αντίστοιχη απόκριση από πλευράς δημόσιας υγείας. Ένας μεγάλος αριθμός βακτηριακών, ιικών και παρασιτικών ζωνοόσων έχουν αναδυθεί στην Ευρώπη κατά την τελευταία 30ετία δημιουργώντας νέες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία (32). Μεγάλο μέρος από την αύξηση στην επίπτωση των νοσημάτων αυτών είναι ουσιαστικά πλασματική καθώς η αυξημένη ευαισθητοποίηση και η βελτίωση των τεχνικών διάγνωσης με την εισαγωγή μοριακών μεθόδων ανίχνευσης των παθογόνων έχουν συμβάλλει δραματικά στην αναγνώριση περισσότερων περιπτώσεων και την ανάδειξη νέων κροτωνο-μεταδιδόμενων παθογόνων στον άνθρωπο. Κάποιες περιπτώσεις αφορούν παθογόνα που έχουν εισαχθεί σε νέες περιοχές και άλλες σε ήδη υπάρχοντα είδη ενδημικών παθογόνων των οποίων η επίπτωση έχει αυξηθεί ή έχουν αρχίσει να μολύνουν τοπικούς πληθυσμούς για πρώτη φορά. Η ανάδυση παθογόνων σε νέες περιοχές υποκινείται κυρίως από τη μετακίνηση παθογόνων λόγω του εμπορίου και

των ταξιδιών. Η αύξηση των αεροπορικών μεταφορών που επιτρέπουν την μετακίνηση σε οποιοδήποτε μέρος του κόσμου σε μια μόνο μέρα έχει επιτρέψει σε πολλά παθογόνα να φτάσουν σε άλλες ηπείρους μέσα στο χρονικό διάστημα που οι ξενιστές είναι μεταδοτικοί ή ακόμα και κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου κάποιων νοσημάτων. Αν και οι κρότωνες δεν ταξιδεύουν σε μακρινές αποστάσεις, η διεθνής μετακίνηση οικοσπιτων-κατοικίδιων και αναπαραγωγικών ζώων (νόμιμη ή παράνομη) δύναται να μεταφέρει μολυσμένους κρότωνες σε εξαιρετικά μεγάλες αποστάσεις. Παθογόνα που εισάγονται σε νέες περιοχές συχνά προκαλούν εκρηκτικές επιδημίες που ακολουθούνται από σταδιακή μείωση της επίπτωσης. Η ανάδυση ενδημικών νοσημάτων που μεταδίδονται μέσω διαβιβαστών σχετίζεται συχνά με αλλαγές στη χρήση γης ή κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες. Αυτές οι μεταβολές ελέγχουν, εν πολλοίς, τη δυναμική της ανάδυσης των νοσημάτων αυτών (138).

Οι αλλαγές στη χρήση της γης επηρεάζουν την επίπτωση των κροτωνο-μεταδιδόμενων νοσημάτων μεταβάλλοντας τις αλληλεπιδράσεις και την παρουσία άγριων και οικοσπιτων ξενιστών, διαβιβαστών και ανθρώπων. Στις βορειοανατολικές περιοχές της Βόρειας Αμερικής η εκτεταμένη αναδάσωση που διεξήχθη κατά τον 20^ο αιώνα φαίνεται ότι επέτρεψε την επανεμφάνιση πληθυσμών ελαφιών και την επακόλουθη αύξηση του αριθμού των κροτώνων, υποστηρίζοντας την αύξηση της νόσου Lyme κατά τα μέσα του 20^{ου} αιώνα στην περιοχή (139). Παράλληλα, κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών, η κατάτμηση των δασών στις ανατολικές περιοχές του Καναδά και των ΗΠΑ και αλλαγές στην βιοποικιλότητα των κυνηγών έχουν αλλάξει το εύρος των ξενιστών για τους κρότωνες, αυξάνοντας σχετικά την παρουσία μικρών θηλαστικών που αποτελούν τους κύριους ξενιστές για τη μετάδοση της *B. burgdorferi*. Αυτές οι αλλαγές στην κοινότητα των ξενιστών ενδέχεται να ευθύνονται για αυξημένη επίπτωση της *B. burgdorferi* σε κρότωνες στο στάδιο της νύμφης (140). Αλλαγές στη χρήση γης ενδεχόμενα ευθύνονται και για τις πρόσφατες εστίες ανάδυσης του αιμορραγικού πυρετού Κριμαίας – Κονγκό. Εν αντιθέσει με τις τυπικές σποραδικές εξάρσεις κρουσμάτων που καταγράφονται, μια σημαντική επιδημία καταγράφηκε στην Τουρκία, αρχίζοντας περίπου με 20 περιπτώσεις κατά το 2002 με δραματική αύξηση των περιπτώσεων (1400 νέες περιπτώσεις) έως το 2008. Οι περισσότερες περιπτώσεις καταγράφηκαν σε αγρότες και κτηνοτρόφους μέσω νυγμών κροτώνων και απευθείας επαφής με μολυσμένα ζώα. Αλλαγές στην εδαφοκάλυψη λόγω πολιτικών αναταραχών και μειωμένων αγροτικών δραστηριοτήτων πιθανά επέτρεψαν την εγκατάσταση άγριων ειδών εντός κατοικημένων περιοχών με επικείμενη επέκταση του πληθυσμού

των κροτώνων (141). Αυξήσεις στην επίπτωση των κροτωνο-μεταδιδόμενων νοσημάτων πιθανά οφείλονται σε αλλαγές σε κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ανθρώπινη δραστηριότητα, όπως επέκταση σε νέα επικίνδυνα ενδιαιτήματα για εκμετάλλευση ή κατοικία. Η έκθεση σε κρότωνες, παραδόξως, πιθανά είναι υψηλότερη σε άτομα υψηλού και χαμηλού παρά σε άτομα ενδιάμεσου εισοδήματος. Η επίπτωση της νόσου Lyme σε κάποιες περιοχές της Ευρώπης έχει δείχθει ότι είναι υψηλότερη σε ανθρώπους με υψηλό εισόδημα που ζουν σε καινούργια σπίτια κοντά σε δασικές περιοχές όπου συνυπάρχει άγρια ζωή, συμπεριλαμβανομένων τρωκτικών και πουλιών που δρουν ως υπόδοχα για τη *B. burgdorferi* αλλά και για κρότωνες (142). Σε γενικές γραμμές, οι εξωτερικές δραστηριότητες που σχετίζονται με τον πλούτο δύνανται να αυξήσουν τον κίνδυνο έκθεσης σε διαβιβαστές. Στο άλλο άκρο, οι δύσκολες συνθήκες διαβίωσης που προκαλούνται στα πλαίσια μετακινήσεως πληθυσμού λόγω συνθηκών πολιτικής διαμάχης, η απώλεια του προστατευτικού οικιακού περιβάλλοντος λόγω φυσικών καταστροφών και η χρήση εναλλακτικών φυσικών πόρων λόγω οικονομικών δυσχερειών ενδεχόμενα οδηγούν σε αύξηση της επαφής των ανθρώπων με τους διαβιβαστές (139). Ένα σαφές παράδειγμα αποτελεί η αύξηση των περιπτώσεων κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας κατά το 2009, αμέσως μετά την οικονομική κατάρρευση τριών χωρών της Ανατολικής Ευρώπης που ήδη μαστίζονταν από τη φτώχεια (143). Τελικά, όμως, η φτώχεια και ο πλούτος επηρεάζουν την τελική επίπτωση με τρόπο μη συγκρίσιμο, καθώς η ένδεια περιορίζει εξαιρετικά τη δυνατότητα βελτιωτικών παρεμβάσεων (π.χ. πρόληψη νυγμών κροτώνων, αποφυγή δραστηριοτήτων στο ύπαιθρο, εμβολιασμός για την κροτωνογενή εγκεφαλίτιδα κ.ά.). Αυτή η υπόθεση θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει τη διαφορά μεταξύ της μεγάλης αύξησης στις περιπτώσεις κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας κατά τις αρχές του 1990 στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη μετά την κατάρρευση της Σοβιετικής Ένωσης και τη σταδιακή αλλά σταθερή αύξηση των περιπτώσεων στη Δυτική Ευρώπη (138).

Η επίδραση της κλιματικής αλλαγής στην ανάδυση νοσημάτων που μεταδίδονται μέσω διαβιβαστών φαίνεται ότι παίζει ένα μικτό και πιθανά μικρότερο ρόλο από αυτόν που μέχρι πρόσφατα θεωρούσε η επιστημονική κοινότητα. Παρ' όλ' αυτά έναν μεγάλο αριθμός δημοσιεύσεων υποστηρίζουν ότι η κλιματική αλλαγή αποτελεί κινητήριο δύναμη που καθορίζει τη δυναμική των νοσημάτων αυτών. Μακροχρόνιες αναλύσεις διακύμανσης των κλιματικών αλλαγών στο χώρο και το χρόνο δεν έχουν καταφέρει να εξηγήσουν την επιδημιολογία των αναδυόμενων νοσημάτων (π.χ. αύξηση των

κρουσμάτων κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας στις χώρες της Βαλτικής) (144). Πλέον επικρατεί η άποψη ότι οι επιδράσεις του κλίματος στη μετάδοση είναι πολλαπλές και συχνά δρουν προς διαφορετικές κατευθύνσεις. Οι υψηλότερες θερμοκρασίες αυξάνουν παραμέτρους που ευθύνονται για την μετάδοση των νοσημάτων μέσω διαβιβαστών (ρυθμός νυγμών διαβιβαστών, ρυθμός ανάπτυξης διαβιβαστών και ρυθμός πολλαπλασιασμού παθογόνων). Ωστόσο, οι υψηλότερες θερμοκρασίες συχνά οδηγούν στη μείωση ενός τέταρτου σημαντικού παράγοντα, την επιβίωση του διαβιβαστή, ειδικά όταν συνδυάζονται με υψηλά ποσοστά υγρασίας. Οπότε, η αύξηση της θερμοκρασίας δύναται να οδηγήσει σε αύξηση ή μείωση της μετάδοσης βάσει των σχετικών επιδράσεων αυτών των παραγόντων. Είναι σαφές, λοιπόν, ότι αν και η αυξανόμενη κλιματική αλλαγή μπορεί να αυξήσει την μετάδοση και κατανομή κάποιων νοσημάτων μέσω διαβιβαστών στο μέλλον, άλλοι παράγοντες αναμένεται να είναι πιο καθοριστικοί και διαχειρίσιμοι μέσω παρεμβάσεων δημόσιας υγείας (περιβαλλοντικές αλλαγές, ανάπτυξη φαρμάκων και εμβολίων, νέες μέθοδοι προστασίας από διαβιβαστές, πολιτικοί και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανθρώπινη έκθεση και την ευπάθεια σε λοιμώξεις) (138).

5.1. Περιορισμοί μελέτης

Όπως έχει διατυπωθεί και παραπάνω, εθνικό σύστημα καταγραφής των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα επί του παρόντος δεν υφίσταται (πλην του CCHF). Δεδομένα από το ΚΕΕΛΠΝΟ και την Ελληνική Στατιστική Αρχή δεν είναι αξιοποιήσιμα. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την Ελληνική Στατιστική Αρχή αφορούσαν τη χρονική περίοδο 1996-2012 και αναφέρονταν στον αριθμό των ατόμων που έλαβαν εξιτήριο από ιδιωτικά και δημόσια θεραπευτήρια της χώρας ανάλογα με τη νόσο. Τα δεδομένα αυτά, κατά την αρχική επεξεργασία, αποφασίστηκε να μην αξιοποιηθούν. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούσαν το ICD-10 του κάθε εξιτηρίου και δεν αναφέρονταν σε περαιτέρω δεδομένα για τη νόσο. Όσον αφορά τις ρικετσιώσεις, δεν γινόταν σαφής διάκριση μέσω των δεδομένων για τις ρικετσιώσεις που μεταδίδονται μέσω κροτώνων και των ρικετσιώσεων που μεταδίδονται από άλλα αρθρόποδα. Η διάκριση αυτή δεν κατέστη δυνατό να πραγματοποιηθεί, οπότε τα δεδομένα δεν ήταν αξιόπιστο να χρησιμοποιηθούν. Παράλληλα, ανιχνεύθηκαν νοσήματα στα παρεχόμενα δεδομένα η συχνότητα των οποίων δεν συνάδει με τα στοιχεία που παρέχονται από τα κέντρα αναφοράς και σίγουρα αποτελούν λανθασμένες καταχωρήσεις από τους επαγγελματίες υγείας κατά τη διαδικασία καταχώρησης ICD-

10 (για παράδειγμα, αναφέρεται υψηλός ετήσιος αριθμός περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας από αρθρόποδα, φιλαριάσεων και επιλοκών από πολιομυελίτιδα, νοσημάτων που είναι ευρέως γνωστό ότι δεν συναντώνται στον Ελλαδικό χώρο). Παρά την αναζήτηση δεδομένων από το ΚΕΕΛΠΟ για την περίοδο μετά το 2015, δεδομένα δεν αντλήθηκαν καθώς, με εξαίρεση τον CCHFV, τα υπόλοιπα κροτωνο-μεταδιδόμενα νοσήματα υπό μελέτη δεν βρίσκονται επί του παρόντος στον κατάλογο των υποχρεωτικών δηλούμενων νοσημάτων στις αρχές δημόσιας υγείας.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην μπορεί να καθοριστεί επακριβώς η συχνότητα εμφάνισης των νοσημάτων αυτών σε ανθρώπους στον Ελλαδικό χώρο λόγω της έλλειψης συστηματικής καταγραφής δεδομένων. Δεδομένα γύρω από την επιδημιολογία των νοσημάτων αυτών αντλούνται επί του παρόντος αδρώς μόνο μέσω των δημοσιεύσεων στη διεθνή βιβλιογραφία. Είναι γεγονός ότι περιστασιακά μόνο δημοσιεύονται περιπτώσεις κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στη διεθνή βιβλιογραφία που αφορούν την Ελλάδα. Οι δημοσιεύσεις αυτές αντανακλούν ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (case reports) και όχι την πραγματική εικόνα του εύρους των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα. Ευτυχώς, εξειδικευμένες εξετάσεις για τη διάγνωση τέτοιων νοσημάτων στον ελλαδικό χώρο πραγματοποιούνται μόνο από ολιγάριθμα κέντρα αναφοράς, γεγονός που επιτρέπει εν μέρει την παρακολούθηση της επιδημιολογίας των κροτωνογενών νοσημάτων από τους ερευνητές των κέντρων αυτών. Με τη διάθεση πιο εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων από ιδιωτικά κέντρα αναμένεται να πέσει ένα ακόμα πιο αδιαφανές πέπλο γύρω από την πραγματική επιδημιολογία των νοσημάτων αυτών.

Παράλληλα, αν και οι μελέτες γύρω από την επιδημιολογία των νοσημάτων σε επίπεδο κροτώνων χρησιμοποιούν αξιόπιστες μοριακές μεθόδους αναζήτησης των παθογόνων και μεθόδους μοριακής ταυτοποίησης των αλληλουχιών με την μέθοδο του sequencing, μελέτες γύρω από τον επιπολασμό των νοσημάτων σε ανθρώπους χρησιμοποιούν αποκλειστικά ορολογικές μεθόδους ανίχνευσης αντισωμάτων. Η χρήση ορολογικών μεθόδων που στηρίζονται στην ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της *Rickettsia* με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού στερούνται ειδικότητας έναντι του είδους *Rickettsia* που έχει προκαλέσει την παραγωγή των ανιχνευόμενων αντισωμάτων και, παράλληλα, εμφανίζει πολλαπλές διασταυρούμενες αντιδράσεις σε άτομα που πάσχουν από άλλα λοιμώδη και μη λοιμώδη (συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, κακοήθειες) νοσήματα. Το ίδιο ισχύει και για τις ορολογικές μεθόδους που αξιοποιούν τις τεχνικές ELISA (Lyme, TBE και CCHF) καθώς δύνανται να παρέχουν διασταυρούμενες

αντιδράσεις με αντισώματα έναντι μη ειδικών αντιγόνων καθώς και να ανιχνεύσουν αντισώματα έναντι συγγενών, μη παθογόνων στελεχών στα οποία έχουν εκτεθεί τα άτομα. Ο τετραπλασιασμός του τίτλου των ανιχνευόμενων αντισωμάτων αποτελεί μια αξιόπιστη ένδειξη νόσου και χρησιμοποιείται από μελέτες περιστατικών για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Ωστόσο, χρυσό κανόνα και αδιαμφισβήτητη σφραγίδα της διάγνωσης θέτει μόνο η μοριακή ανίχνευση ή/και απομόνωση του παθογόνου.

Όσον αφορά το σκέλος της πρόληψης, αν και η παγκόσμια βιβλιογραφία βρίθει αναφορών γύρω από τις διαφορετικές μεθόδους πρόληψης, το ίδιο δεν συμβαίνει στην Ελλάδα.

5.2. Μελλοντικοί ορίζοντες

Η αναγνώριση νέων κροτωνογενών νοσημάτων και η ανάδυση ή επανανάδυση παλαιότερων νοσημάτων υποδεικνύουν τον άξονα στον οποίο πρέπει να κινηθεί η κοινότητα στο μέλλον. Η δημιουργία ενός εθνικού συστήματος καταγραφής κρίνεται απαραίτητο και καθοριστικό βήμα για το μέλλον της μελέτης των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων στον Ελλαδικό χώρο. Μέσω της δημιουργίας του συστήματος εθνικής καταγραφής θα μπορέσει να καθορισθεί σε μεγάλο βαθμό η ακριβής επιδημιολογία των νοσημάτων στον ελλαδικό χώρο και να ανιχνευθούν περιοχές υψηλής επίπτωσης (hot-spots) ανά την επικράτεια. Η αναγνώριση αυτή έχει ως στόχο την εφαρμογή παρεμβάσεων σε τοπικό επίπεδο με σκοπό τη χαρτογράφηση του προβλήματος σε τοπικό επίπεδο και την έγκαιρη λήψη μέτρων πρόληψης προς περιορισμό περαιτέρω κρουσμάτων. Ωστόσο, απαιτείται εγρήγορση από τους επαγγελματίες υγείας στην έγκαιρη ανίχνευση των επιδημιολογικών, κλινικών και εργαστηριακών στοιχείων που υποδεικνύουν την ύπαρξη συγκεκριμένων κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων. Σε παγκόσμια κλίμακα καταγράφεται ανεπαρκής εξοικείωση με τα κροτωνομεταδιδόμενα νοσήματα από αρκετούς επαγγελματίες υγείας, γεγονός που οδηγεί στην καθυστέρηση της διάγνωσης και έναρξης θεραπευτικής αγωγής (όπου αυτή υφίσταται). Ακόμα και όταν αναγνωρίζονται, τα νοσήματα αυτά δεν δηλώνονται επαρκώς στις διευθύνσεις δημόσιας υγείας.

Η μελέτη των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων προϋποθέτει την ύπαρξη εξειδικευμένων κέντρων αναφοράς με έμπειρο προσωπικό και συνθήκες ύψιστης βιοασφάλειας (π.χ. ρικετσιώσεις, ιογενείς αιμορραγικοί πυρετοί). Η περαιτέρω υποστήριξη και επέκταση μέσω χρηματοδότησης των ήδη υπαρχόντων κέντρων αναφοράς θα ενισχύσει την έρευνα γύρω από τα κροτωνομεταδιδόμενα νοσήματα στον

ελλαδικό χώρο (δημιουργία μοντέλων προσομοίωσης-εξάπλωσης) και θα δώσει ώθηση στην έγκαιρη διάγνωση των νοσημάτων αυτών από το δημόσιο σύστημα υγείας με τη χρήση σύγχρονων μεθόδων χωρίς οικονομικούς περιορισμούς.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ-ΚΛΕΙΔΙΑ

Προσωπική γνώμη του γράφοντος είναι ότι η επιδημιολογία των κροτωνογενών νοσημάτων στην Ελλάδα εν πολλοίς δεν είναι γνωστή. Αυτό συμβαίνει διότι δεν υφίσταται εθνικό σύστημα συστηματικής καταγραφής των νοσημάτων αυτών μέσω των αρχών δημόσιας υγείας, με εξαίρεση τον CCHF. Πληροφορίες γύρω από την εξάπλωση των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων παρέχονται μόνο μέσω των Κέντρων Αναφορών που ασχολούνται με τη μελέτη και διάγνωση στον Ελλαδικό χώρο. Ο Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός αποτελεί το κροτωνο-μεταδιδόμενο νόσημα με τη μεγαλύτερη επίπτωση στον ελλαδικό χώρο, εμφανίζοντας σημαντική γεωγραφική διασπορά. Ωστόσο, η ακριβής επίπτωσή του δεν είναι γνωστή καθώς τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία περιορίζονται στην καταγραφή των περιπτώσεων με υψηλότερο κλινικό ενδιαφέρον. Η παρουσία παθογόνων στελεχών ρικετσιών έχει τεκμηριωθεί σε ανθρώπους, κρότωνα και ζώα στις περισσότερες περιοχές της Βορείου Ελλάδας, σε περιοχές της Κεντρικής Ελλάδας (ιδιαίτερα στο νομό Φωκίδας) και σε περιοχές των Ιονίων Νήσων (Κεφαλλονία) και της Κρήτης (περιοχές Ηρακλείου και Λασιθίου). Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία καταγράφονται και περιπτώσεις άλλων κροτωνο-μεταδιδόμενων ρικετσιώσεων στον ελλαδικό χώρο, γεγονός που αντανακλά, κατά τη γνώμη του γράφοντος, την εξέλιξη στις μεθόδους μοριακής διάγνωσης και όχι πραγματική αύξηση στην επίπτωση των νοσημάτων αυτών. Η προσωπική επαφή του γράφοντος με επαγγελματίες υγείας από αρκετές περιοχές της Ελλάδας στα πλαίσια διερεύνησης περιπτώσεων ρικετσιώσεων οδηγεί στην παρατήρηση ότι υφίσταται μη εξοικείωση των επαγγελματιών υγείας με τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των νοσημάτων αυτών, γεγονός που οδηγεί συχνά στη μη αναγνώριση ή σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση. Η καθυστέρηση στη διάγνωση οδηγεί σε καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας εκλογής με δοξυκυκλίνη. Όσον αφορά τις αναπλαστώσεις, σημαντική υποδιάγνωση φαίνεται να συμβαίνει στον ελλαδικό χώρο με ελάχιστες περιπτώσεις επί του παρόντος να έχουν αναφερθεί κυρίως από την περιοχή της Κρήτης (Χανιά). Οροεπιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν την έκθεση του γενικού πληθυσμού στο βακτήριο σε περιοχές της Βορείου Ελλάδας και της Κρήτης. Το βακτήριο επίσης ανιχνεύεται σε μελέτες κροτώνων από τις περιοχές αυτές. Στην Ελλάδα, παρά το γεγονός ότι η παρουσία του *Ixodes ricinus* είναι τεκμηριωμένη σε περιοχές της Μακεδονίας και Θράκης, η νόσος Lyme φαίνεται να εμφανίζεται εξαιρετικά σπάνια. Προσωπική άποψη του γράφοντος που αντλείται μέσα από την πρόσφατη βιβλιογραφία είναι ότι το βακτήριο δεν ανιχνεύεται σε κρότωνα στις

περιοχές αυτές πιθανά ως αποτέλεσμα των κλιματικών συνθηκών που δεν επιτρέπουν την ταυτόχρονη αιμομόζηση προνυμφών και νυμφών κροτώνων πάνω στο ίδιο ζώο κατά την ίδια χρονική στιγμή (φαινόμενο co-feeding). Αν και ο ρόλος του co-feeding στον κύκλο ζωής της *Borrelia* ήταν αμφιλεγόμενος κατά την τελευταία δεκαετία, ωστόσο πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν τον ρόλο του στη φυσική επιλογή παθογόνων στελεχών *Borrelia* σε περιπτώσεις όπου οι κρότωνες εμφανίζουν μεικτές μολύνσεις από διαφορετικά κροτωνο-μεταδιδόμενα παθογόνα. Όσον αφορά τον CCHFV, η καταγραφή της πρώτης κλινικής περίπτωσης CCHF κατά τον Ιούνιο του 2008 στην περιοχή της Ροδόπης θέτει σε εγρήγορση τις αρχές δημόσιας υγείας για την αναγκαιότητα έγκαιρης διάγνωσης των περιπτώσεων CCHF και λήψης των απαραίτητων μέτρων πρόληψης της περαιτέρω εξάπλωσης σε υγιή άτομα. Ο CCHF αποτελεί ένα εξαιρετικά μεταδοτικό και συχνά θανατηφόρο παθογόνο με υψηλή δυναμική πρόκλησης επιδημιών. Μετάδοση συμβαίνει εύκολα από άτομο σε άτομο και μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στην κοινότητα όσο και σε νοσοκομειακό περιβάλλον (μετάδοση από νοσούντες σε άλλους ασθενείς και σε ιατρικό-νοσηλευτικό προσωπικό). Η έγκαιρη διάγνωση των κρουσμάτων CCHF αποτελεί καθοριστικό βήμα για την λήψη μέτρων περιορισμού των ασθενών προς περαιτέρω εξάπλωση του ιού. Τέλος, όσον αφορά τον TBE, αν και ο ιός δεν θεωρείται επί του παρόντος ενδημικός στην Ελλάδα, ωστόσο δύο κρούσματα έχουν διαγνωσθεί εργαστηριακά κατά την τελευταία 4ετία στον Ελλαδικό χώρο. Αυτό σημαίνει ότι οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν να είναι ενημερωμένοι για τη νόσο ώστε να μπορούν αναγνωρίσουν και να τεκμηριώσουν έγκαιρα τη διάγνωση μέσω του Κέντρου Αναφοράς Αρμποϊών και Αιμορραγικών Πυρετών.

Σημαντικό πυλώνα της δημόσιας υγείας αποτελεί η πρόληψη των νοσημάτων. Αυτό συμβαίνει και με τα κροτωνο-μεταδιδόμενα νοσήματα όπου η λήψη ατομικών μέτρων προφύλαξης και η εφαρμογή ακαρεοκτόνων σε κατοικίδια ζώα και ζώα αγροτοκτηνοτροφικής σημασίας αποτελούν τον πιο αποτελεσματικό τρόπο μείωσης της εμφάνισης κρουσμάτων σε ανθρώπους. Συγκεκριμένες κατηγορίες επαγγελματιών (αγρότες, κτηνοτρόφοι) και ανθρώπων που ασχολούνται με υπαίθριες δραστηριότητες βρίσκονται σε διαρκή κίνδυνο έκθεσης κατά την περίοδο δραστηριοποίησης των κροτώνων και στον Ελλαδικό χώρο. Αυτή η άποψη υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι οι περισσότεροι άνθρωποι που μολύνονται από κροτωνογενή νοσήματα στον ελλαδικό χώρο ασχολούνται επαγγελματικά ή ερασιτεχνικά με αγροτικές και κτηνοτροφικές δραστηριότητες. Προσωπική γνώμη το γράφοντος είναι ότι απαιτείται

στοχευμένη ενημέρωση μέσω εκστρατειών από τις αρχές δημόσιας υγείας προς τους επαγγελματίες αγρότες και κτηνοτρόφους ώστε να λαμβάνουν τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξης σε ατομικό επίπεδο αλλά και να φροντίζουν για την υγεία των ζώων τους με την τακτική και σωστή εφαρμογή ακαρεοκτόνων, σε συνεργασία με τις κτηνιατρικές αρχές.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peñalver E, Arillo A, Delclòs X, Peris D, Grimaldi DA, Anderson SR, et al. Parasitised feathered dinosaurs as revealed by Cretaceous amber assemblages. *Nature communications*. 2017;8(1):1924.
2. Poinar Jr G. Spirochete-like cells in a Dominican amber *Amblyomma* tick (Arachnida: Ixodidae). *Historical Biology*. 2015;27(5):565-70.
3. Arthur DR. Ticks in Egypt in 1500 BC? *Nature*. 1965;206(4988):1060-1.
4. Assadian O, Stanek G. Theobald Smith-the discoverer of ticks as vectors of disease. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2002;114(13/14):479-81.
5. de la Fuente J, Estrada-Pena A, Venzal JM, Kocan KM, Sonenshine DE. Overview: Ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. *Front Biosci*. 2008 May 01;13:6938-46.
6. Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *The Lancet infectious diseases*. 2003;3(8):489-500.
7. Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, Van Der Giessen J, Sprong H, Porter SR, et al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. Expert review of anti-infective therapy. 2010;8(1):33-50.
8. Sprong H, Trentelman J, Seemann I, Grubhoffer L, Rego RO, Hajdušek O, et al. ANTIDotE: anti-tick vaccines to prevent tick-borne diseases in Europe. *Parasites & vectors*. 2014;7(1):77.
9. Burgdorfer W, Brinton LP. Mechanisms of transovarial infection of spotted fever rickettsiae in ticks. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1975;266(1):61-72.
10. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Oct;18(4):719-56.
11. Salman MD. Ticks and tick-borne diseases: geographical distribution and control strategies in the Euro-Asia region: CABI; 2012.
12. Yu X, Jin Y, Fan M, Xu G, Liu Q, Raoult D. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *Journal of clinical microbiology*. 1993;31(1):83-8.
13. Raoult D, Brouqui P, Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis. *The Lancet*. 1996;348(9024):412.
14. Fournier P-E, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(10):1435-44.
15. Rehacek J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology Review. *Prirodovedne prace ustavu Ceskoslovenske akademie ved v Brne Nova series*. 1984.

16. Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *The Lancet*. 1997;350(9071):112-3.
17. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy—a new rickettsial disease? *The Lancet*. 1997;350(9083):1006.
18. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997;10(4):694-719.
19. Beati L, Raoult D. *Rickettsia massiliae* sp. nov., a new spotted fever group *Rickettsia*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1993;43(4):839-40.
20. Vitale G, Mansueto S, Rolain J-M, Raoult D. *Rickettsia massiliae* human isolation. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(1):174.
21. Beati L, Meskini M, Thiers B, Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1997;47(2):548-54.
22. Pretorius A-M, Birtles RJ. *Rickettsia aeschlimannii*: a new pathogenic spotted fever group rickettsia, South Africa. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(8):874.
23. Petrovec M, Furlan SL, Zupanc TA, Strle F, Brouqui P, Roux V, et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic *Ehrlichia* species. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35(6):1556-9.
24. Alberti A, Addis MF, Sparagano O, Zobba R, Chessa B, Cubeddu T, et al. *Anaplasma phagocytophilum*, Sardinia, Italy. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(8):1322.
25. Richter D, Schlee DB, Allgöwer R, Matuschka F-R. Relationships of a novel Lyme disease spirochete, *Borrelia spielmani* sp. nov., with its hosts in Central Europe. *Applied and environmental microbiology*. 2004;70(11):6414-9.
26. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks and tick-borne diseases*. 2011;2(3):123-8.
27. Piesman J, Gern L. Lyme borreliosis in Europe and North America. *Parasitology*. 2004;129(S1):S191-S220.
28. Hubálek Z, Halouzka J. Prevalence rates of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in host-seeking *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasitology research*. 1998;84(3):167-72.
29. BIA. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. *Journal of Infection*. 2011;62(5):329-38.
30. Maltezou HC, Papa A. Crimean–Congo hemorrhagic fever: Risk for emergence of new endemic foci in Europe? *Travel medicine and infectious disease*. 2010;8(3):139-43.
31. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(8):1379.

32. Vorou R, Pierrotsakos IN, Maltezu HC. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Current opinion in infectious diseases. 2007;20(5):495-500.
33. Naderi H, Sarvghad M, Bojdy A, Hadizadeh M, Sadeghi R, Sheybani F. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever. Epidemiology & Infection. 2011;139(6):862-6.
34. Mantke OD, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. 2008.
35. Gritsun T, Lashkevich V, Gould E. Tick-borne encephalitis. Antiviral research. 2003;57(1):129-46.
36. Labuda M, Nuttall P. Viruses transmitted by ticks. 2008.
37. Estrada-Peña A, Farkas R, Jaenson TG, Madder M, Pascucci I, Salman M, et al. Scientific opinion on geographic distribution of tick-borne infections and their vectors in Europe and the other regions of the Mediterranean Basin: EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). EFSA Journal. 2010.
38. Papadopoulos B, Morel PC, Aeschlimann A. Ticks of domestic animals in the Macedonia region of Greece. Veterinary parasitology. 1996;63(1):25-40.
39. Pavlidou V, Gerou S, Kahrimanidou M, Papa A. Ticks infesting domestic animals in northern Greece. Exp Appl Acarol. 2008 Aug;45(3-4):195-8.
40. Papa A, Chaligiannis I, Xanthopoulou K, Papaioakim M, Papanastasiou S, Sotiraki S. Ticks parasitizing humans in Greece. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2011;11(5):539-42.
41. Chaligiannis I, Musella V, Rinaldi L, Cringoli G, de la Fuente J, Papa A, et al. Species diversity and spatial distribution of ixodid ticks on small ruminants in Greece. Parasitology Research. 2016 2016/12/01;115(12):4673-80.
42. Babalis T, Tselentis Y, Roux V, Psaroulaki A, Raoult D. Isolation and identification of a rickettsial strain related to Rickettsia massiliae in Greek ticks. Am J Trop Med Hyg. 1994 Mar;50(3):365-72.
43. Psaroulaki A, Ragiadakou D, Kouris G, Papadopoulos B, Chaniotis B, Tselentis Y. Ticks, tick-borne Rickettsiae, and Coxiella burnetii in the Greek island of Cephalonia. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1078(1):389-99.
44. Psaroulaki A, Spyridaki I, Ioannidis A, Babalis T, Gikas A, Tselentis Y. First isolation and identification of Rickettsia conorii from ticks collected in the region of Fokida in Central Greece. Journal of clinical microbiology. 2003;41(7):3317-9.
45. Kachrimanidou M, Souliou E, Pavlidou V, Antoniadis A, Papa A. First detection of Rickettsia slovaca in Greece. Experimental and Applied Acarology. 2010;50(1):93-6.
46. Latrofa MS, Angelou A, Giannelli A, Annoscia G, Ravagnan S, Dantas-Torres F, et al. Ticks and associated pathogens in dogs from Greece. Parasites & Vectors. 2017 2017/06/23;10(1):301.

47. Papa A, Xanthopoulou K, Kotriotsiou T, Papaioakim M, Sotiraki S, Chaligiannis I, et al. Rickettsia species in human-parasitizing ticks in Greece. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;110(5):299-304.
48. Papa A, Tsioka K, Kontana A, Papadopoulos C, Giadinis N. Bacterial pathogens and endosymbionts in ticks. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2017 2017/01/01;8(1):31-5.
49. Wallménius K, Barboutis C, Fransson T, Jaenson TG, Lindgren P-E, Nyström F, et al. Spotted fever Rickettsia species in Hyalomma and Ixodes ticks infesting migratory birds in the European Mediterranean area. *Parasites & vectors*. 2014;7(1):318.
50. Diakou A, Norte AC, de Carvalho IL, Núncio S, Nováková M, Kautman M, et al. Ticks and tick-borne pathogens in wild birds in Greece. *Parasitology research*. 2016;115(5):2011-6.
51. Caminopetros J. La reaction scrotale du cobaye provoquee par inoculation des tiques (*R. sanguineus*) infectees avec le virus de la fièvre boutonneuse. *Ext CR Soc Biol*. 1932;110:344.
52. Pateraki E, Tselentis J, Papakyriakou H, Bruneau J. Rickettsiosis in Greece. [*Rickettsiosis in Greece*]. 1970;16:23-9.
53. Psitakis M, Vitale G, Tringali G, Robberto D, Pintagro C, Mansueto S. Ricerca di anticorpi anti *R. conorii* in sieri umani e canini di Canea (Isola di Creta). *Acta Medit Patol Inf Trip*. 1983;2:135-8.
54. Τσελέντης Ι. Επιδημιολογική, ανοσιολογική και κλινική έρευνα ρικετσιώσεων και νεο-ρικετσιώσεων εν Ελλάδι. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής; 1970.
55. Antoniou M, Tselentis Y, Babalis T, Gikas A, Stratigakis N, Vlachonikolis I, et al. The seroprevalence of ten zoonoses in two villages of Crete, Greece. *European journal of epidemiology*. 1995;11(4):415-23.
56. Antoniou M, Economou I, Wang X, Psaroulaki A, Spyridaki I, Papadopoulos B, et al. Fourteen-year seroepidemiological study of zoonoses in a Greek village. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;66(1):80-5.
57. Γερμανάκης Α. Οικογεωγραφική μελέτη των ρικετσιών στην περιοχή της Σητείας. Πανεπιστήμιο Κρήτης. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Εργαστηριακής Ιατρικής. Εργαστήριο Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων Τροπικής και Γεωγραφικής Ιατρικής; 2011.
58. Germanakis A, Psaroulaki A, Gikas A, Tselentis Y. Mediterranean Spotted Fever in Crete, Greece. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1078(1):263-9.
59. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. First isolation and genotypic identification of *Rickettsia conorii* Malish 7 from a patient in Greece. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2005;24(4):297-8.
60. Bitsori M, Galanakis E, Papadakis C, Sbyrakis S. Facial nerve palsy associated with *Rickettsia conorii* infection. *Archives of disease in childhood*. 2001;85(1):54-5.

61. Spengos K, Stouraitis G, Voumvourakis K, Zambelis T, Karandreas N. Motor and sensory polyneuritis with distal conduction failure as uncommon complication of an acute *Rickettsia conorii* infection. *Journal of the neurological sciences*. 2005;234(1):113-6.
62. Γιαλλούρος Π. Επιδημιολογική Μελέτη του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού σε ελληνικό παιδικό πληθυσμό. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής; 1993.
63. Babalis T, Dupont HT, Tselentis Y, Chatzichristodoulou C, Raoult D. *Rickettsia conorii* in Greece: comparison of a microimmunofluorescence assay and western blotting for seroepidemiology. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1993;48(6):784-92.
64. Tsiachris D, Deutsch M, Vassilopoulos D, Zafiroπούλου R, Archimandritis AJ. Sensorineural hearing loss complicating severe rickettsial diseases: report of two cases. *Journal of Infection*. 2008;56(1):74-6.
65. Daniel SA, Manika K, Arvanmdou M, Antoniadis A. Prevalence of *Rickettsia conorii* and *Rickettsia typhi* infections in the population of northern Greece. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;66(1):76-9.
66. Alexiou-Daniel S, Tea A, Ilonidis G, Antoniadis A. A case of pleurisy associated with antibodies to *Rickettsia conorii*. *Clinical microbiology and infection*. 2003;9(5):437-40.
67. Tzavella K, Hatzizisis IS, Kosmidou M, Mandraveli K, Vakali A, Alevizos M. Severe case of Mediterranean spotted fever in Greece with predominantly neurological features. *European Journal of Clinical Investigation, Supplement*. 2005;35:27.
68. Papa A, Dalla V, Petala A, Maltezou H, Maltezos E. Fatal Mediterranean spotted fever in Greece. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(6):589-92.
69. Χαλιώτης Γ. Κλινική μελέτη και μοριακή επιδημιολογία των ρικετσιώσεων στην περιοχή της Χαλκίδας: Πανεπιστήμιο Κρήτης. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής; 2013.
70. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. Simultaneous detection of "*Rickettsia mongolotimonae*" in a patient and in a tick in Greece. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(7):3558-9.
71. Chochlakis D, Mantadakis E, Thomaidis S, Tselenti Y, Chatzimichael A, Psaroulaki A. First Human Case of *Rickettsia sibirica mongolotimonae* Infection in Northern Greece. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2016;18(9):544.
72. Germanakis A, Chochlakis D, Angelakis E, Tselentis Y, Psaroulaki A. *Rickettsia aeschlimannii* infection in a man, Greece. *Emerging infectious diseases*. 2013;19(7):1176.
73. Kostopoulou V, Chochlakis D, Kanta C, Katsanou A, Rossiou K, Rammos A, et al. A case of human infection by *Rickettsia slovaca* in Greece. *Japanese journal of infectious diseases*. 2016;69(4):335-7.
74. Chochlakis D, Bongiorno C, Partalis N, Tselentis Y, Psaroulaki A. Possible *Rickettsia massiliae* Infection in Greece: an Imported Case. *Jpn J Infect Dis*. 2016 Jul 22;69(4):328-30.

75. Daniel SA, Manika K, Arvanitidou M, Diza E, Symeonidis N, Antoniadis A. Serologic evidence of human granulocytic ehrlichiosis, Greece. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(6):643.
76. Chochlakis D, Papaeustathiou A, Minadakis G, Psaroulaki A, Tselentis Y. A serosurvey of *Anaplasma phagocytophilum* in blood donors in Crete, Greece. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2008;27(6):473-5.
77. Kachrimanidou M, Papa A, Chochlakis D, Pavlidou V, Psaroulaki A. Molecular evidence for *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes ricinus* ticks from Greece. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2011;11(10):1391-3.
78. Χοχλάκης Δ. Μελέτη της επιδημιολογίας και της οικολογίας των Αναπλασμάτων (πρώην Ερλίχιες): προσδιορισμός των φυσικών ξενιστών, ανίχνευση και χαρακτηρισμός των παθογόνων σε υπόδοχα, μεταβιβαστές και στον άνθρωπο στην Ελλάδα και την Κύπρο. Πανεπιστήμιο Κρήτης. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής; 2009.
79. Chochlakis D, Psaroulaki A, Kokkini S, Kostanatis S, Arkalati E, Karagrannaki E, et al. First evidence of *Anaplasma* infection in Crete, Greece. Report of six human cases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009 2009/12/01;15(Supplement 2):8-9.
80. Tsiodras S, Spanakis N, Spanakos G, Pervanidou D, Georgakopoulou T, Campos E, et al. Fatal human anaplasmosis associated with macrophage activation syndrome in Greece and the Public Health response. *Journal of Infection and Public Health*. 2017 2017/11/01;10(6):819-23.
81. Sticht-Groh V, Chatzipanagiotou S, Raptou V. Antibody determinations against the causative agent of Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*) in randomly collected sera in Athens, Greece. *Acta Microbiol Hellenica*. 1987;32:234-46.
82. Chatzipanagiotou S, Papandreou-Rakitzis P, Malamou-Ladas H, Antoniou P. Determination of antibody titres for *Borrelia burgdorferi* in the serum of gypsies living in Attika, Greece. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1992;11(5):477-8.
83. Settas L, Diza E, Kyriazopoulou V, Dimitriadis G, Souliou E, Sfetsios T. Detection of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with arthritis from Northern Greece (Macedonia and Thrace). *Helliniki Rheumatologia*. 1996;7:11-20.
84. Stamouli M, Totos G, Braun HB, Michel G, Gizaris V. Very low seroprevalence of Lyme borreliosis in young Greek males. *European Journal of Epidemiology*. 2000 2000/05/01;16(5):495-6.
85. Γέρου Σ. Μοριακή και ορολογική μελέτη της διασποράς της *borrelia burgdorferi* στη Μακεδονία και Θράκη. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Βιολογικών Επιστημών και Προληπτικής Ιατρικής. Εργαστήριο Β' Μικροβιολογίας; 2009.
86. Palimeris G, Marcomichelakis N, Konstantinidou V, Trakanari AN. Intermediate uveitis: what is the natural course of the disease and its relationship with other systemic diseases? *European journal of ophthalmology*. 1994 1994 Oct-Dec;4(4):223-7.

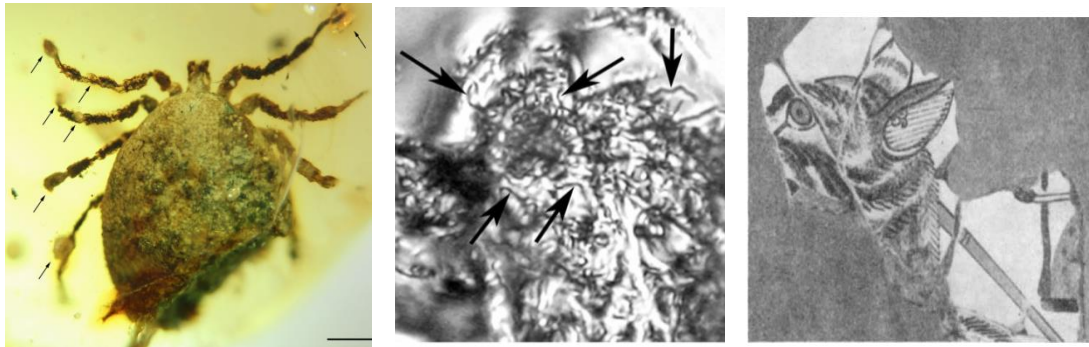
87. Kirmizis D, Efstratiadis G, Economidou D, Diza-Mataftsi E, Leontsini M, Memmos D. MPGN secondary to Lyme disease. *American journal of kidney diseases*. 2004;43(3):544-51.
88. Xanthos T, Lelovas P, Kantsos H, Dontas I, Perrea D, Kouskouni E, et al. Lyme carditis: complete atrioventricular dissociation with need for temporary pacing. *Hellenic J cardiol*. 2006;47(5):313-6.
89. Diza E, Papa A, Vezyri E, Tsounis S, Milonas I, Antoniadis A. *Borrelia valaisiana* in Cerebrospinal Fluid. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(9):1692-3.
90. Papadopoulos Ot, Koptopoulos G. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Greece: isolation of the virus from *Rhipicephalus bursa* ticks and a preliminary serological survey. *Zentbl Bakteriol Hyg*. 1980;1(Suppl 9):189-93.
91. Antoniadis A, Casals J. Serological evidence of human infection with Congo-Crimean hemorrhagic fever virus in Greece. *Am J Trop Med Hyg*. 1982 Sep;31(5):1066-7.
92. Antoniadis A, Alexiou-Daniel S, Malissiovas N, Doutsos J, Polyzoni T, LeDue J, et al. Seroepidemiological survey for antibodies to arboviruses in Greece. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Tick-and Mosquito-Borne Viruses: Springer; 1990. p. 277-85.
93. Papa A, Dalla V, Papadimitriou E, Kartalis GN, Antoniadis A. Emergence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010 2010/07/01;16(7):843-7.
94. Papa A, Maltezou HC, Tsiodras S, Dalla VG, Papadimitriou T, Pierrotsakos I, et al. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, June 2008. *Euro Surveill*. 2008 Aug 14;13(33).
95. Papa A, Tzala E, Maltezou HC. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Northeastern Greece. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(1):141-3.
96. Sidira P, Maltezou H, Haidich AB, Papa A. Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, 2009-2010. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(2).
97. Sidira P, Nikza P, Danis K, Panagiotopoulos T, Samara D, Maltezou H, et al. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in Greek residents in the area where the AP92 strain was isolated. *Hippokratia*. 2013;17(4):322.
98. Sargianou M, Panos G, Tsatsaris A, Gogos C, Papa A. Crimean-Congo hemorrhagic fever: seroprevalence and risk factors among humans in Achaia, western Greece. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(12):e1160-e5.
99. Papa A, Chaligiannis I, Kontana N, Sourba T, Tsioka K, Tsatsaris A, et al. A novel AP92-like Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain, Greece. *Ticks and tick-borne diseases*. 2014;5(5):590-3.
100. Papa A, Sidira P, Kallia S, Ntouska M, Zotos N, Doumbali E, et al. Factors associated with IgG positivity to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the area with the highest seroprevalence in Greece. *Ticks and tick-borne diseases*. 2013;4(5):417-20.

101. Papa A, Sidira P, Tsatsaris A. Spatial cluster analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus seroprevalence in humans, Greece. *Parasite Epidemiology and Control*. 2016;1(3):211-8.
102. Papa A, Kontana A, Tsioka K, Chaligiannis I, Sotiraki S. Molecular detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Greece, 2012–2014. *Parasitology Research*. 2017 2017/11/01;116(11):3057-63.
103. Theiler M, Casals J, Moutousses C. Etiology of the 1927-28 epidemic of dengue in Greece. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1960;103(1):244-6.
104. Pavlatos M, Smith CG. Antibodies to arthropod-borne viruses in Greece. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1964;58(5):422-4.
105. Papadopoulos O, Paschaleri-Papadopoulou E, Deligaris N, Doukas G. Isolation of tick-borne encephalitis virus from a flock of goats with abortions and fatal disease (preliminary report). *Veterinary News Greece*. 1971;3:112-4.
106. Vesenjak-Hirjan J, Porterfield JS, Arslanagić E. Arboviruses in the Mediterranean countries: 6th FEMS symposium held under the auspices of the Yugoslav Academy of Sciences and Arts in Zagreb: Gustav Fischer on behalf of the Federation of European Microbiological Societies; 1980.
107. Pavlidou V, Gerou S, Diza E, Antoniadis A, Papa A. Genetic study of the distribution of Greek goat encephalitis virus in Greece. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008 Jun;8(3):351-4.
108. Pavlidou V, Geroy S, Diza E, Antoniadis A, Papa A. Epidemiological study of tick-borne encephalitis virus in northern Greece. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2007;7(4):611-6.
109. Petridis I, Antoniadis A, Andreadis C, Samouilidis I, Alexiou S, Dimitriadis A. A case of meningoencephalitis characterized as tickborne. *Iatriki*. 1989;56:76-9.
110. Papa A, Pavlidou V, Antoniadis A. Greek Goat Encephalitis Virus Strain Isolated from *Ixodes ricinus*, Greece. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(2):330-2.
111. by Martian P. Removal of ticks: a review of the literature. *Euro Surveill*. 2006;11(8):4.
112. des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford III KC, Fish D. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(5):773-8.
113. Piesman J, Dolan MC. Protection against Lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *Journal of medical entomology*. 2002;39(3):509-12.
114. Piesman J, Eisen L. Prevention of tick-borne diseases. *Annu Rev Entomol*. 2008;53:323-43.

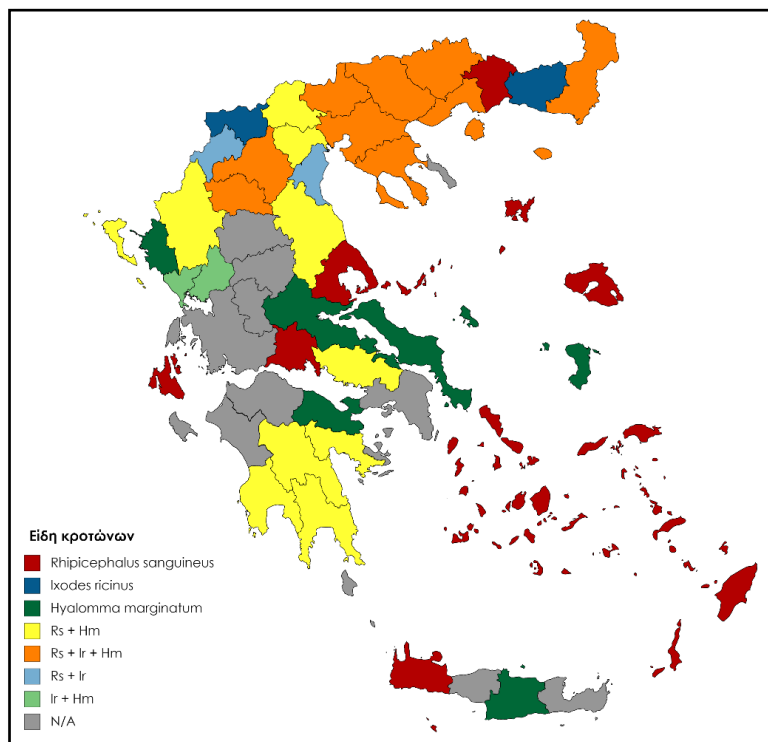
115. Due C, Fox W, Medlock JM, Pietzsch M, Logan JG. Tick bite prevention and tick removal. *BMJ*. 2013;347:f7123.
116. Cices A, Bayers S, Verzì AE, Schachner LA, West DP, Micali G. Poisoning through pediatric skin: cases from the literature. *American journal of clinical dermatology*. 2017:1-13.
117. Benelli G, Pavela R. Repellence of essential oils and selected compounds against ticks—A systematic review. *Acta tropica*. 2017.
118. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(6):1137-44.
119. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):79-84.
120. Fix AD, Strickland GT, Grant J. Tick bites and Lyme disease in an endemic setting: problematic use of serologic testing and prophylactic antibiotic therapy. *Jama*. 1998;279(3):206-10.
121. Zavitsanou A, Babatsikou F, Koutis C. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: An emerging tick-borne disease. *Health Science Journal*. 2009;3(1).
122. Richards AL. Rickettsial vaccines: the old and the new. *Expert review of vaccines*. 2004;3(5):541-55.
123. Spencer RR, Parker RR. Rocky Mountain spotted fever: vaccination of monkeys and man. *Public Health Rep*. 1925;40(41):2159-67.
124. Cox HR. Rocky Mountain Spotted Fever: Protective Value for Guinea Pigs of Vaccine Prepared from Rickettsiae Cultivated in Embryonic Chick Tissues 1939.
125. Gonder JC, Kenyon RH, Pedersen C. Evaluation of a killed Rocky Mountain spotted fever vaccine in cynomolgus monkeys. *Journal of clinical microbiology*. 1979;10(5):719-23.
126. Badawi A, Shering M, Rahman S, Lindsay LR. A systematic review and meta-analysis for the adverse effects, immunogenicity and efficacy of Lyme disease vaccines: Guiding novel vaccine development. *Canadian Journal of Public Health*. 2017;108(1).
127. Dowall SD, Carroll MW, Hewson R. Development of vaccines against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Vaccine*. 2017;35(44):6015-23.
128. Kollaritsch H, Heininger U. Tick-Borne Encephalitis Vaccines. *Pediatric Vaccines and Vaccinations: Springer*; 2017. p. 137-45.
129. Stafford III KC. Tick management handbook. An integrated guide for homeowners, pest control operators and public health officials for the prevention of tick-associated diseases New Haven, USA: The Connecticut Agricultural Experiment Station. 2004.

130. Del Fabbro S. Fencing and mowing as effective methods for reducing tick abundance on very small, infested plots. *Ticks and tick-borne diseases*. 2015;6(2):167-72.
131. Klafke G, Webster A, Dall Agnol B, Pradel E, Silva J, de La Canal LH, et al. Multiple resistance to acaricides in field populations of *Rhipicephalus microplus* from Rio Grande do Sul state, Southern Brazil. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2017;8(1):73-80.
132. Stafford III KC, Denicola AJ, Kilpatrick HJ. Reduced abundance of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) and the tick parasitoid *Ixodiphagus hookeri* (Hymenoptera: Encyrtidae) with reduction of white-tailed deer. *Journal of medical entomology*. 2003;40(5):642-52.
133. Telford III SR. Deer tick-transmitted zoonoses in the eastern United States. *Conservation medicine: ecological health in practice*. 2002:310-24.
134. Rand PW, Lubelczyk C, Holman MS, Lacombe EH, Smith Jr RP. Abundance of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme disease. *Journal of medical entomology*. 2004;41(4):779-84.
135. Eisen L, Gray JS. Lyme borreliosis prevention strategies: United States versus Europe. *Ecology and prevention of Lyme borreliosis: Wageningen Academic Publishers*; 2016. p. 958-65.
136. Samish M, Ginsberg H, Glazer I. Biological control of ticks. *Parasitology*. 2004;129(S1):S389-S403.
137. de la Fuente J, Merino O. Vaccinomics, the new road to tick vaccines. *Vaccine*. 2013;31(50):5923-9.
138. Kilpatrick AM, Randolph SE. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *The Lancet*. 2012;380(9857):1946-55.
139. Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science* 1993;260:1610-.
140. LoGiudice K, Duerr ST, Newhouse MJ, Schmidt KA, Killilea ME, Ostfeld RS. Impact of host community composition on Lyme disease risk. *Ecology*. 2008;89(10):2841-9.
141. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(4):203-14.
142. Linard C, Lamarque P, Heyman P, Ducoffre G, Luyasu V, Tersago K, et al. Determinants of the geographic distribution of Puumala virus and Lyme borreliosis infections in Belgium. *International Journal of Health Geographics*. 2007;6(1):15.
143. Godfrey ER, Randolph SE. Economic downturn results in tick-borne disease upsurge. *Parasites & vectors*. 2011;4(1):35.
144. Sumilo D, Asokliene L, Bormane A, Vasilenko V, Golovljova I, Randolph SE. Climate change cannot explain the upsurge of tick-borne encephalitis in the Baltics. *PLoS One*. 2007;2(6):e500.

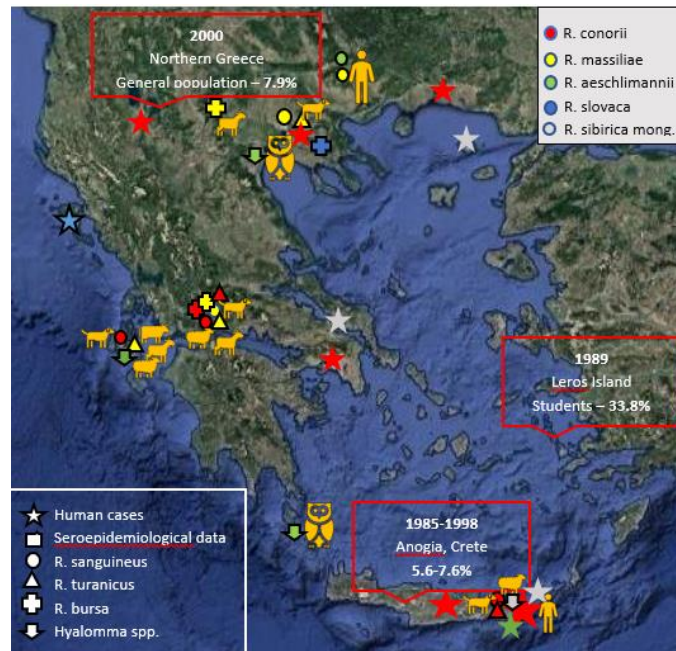
8. ΕΙΚΟΝΕΣ – ΠΙΝΑΚΕΣ



Εικόνα 1. (Αριστερά, 1α) Κρότωνας διατηρημένος σε κομμάτι κεχρμπαριού από την Κρητιδική περίοδο (1). (Κέντρο, 1β) Σπειροχαίτες *Paleoborrelia* στην περιοχή του υποστομίου προνύμφης κρότωνα *Amblyomma* (2). (Δεξιά, 1γ) Τμήμα ζωγραφικής. Τάφος νεκρόπολης Dra' Abu el-Naga'. Απεικόνιση κροτώνων στο αυτί ζώου, πιθανά ύαινας (3).



Εικόνα 2. Χάρτης γεωγραφικής κατανομής των ιατρικά σημαντικότερων ειδών κροτώνων στον Ελλαδικό χώρο βάσει στοιχείων από το δίκτυο VectorNet, διαθέσιμων μέσω της ιστοσελίδας του ECDC.



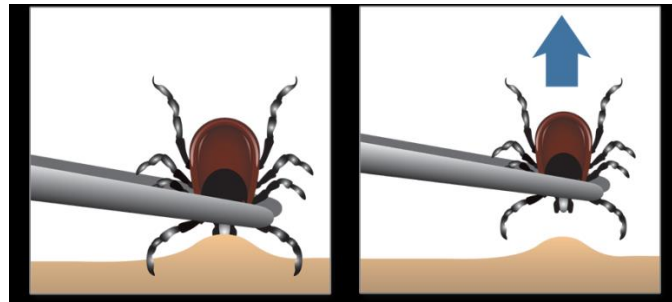
Εικόνα 3. Χάρτης εξάπλωσης των ρικετσιώσεων στον Ελλαδικό χώρο (14, 42-45, 47, 49, 55-60, 62-66, 68, 70-73).



Εικόνα 4. Χάρτης εξάπλωσης της αναπλάσμωσης στον Ελλαδικό χώρο (48, 75-77, 79, 80).



Εικόνα 5. Σωστή εφαρμογή ρουχισμού για την προστασία έναντι των κροτώνων. Οι κάλτσες πρέπει να τοποθετούνται πάνω από το παντελόνι ώστε να παρεμποδίζεται η ανέλιξη κροτώνων στο σώμα από το εσωτερικό μέρος του παντελονιού.



Εικόνα 6. Ορθή μέθοδος απομάκρυνσης κρότωνα. Ο κρότωνα συλλαμβάνεται από τα εξαρτήματα του στόματος όσο πιο κοντά στην επιφάνεια του δέρματος και μετά ασκείται σταθερή προς τα άνω έλξη ώστε να απομακρυνθεί ολόκληρος ο κρότωνα με τα εξαρτήματά του.



Εικόνα 7. Περιοχή δραστηριοποίησης ανθρώπων πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) από την εφαρμογή τεχνικών εξωραϊσμού και καθαρισμού του περιβάλλοντος χώρου (129).



Εικόνα 8. Τεχνική οριοθέτησης παιδότοπου από την πυκνή βλάστηση (περιοχή πλούσια σε κρότωνες) μέσω αρχιτεκτονικής παρέμβασης (δημιουργία μονοπατιού από χαλίκι) (129).



Εικόνα 9. Δολωματικός σταθμός “4-poster deer bait station”. Δολώματα χρησιμοποιούνται για την προσέλκυση ελαφιών. Τοπικό ακαρεοκτόνο εφαρμόζεται μέσω της τριβής των ελαφιών σε αυτοκόλλητα ρολά που περιέχουν ακαρεοκτόνο.



Εικόνα 10. (Αριστερά) Ενήλικο παρασιτοειδές *I. hookeri*. (Δεξιά) Πύλη εισόδου παρασιτοειδούς στο σώμα προσκολλημένου κρότωνα *I. scapularis* (129).



Εικόνα 11. Προσβολή από τον εντομοπαθογόνο μύκητα *M. anisopliae* σε θηλυκό κρότωνα *I. scapularis* (129).

Είδος <i>Rickettsia</i>	Νόσος	Κρότωνες
<i>R. conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	Mediterranean Spotted Fever (MSF)	<i>Rh. sanguineus</i> , <i>Rh. turanicus</i>
<i>R. conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>	Israeli Spotted Fever (ISF)	
<i>R. conorii</i> subsp. <i>Caspia</i>	Astrakhan Fever (AF)	<i>Rh. pumilio</i> , <i>Rh. sanguineus</i>
<i>R. sibirica mongolotimonae</i>	Lymphangitis-associated Rickettsiosis (LAR)	<i>Hy. anatolicum</i> , <i>Hy. excavatum</i> <i>Rh. pusillus</i>
<i>R. slovaca</i>	Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) / <i>Dermacentor</i> -borne necrosis erythema lymphadenopathy (DEBONEL)	<i>D. marginatus</i> , <i>D. reticulatus</i> <i>Ha. inermis</i> , <i>Ha. punctata</i>
<i>R. massiliae</i>		<i>Rh. sanguineus</i> , <i>Rh. turanicus</i>
<i>R. aeschlimannii</i>		<i>D. reticulatus</i> <i>Ha. inermis</i> <i>Hy. detritum</i> <i>Hy. marginatum</i> <i>Rh. bursa</i> , <i>Rh. sanguineus</i> , <i>Rh. turanicus</i>
<i>R. helvetica</i>		<i>D. reticulatus</i> <i>I. hexagonus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. ventalloi</i>
<i>R. monacensis</i>		<i>Ha. punctata</i> <i>I. ricinus</i>

Πίνακας 1. Είδη *Rickettsia* που έχουν εντοπιστεί σε κρότωνες στην Ευρώπη και ευθύνονται για την πρόκληση νόσου στον άνθρωπο. Στον πίνακα δεν καταγράφονται είδη *Rickettsia* με αβέβαιη ή άγνωστη παθογένεια (10, 11).

Publication	Study Area	Host	Tick species	Species detected	Identification method
Babalis T et al., 1994	Central Greece	Dogs	Rh. sanguineus	R. massiliae	Molecular identification – Isolation
Psaroulaki A et al., 2003	Central Greece (Fokida)	Sheep – goats Dogs	Rh. sanguineus Rh. bursa Rh. turanicus	R. conorii (0.46%) R. rhipicephali (0.46%) R. massiliae (0.68%)	Molecular identification – Isolation (<i>R.conorii</i>)
Psaroulaki A et al., 2006	Ionian Islands (Cephalonia)	Dogs	Rh. sanguineus	R. conorii	Molecular identification
		Dogs	Rh. sanguineus	R. rhipicephali	Molecular identification
		Cattle Sheep – Goats	Rh. turanicus	R. massiliae	Molecular identification
		Sheep	Hy. anatolicum	R. aeschlimannii	Molecular identification
Kachrimanidou M et al., 2010	Northern Greece (Chalkidiki)	Goats	Rh. bursa	R. slovacae	Molecular identification
Germanakis A, 2011	Crete (Sitia, Lassithi)	Dogs Sheep	Rh. sanguineus Rh. turanicus	R. conorii	Molecular identification
Wallenius K et al., 2014	Aegean Sea (Antikythira)- Italy (Capri)	Migratory birds	Hy. marginatum	R. aeschlimannii R. africae Rickettsia spp.	Molecular identification
Diakou A et al, 2016	Northern Greece	Migratory birds	Hy. aegyptium Hy. marginatum I.frontalis	R. aeschlimannii Candidatus R. asemboensis	Molecular identification
Papa A et al., 2016	North-eastern Greece	Human	Rh. sanguineus	R. aeschlimannii R. africae R. massiliae R. monacensis Candidatus R. barbariae	Molecular identification
Latrofa MS et al, 2017	Northern Greece (Thessaloniki)	Dogs	Rh. sanguineus Rh. turanicus	R. massiliae	Molecular identification
Papa A et al., 2017	Northern Greece	Goats	I.ricinus Rh. bursa	R. monacensis R. massiliae	Molecular identification

Πίνακας 2. Μελέτες που αφορούν την ανίχνευση στελεχών *Rickettsia* σε κρότωνα στον Ελλαδικό χώρο . Πληροφορίες παρέχονται για την γεωγραφική περιοχή, το είδος ξενιστή που εντοπίστηκαν οι κρότωνα, το είδος κρότωνα και το είδος *Rickettsia* που ανιχνεύθηκε σε αυτούς.

<i>Publication</i>	<i>Date</i>	<i>Place</i>	<i>Age</i>	<i>Exposure</i>	<i>Clinical Findings</i>	<i>Laboratory findings</i>	<i>Diagnosis</i>	<i>Rickettsia – specific tests</i>	<i>Diagnosis establishment</i>
Bitsori M et al., 2001	1999	Crete (Iraklion)	14, F	None reported	Fever Conjunctivitis Hepato-splenomegaly Bell's palsy	Mildly elevated LFTs	Mediterranean Spotted Fever	Serology (IFA)	Positive <i>R. conorii</i> serology
Bitsori M et al., 2001	1999	Crete (Iraklion)	12, F	None reported	Flu – like illness Hepato-splenomegaly Bell's palsy	Mildly elevated ESR Mildly elevated LFTs	Mediterranean Spotted Fever	Serology (IFA)	Positive <i>R. conorii</i> serology
Alexiou-Daniel S et al., 2003		Northern Greece (Kastoria)	30, M	Farmer – agricultural activities	Low-grade fever Headache Myalgia Pleuritic chest pain	Leukocytosis Thrombocytopenia Elevated ESR, CRP Mildly elevated LFTs Elevated LDH	Mediterranean Spotted Fever	Serology (IFA)	Positive <i>R. conorii</i> serology
Psaroulaki A et al., 2005	December 2002	Crete (Siteia, Lassithi)	39, M	Agricultural activities (olive crops)	Fever Headache Maculopapular rash Tache Noire	Transient leukocytosis Elevated ESR, CRP Elevated LDH Mildly elevated LFTs	Mediterranean Spotted Fever	Molecular identification (whole blood, eschar biopsy) Culture (biopsy) Serology (IFA)	Positive PCR <i>R. conorii</i> (whole blood, eschar) Culture – Isolation (eschar) of <i>R. conorii</i> Positive <i>R. conorii</i> serology

Spengos K et al., 2005		Crete	76, M	Field activities Possible animal contact	Fever Headache Severe abdominal pain Flaccid tetraparesis (motor and sensory polyneuritis)	CSF pleocytosis High CSF IgG index CSF oligoclonal bands Moderately elevated CRP	Mediterranean Spotted Fever	Serology (IFA)	Positive <i>R. conorii</i> serology
Tzavella K et al., 2005		Northern Greece	58, M	None reported	Fever Headache Myalgia Maculopapular rash Confusion-Ataxia Tache noire	Thrombocytopenia Elevated ESR, CRP Elevated LFTs Elevated creatinine Elevated LDH CSF pleocytosis	Mediterranean Spotted Fever	Serology (IFA)	Positive <i>R. conorii</i> serology
Germanakis A et al., 2006	2000-2003	Crete (Siteia, Lassithi)	5 cases Median 52y (range 23-76y)	Field activities (collecting olives) Animal contact -93% (sheep, goats) History of tick bite (33%)	Fever (100%) Maculopapular-purpuric rash (87%) Malaise (87%) Headache (80%) Chills (67%) Myalgia (60%)	Leukopenia (47%) Thrombocytopenia (54%) Elevated LFTs (80%) Elevated LDH (87%) Microscopic haematuria (80%)	Mediterranean Spotted Fever	Molecular identification (whole blood, eschar biopsy) Culture (whole blood, eschar biopsy)	<i>R. conorii</i> culture-isolation (whole blood-eschar) in 33% of patients

			Men 67%	Presence of ticks in the environment (20%)	Conjunctivitis (53%) Tache noire (53%)	Hyponatremia (37%)		Serology (IFA)	Positive <i>R. conorii</i> serology (100%)
Tsiachris D et al., 2008		Athens	60, M	Holidays in forest area	Fever Headache Arthralgia-Myalgia Conjunctivitis Maculopapular – purpuric rash Unilateral sensorineural deafness	Thrombocytopenia Extremely elevated ESR, CRP Elevated LFTs	Mediterranean Spotted Fever	Serology (IFA)	Positive <i>R. conorii</i> serology
Papa A et al, 2010	2008	Thrace (Komotini)	62, F	Agricultural activities	Fever Maculopapular rash Haematomas Ascites Stupor Multiple organ failure Death	Marked thrombocytopenia Prolonged CTs-extremely high D-dimers Elevated LFTs	Mediterranean Spotted Fever	Molecular identification (whole blood) Serology (IFA)	Positive PCR <i>R.</i> <i>conorii</i> (whole blood)

Πίνακας 3. Βασικά επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των καταγεγραμμένων κρουσμάτων Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού στον ελλαδικό χώρο.

Χαρακτηριστικά του ιδανικού αποθητικού έναντι των κροτώνων

Πλήρης προστασία για αρκετές ώρες υπό διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες

Προστασία έναντι όλων των ειδών δηκτικών αρthropόδων

Μη τοξικό

Μη ερεθιστικό

Αβλαβές για τον ρουχισμό

Αισθητικά αποδεκτό με απουσία δυσάρεστης οσμής ή αίσθησης λιπαρότητας στο δέρμα

Εύκολο στην εφαρμογή

Οικονομικά προσιτό

Πίνακας 4. Τα χαρακτηριστικά του ιδανικού αποθητικού έναντι των κροτώνων.

Κυκλοφορούντα σκευάσματα αποθητικών για κρότωναes

DEET (N, N-diethyl-3-methylbenzamide)

IR3535 (3-[N-butyl-N-acetyl]-aminopropionic acid, ethyl ester)

Picaridin (1-piperidinecarboxylic acid, 2-(2-hydroxy) ethyl-, 1-methylpropylester)

MGK-326 (di-n-propyl isocinchomeronate) σε συνδυασμό με DEET

MGK-264 (N-octyl-bicycloheptene dicarboximide) σε συνδυασμό με DEET

Ελαιο Lemon Eucalyptus (PMD; p-Mentane-3,8-diol)

Φυτικά αιθέρια έλαια (citronella, soybean, peppermint κ.ά.)

Πίνακας 5. Κυκλοφορούντα εμπορικά σκευάσματα αποθητικών για κρότωναes σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Ακαρεοκτόνα που χρησιμοποιούνται σε περιβαλλοντικούς ψεκασμούς	
Chlorpyrifos	Οργανοφωσφορικές ενώσεις
Diazinon	Οργανοφωσφορικές ενώσεις
Carbamyl	Ενώσεις καρβαμιδίου
Πυρεθρίνες	Βιοκτόνα φυτικής προέλευσης που προέρχεται από το φυτό <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> . Χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με συνεργιστικές ουσίες (piperonyl butoxide)
Bifenthrin	Συνθετικό πυρεθρινοειδές
Cyfluthrin	Συνθετικό πυρεθρινοειδές
Deltamethrin	Συνθετικό πυρεθρινοειδές
<i>lambda</i> -cyhalothrin	Συνθετικό πυρεθρινοειδές
Permethrin	Συνθετικό πυρεθρινοειδές

Πίνακας 6. Συχνότερα χρησιμοποιούμενα ακαρεοκτόνα που χρησιμοποιούνται σε περιβαλλοντικούς ψεκασμούς.

Στρατηγικές διαχείρισης κροτώνων και μεταδιδόμενων νοσημάτων	
Ατομική προστασία	Αποφυγή νυγμών (tick-bite prevention) <ul style="list-style-type: none"> - Αποφυγή δραστηριοτήτων σε περιοχές με υψηλό αριθμό κροτώνων - χρήση προστατευτικού εξοπλισμού - τοπικά εφαρμοζόμενα ακαρεοκτόνα <p>Ελεγχος προσκολλημένων κροτώνων (tick-checks) Χημειοπροφύλαξη μετά από νυγμό κρότωνα Εμβόλια έναντι κροτωνο-μεταδιδόμενων νοσημάτων</p>
Διαχείριση τοπίου	Τροποποιήσεις περιβάλλοντος - αρχιτεκτονικές τροποποιήσεις
Διαχείριση ξενιστών	Αποκλεισμός ξενιστών μέσω χωροταξικών τροποποιήσεων Μείωση πληθυσμού ξενιστών
Εφαρμογή ακαρεοκτόνων στους ξενιστές	Στοχευμένη εφαρμογή (ενεργητική -παθητική) ακαρεοκτόνων
Περιβαλλοντικές εφαρμογές ακαρεοκτόνων	Εφαρμογές ακαρεοκτόνων σε περιοχές υψηλής δραστηριοποίησης κροτώνων (area-wide applications)
Σύγχρονες τεχνικές βιολογικού ελέγχου κροτώνων	Χρήση εντομοπαθογόνων μυκήτων (entomopathogenic fungi) Χρήση φυσικών εχθρών-παρασιτοειδών Χρήση φυσικών εκχυλισμάτων (essential oils, extracts) Εμβόλια έναντι κροτώνων (anti-tick vaccines)

Πίνακας 7. Στρατηγικές που ακολουθούνται στα πλαίσια προγραμμάτων Ολοκληρωμένης Διαχείρισης Κροτώνων.