

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 5

Potovalna medicina 5

Strani 1–218

1 ▸ Predgovor – Franjo Pikelj
3 ▸ Širjenje večkratno odpornih bakterij – pomen za popotnika in Slovenijo – Mateja Pirš, Tatjana Lejko Zupanc
15 ▸ Slovenske smernice in novosti na področju cepljenj in kemoprofilakse za potnike – Zoran Simonović
25 ▸ Značilnosti potnikov, ki so obiskali potniško ambulanto Zavoda za zdravstveno varstvo Ljubljana v letih 2007–2011 – Ondina Jordan Markočič
33 ▸ Potovanje z otroki – Anja Radšel
39 ▸ Spolno prenosljive okužbe pri potnikih – Mojca Matičič
51 ▸ Človeški virus imunske pomanjkljivosti na potovanju – Tomaž Vovko, Janez Tomažič
61 ▸ Obravnava popotnika v ambulanti družinskega zdravnika – Miran Rajtmajer
69 ▸ Potovalna medicina in obravnava popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike – Tadeja Kotar
77 ▸ Obravnava popotnika s povišano telesno temperaturo – Maša Klešnik, Tadeja Kotar
83 ▸ Eozinofilija pri popotniku – Tatjana Lejko Zupanc
89 ▸ Potovalna driska – Kristina Praper, Tadeja Kotar
99 ▸ Popotnik s kožnimi spremembami – Vesna Tlaker Žunter, Darja Vidmar
111 ▸ Popotnik iz tropov z motnjo zavesti – Breda Podjaveršek, Tadeja Kotar
123 ▸ Serološke preiskave pri popotnikih s sumom na parazitsko obolenje – Miha Skvarč
129 ▸ Laboratorijska diagnostika parazitov v blatu – Barbara Šoba
135 ▸ Laboratorijska diagnostika malarije – Barbara Šoba, Tadeja Kotar, Helena Biasizzo, Elizabeta Božnar Alič
143 ▸ Testiranje po vrnitvi iz tropov – za koga in kdaj? – Barbara Stalowsky Poglajen
147 ▸ Protokol obravnave mednarodno posvojenih otrok – Katarina Vincek, Liza Lea Lah, Malena Aldeco, Tadeja Kotar
155 ▸ Malarija – Helena Biasizzo
165 ▸ Popotnik in epidemije nalezljivih bolezni – Iza Ciglenečki
175 ▸ Trebušni tifus in paratifus – Mateja Logar
183 ▸ Shistosomoza pri popotnikih – Lea Knez
187 ▸ Endemske mikoze pri popotnikih – Gabriele Volčanšek, Tatjana Lejko Zupanc
195 ▸ Protiparazitna zdravila v tropski in potovalni medicini – Vesna Bizjak
207 ▸ Hemoragična vročica denga pri bolnici po vrnitvi s potovanja po Tajskem – Katarina Čurić
211 ▸ Hujši potek malarije *falciparum* s cerebralnimi zapleti – prikaz primera – Kaja Vidrih
215 ▸ Pljučna histoplazmoza – Helena Biasizzo

Ljubljana, oktober 2013

Medicinski razgledi 2013
Letnik 52
Supplement 5
Oktober 2013

Potovalna medicina 5
Zbornik prispevkov

Organizatorji
Sekcija za tropsko in potovalno medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Glavni urednici
Tadeja Kotar
Tatjana Lejko Zupanc

Uredništvo
Anja Kovač, Andraž Nendl, Urban Neudauer, Saša Štupar, Črt Zavrnik

Glavni urednik
Jernej Drobež

Odgovorni urednik
Jan Žmuc

Tehnični uredniki
Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor
Alenka Biteznik, Ana Dovč, Saša Ilovar, Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Urban Neudauer, Miha Oražem, Tomaž Rus, Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar, Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Danaja Žolger

Lektorja
Matej Klemen, Mateja Hočevar Gregorič

Lektorica za angleški jezik
Lara Vidmar

Naslov uredništva
Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
http://www.medrazgl.si
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo
Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Prelom
SYNCOMP d. o. o.

Tisk
Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV / 32–34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici
Sekcija za tropsko medicino

Copyright © Medicinski razgledi 2013
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 5

medicinski razgledi
Korytkova 2 . 1000 Ljubljana

ARHIV2

Potovalna medicina 5

Strani	1–218
1	Predgovor – Franjo Pikelj
3	Širjenje večkratno odpornih bakterij – pomen za popotnika in Slovenijo – Mateja Pirš, Tatjana Lejko Zupanc
15	Slovenske smernice in novosti na področju cepljenj in kemoprofilakse za potnike – Zoran Simonović
25	Značilnosti potnikov, ki so obiskali potniško ambulanto Zavoda za zdravstveno varstvo Ljubljana v letih 2007–2011 – Ondina Jordan Markočič
33	Potovanje z otroki – Anja Radšel
39	Spolno prenosljive okužbe pri potnikih – Mojca Matičič
51	Človeški virus imunske pomanjkljivosti na potovanju – Tomaž Vovko, Janez Tomažič
61	Obravnava popotnika v ambulanti družinskega zdravnika – Miran Rajtmajer
69	Potovalna medicina in obravnava popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike – Tadeja Kotar
77	Obravnava popotnika s povišano telesno temperaturo – Maša Klešnik, Tadeja Kotar
83	Eozinofilija pri popotniku – Tatjana Lejko Zupanc
89	Potovalna driska – Kristina Praper, Tadeja Kotar
99	Popotnik s kožnimi spremembami – Vesna Tlaker Žunter, Darja Vidmar
111	Popotnik iz tropov z motnjo zavesti – Breda Podjaveršek, Tadeja Kotar
123	Serološke preiskave pri popotnikih s sumom na parazitsko obolenje – Miha Skvarč
129	Laboratorijska diagnostika parazitov v blatu – Barbara Šoba
135	Laboratorijska diagnostika malarije – Barbara Šoba, Tadeja Kotar, Helena Biasizzo, Elizabeta Božnar Alič
143	Testiranje po vrnitvi iz tropov – za koga in kdaj? – Barbara Stalowsky Poglajen
147	Protokol obravnave mednarodno posvojenih otrok – Katarina Vincek, Liza Lea Lah, Malena Aldeco, Tadeja Kotar
155	Malarija – Helena Biasizzo
165	Popotnik in epidemije nalezljivih bolezni – Iza Ciglenečki
175	Trebušni tifus in paratifus – Mateja Logar
183	Shistosomoza pri popotnikih – Lea Knez
187	Endemske mikoze pri popotnikih – Gabriele Volčanšek, Tatjana Lejko Zupanc
195	Protiparazitna zdravila v tropski in potovalni medicini – Vesna Bizjak
207	Hemoragična vročica denga pri bolnici po vrnitvi s potovanja po Tajskem – Katarina Čurić
211	Hujši potek malarije *falciparum* s cerebralnimi zapleti – prikaz primera – Kaja Vidrih
215	Pljučna histoplazmoza – Helena Biasizzo

Ljubljana, oktober 2013

5. tečaj potovalne medicine 2013 so omogočili
(po abecednem redu):

Abbott Laboratories d. o. o.

AbbVie

Astellas Pharma d. o. o.

Astra Zeneca

GlaxoSmithKline

MSD

Pfizer

Sekcija za tropsko in potovalno medicino pri SZD



Franjo Pikelj[1]

Infekcijske tropske bolezni v času globalizacije

Naravni človekovi lastnosti gibanje in potovanje segata nazaj v davnino, ko je bil človek prisiljen iskati hrano in loviti divjačino ter v želji za boljšimi življenjskimi pogoji osvajati nova ozemlja. Kasneje je hotel spoznavati navade in izkušnje drugih ljudi, izmenjavati z njimi izdelke, dobrine in znanje ter končno zadovoljiti tudi željo po potovanjih. Danes si skoraj ne moremo predstavljati, kako so naši predniki zmogli prepotovati nepojmljivo velike razdalje peš, na konjih, v drvakih in na lesenih splavih. V to jih verjetno ni silila nuja, saj je bila Zemlja takrat z ljudmi še redko poseljena. Najverjetneje sta bili pri tem odločilni človekova pratežnja po gibanju in osvajanju ter njegova izstopajoča inteligenca.

Predvidevajo, da je ob koncu zadnje ledene dobe pred približno 10.000 leti živelo na Zemlji le nekaj deset tisoč ljudi (na ozemlju današnje Slovenije morda 1.000), pred 2.000 leti, ob začetku našega štetja, 500 milijonov, leta 1930 dve milijardi in leta 1950 dve in pol milijardi ljudi. Do danes je število Zemljanov narastlo že na preko sedem milijard. Vse do sredine prejšnjega stoletja je večino mednarodnega potniškega prometa predstavljal ladijski prevoz, nato pa ga je ob skokovitem porastu svetovnega prebivalstva in potnikov izrinil letalski. S tem pa so nam postala v kratkem času praktično dostopna skoraj vsa mesta na Zemlji. Svet je postal ena sama velika vas, kar je tudi sinonim za pojem globalizacije. Povečanje števila mednarodnih turističnih potovanj s 24 milijonov v letu 1950 na eno milijardo v letu 2010 pomeni nesluten, več kot 40-kratni porast in uvršča turizem v ekonomsko najdonosnejšo panogo na svetu. Destinacije, ki so jih nekoč obiskovali le predstavniki vojaških misij, misionarji in raziskovalci, postajajo mesta poslovnih, turističnih in verskih potovanj. Vsako leto se v počitniških mesecih valijo množice turistov iz razvitega severa proti tropskim in drugim državam v razvoju, predvsem mediteranskim, kjer se znajdejo v njim epidemiološko in klimatsko neprijaznem okolju; in nato potujejo seveda spet nazaj. Skupaj s turisti pa (brez vozne karte in potnega lista) migrirajo tudi mikroorganizmi (bolniki, bolezni v inkubaciji, bacilonosci), ki lahko po povratku domov okužijo še druge s svoje bližnje ali daljne okolice.

Turisti in drugi popotniki so v času svojega bivanja v večini afriških, azijskih in južnoameriških držav izpostavljeni številnim, predvsem endemičnim boleznim, od katerih so najpomembnejše tiste, ki jih prenašajo komarji: malarija, denga, rumena mrzlica, druge hemoragične mrzlice, virusni encefalitisi. Te je treba kar najhitreje diagnosticirati oz. izključiti. V drugo skupino pa uvrščamo bolezni, katerih potek je lahko hud, vendar navadno ne naglo smrten in jih lahko uspešno zdravimo: amebna griža, leptospiroze, bruceloza, shistosomoza, tripanosomoza, lišmanioza, filarioza, spolno prenosljive bolezni in daleč najpogostejša potovalna driska.

Kolikor bolj postaja svet globaliziran, toliko bolj pridobivajo na pomenu bolezni zadnjih 30 let s svojo pandemično grožnjo in veliko smrtnostjo: človeški virus imunske pomanjkljivosti, hepatitis C, sindrom akutne dihalne stiske (SARS) in ptičja gripa.

Utemeljeno lahko pričakujemo, da bo prišlo do pojava novih infekcijskih bolezni. Mikroorganizmi namreč predstavljajo 60 % zemeljske biomase; ocenjujejo, da je 2–3 miljarde vrst mikroorganizmov in da je od njih prepoznanih manj kot 0,5 %. Zato lahko sklepamo, da se med še ne prepoznanimi mikroorganizmi skrivajo tudi možni povzročitelji bolezni pri ljudeh. Temu v prid govori tudi podatek, da se je v zadnjih 60 letih pojavilo

[1] Prof. dr. Franjo Pikelj, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

več kot 300 novih nalezljivih bolezni, od tega 60 % zoonoz in 20 % bolezni, ki jih prenašajo vektorji. Večina teh se je pojavila nasploh prvič, druge pa prvič bodisi na določenem področju oz. med novo populacijo.

Danes, v obdobju globalizacije, stalnih migracij prebivalstva, potovanj, živahne mednarodne trgovine tudi z eksotično hrano, organskimi krmili (ribja moka) in gnojili, se lahko pojavi katerakoli infekcijska bolezen, kjerkoli na svetu. Primer je vnos *West Nile fever* v Združene države Amerike. Bolezen se je v desetih letih razširila iz vzhodne obale preko vse države in poleg ljudi prizadela tudi konje in ptice.

Z nedavnim vnosom tigrastega komarja (lat. *Aedes albopictus*) s tovorom rabljenih avtomobilskih gum iz južne Azije v Evropo, kjer se je komar hitro in dobro prilagodil in razširil po celem severnem Sredozemlju, so odprta vrata za širjenje denge in čikungunje. Manjša epidemija slednje v Italiji nas je na to že opozorila.

V globalni distribuciji bolezni pa Slovenija ni le uvoznik, ampak tudi potencialni izvoznik. Pri tem mislim predvsem na leptospiroze, hantaviruse in seveda virus klopnega meningoencefalitisa.

Za razliko od večine drugih infekcijskih bolezni nismo veliko napredovali v boju z zadnjo preostalo pandemsko boleznijo iz preteklosti – gripo. V vsakem stoletju se je zvrstilo nekaj njenih pandemij, ki so pomembno vplivale na razvoj civilizacij in svetovnega gospodarstva. V preteklem stoletju so se pojavile pandemije v letih 1918 (španska gripa, ki je samo v Evropi zahtevala več kot 20 milijonov žrtev), 1957 in 1968 (hongkonška gripa). Vsako leto se v zimskih mesecih pojavljajo epidemije sezonske gripe, vedno tudi na zemeljski južni polobli. S svojim stalnim spreminjanjem virus gripe uhaja človekovemu nadzoru. V tem stoletju sta se pojavila nova virusa: klinično gledano blag pandemski A/H1N1, ki je 2009 leta bliskovito obšel svet, in virus ptičje gripe A/H5N1, izjemno uničevalen, v preko 60 % smrtonosen virus, ki pa na srečo (še) nima nujne pandemske značilnosti – prenosljivosti s človeka na človeka. To lastnost pa lahko pridobi z nadaljnjimi spremembami oz. rekombinacijo z virusom sezonske gripe. Zelo nenavadno bi bilo, da bi v naslednjih desetih letih ne prišlo do pandemije influence z možnimi katastrofalnimi posledicami. Človeštvo si v trepetu kupuje čas.

Mateja Pirš[1], Tatjana Lejko Zupanc[2]

Širjenje večkratno odpornih bakterij - pomen za popotnika in Slovenijo

Spread of Multi-drug Resistant Bacteria - Importance for the Traveller and for Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: večkratno odporne bakterije, potovanje, tujina, bolnišnični prenosi, okužbe, pridobljene v domačem okolju, okužbe, pridobljene v bolnišničnem okolju, medicinski turizem

Številni popotniki na potovanju zbolijo, večinoma gre za blažja obolenja, kot so driska, akutne okužbe dihal in kožna obolenja. Poleg običajnih obolenj pa ne smemo pozabiti, da je pri popotnikih lahko prisotno povečano tveganje za okužbo z bakterijami, ki so odporne proti običajnim antibiotikom, ki se uporabljajo za izkustveno zdravljenje in za kolonizacijo ali okužbo z večkratno odpornimi bakterijami, med katerimi izstopajo bakterije, kot so *Staphylococcus aureus*, enterokoki, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa in Acinetobacter baumannii*. Delež odpornih sevov in sam nabor genov, ki pogojujejo odpornost proti različnim antibiotikom pri značilnih bolnišničnih patogenih, se lahko med različnimi geografskimi področji močno razlikujejo. Okužba z bakterijo, odporno proti antibiotikom, ki se uporabljajo za izkustveno zdravljenje, podaljša čas do začetka ustreznega zdravljenja, hkrati pa vnos večkratno odpornih sevov iz tujine predstavlja tveganje za pridobitev bakterij z novimi rezistenčnimi in virulenčnimi determinantami in klonov večkratno odpornih bakterij z visokim tveganjem za širjenje. V kolikor okužba pri popotniku zahteva antibiotično zdravljenje, je priporočljiv predhoden odvzem ustrezne kužnine za mikrobiološko preiskavo, hkrati pa je treba mikrobiološki laboratorij opozoriti, da je bolnik popotnik in na napotnico napisati geografsko lokacijo potovanja. V kolikor je potrebno zdravljenje v bolnišnici, je treba upoštevati navodila komisije za preprečevanje bolnišničnih okužb, ki opredeljujejo ravnanje v primeru premestitve našega državljana iz tujih bolnišnic ali v primeru, da hospitaliziramo popotnika ali tujega državljana.

ABSTRACT

KEY WORDS: multi-drug resistant bacteria, travel, foreign countries, nosocomial transmission, community acquired infections, hospital acquired infections, medical tourism

Among returning travellers, a significant proportion reports mild, self-limited illnesses (such as diarrhoea, respiratory infections and skin disorders). In cases of travel-related conditions it is important to consider the possibility of infection with bacteria resistant to the generally prescribed antibiotics (empiric treatment). Furthermore, there is an elevated risk of colonisation or infection with multi-drug resistant bacteria such as *Staphylococcus aureus*, entero-

[1] Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

[2] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

cocci, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, especially in patients with (reported) history of healthcare contact. There is a considerable difference in antimicrobial resistance rates and accumulation of genes conferring resistance to various antibiotics in important nosocomial bacterial strains between different geographic areas. Bacterial infection with bacteria resistant to conventional empiric antimicrobial treatment delays the initiation of appropriate treatment. Introduction of multi-drug resistant bacteria bacteria further increases the chance for acquisition of novel resistance genes and virulence determinants as well as the possibility of successful introduction of a novel multi-drug resistant bacteria bacterial clone with high potential for spread. When antibiotic treatment is indicated in returning traveller appropriate clinical specimens should be collected for microbiological analysis before the initiation of antimicrobial therapy. Microbiological laboratory must be notified that the patient is a returning traveller and which geographical region he or she visited. When hospitalization is needed, infection control guidelines concerning travellers and foreign citizens must be adhered to.

UVOD

Znano je, da 22–64 % popotnikov v države v razvoju zboli, v večini primerov gre za blažja obolenja, kot so driska, akutne okužbe dihal in kožna obolenja. Do 8 % popotnikov v države v razvoju potrebuje zdravstveno oskrbo bodisi med potovanjem bodisi po vrnitvi v domovino *(1)*. Poleg običajnih obolenj pa ne smemo pozabiti, da je pri popotnikih lahko povečano tudi tveganje za okužbo z bakterijami, ki so odporne proti običajnim antibiotikom, ki se uporabljajo za izkustveno zdravljenje in za kolonizacijo ali okužbo z večkratno odpornimi bakterijami (VOB) še zlasti v primerih, ko so prišli v stik z zdravstvenim sistemom v tujini *(2–9)*. Za VOB sicer opredelimo bakterije, ki so odporne proti trem ali več razredom antibiotikov, ki jih pri tej vrsti testiramo *(10)*.

Delež odpornih sevov in geni, ki pogojujejo odpornost proti različnim antibiotikom pri značilnih bolnišničnih patogenih, kot sta npr. *Staphylococcus aureus* ali *Klebsiella pneumoniae*, se lahko med različnimi geografskimi področji močno razlikujejo. Okužbe z VOB so lahko vzrok za zapoznelo uvedbo ustreznega antibiotičnega zdravljenja, dolgotrajnejšo bolnišnično zdravljenje, večjo smrtnost in večje stroške zdravljenja. Težave povzročajo predvsem kloni VOB z visokim tveganjem za širjenje, ki so odporni proti ključnim klinično pomembnim antibiotikom in se zelo učinkovito prenašajo med bolniki, povzročajo dolgotrajno kolonizacijo oz. hude in/ali invazivne okužbe *(3, 5, 7)*. Vnos novih klonov VOB z novimi rezistenčnimi ali virulenčnimi determinantami v bolnišnico lahko vodi v bolnišnične izbruhe, vnos v domače okolje pa prispeva k širjenju VOB bakterij v zunajbolnišničnem okolju. Tveganje za kolonizacijo ali okužbo z VOB je večje pri popotnikih, ki so potrebovali zdravstveno oskrbo v tujini *(3–8, 11–13)*.

V prispevku so predstavljene pomembne bakterije, ki lahko povzročijo okužbo pri popotnikih in so odporne proti izkustvenemu antibiotičnemu zdravljenju in VOB, s katerimi lahko bolniki pridejo v stik v tujini. Prikazani so tudi podatki o odpornosti proti nekaterim ključnim antibiotikom po svetu. Sistematično zbranih podatkov o odpornosti bakterij proti antibiotikom v svetovnem merilu ni. V Evropi je od leta 1999 vzpostavljena mreža EARSS/EARS-Net, v okviru katere se sistematično spremljajo podatki o prevalenci in širjenju odpornosti proti klinično in epidemiološko najpomembnejšim antibiotikom pri izbranih bakterijah, ki povzročajo invazivne okužbe *(14)*. Podatki za ostale predele sveta so povzeti predvsem iz velikih študij, kot je SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, ki poteka od leta 1997, zajetih je več kot 30 držav, v okviru študije pa se spremlja občutljivost izolatov iz različnih mest, tako iz doma pridobljenih okužb kot tudi iz okužb,

pridobljenih v bolnišnici) *(15)*. Študija SMART (angl. *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) poteka od leta 2002, v sklopu te študije se spremlja občutljivost intraabdominalnih bakterijskih izolatov *(16)*.

POMEMBNE BAKTERIJE, ODPORNE PROTI IZKUSTVENEMU ANTIBIOTIČNEMU ZDRAVLJENJU, KI SO JIM LAHKO IZPOSTAVLJENI POPOTNIKI V TUJINI

Bakterijski povzročitelji drisk

Driska na potovanjih je eden izmed najpomembnejših zdravstvenih problemov, s katerim se srečajo popotniki, saj zboli 20–50 % popotnikov. Najpomembnejši dejavnik tveganja za pojav driske na potovanju je geografsko področje potovanja. V kolikor je antibiotično zdravljenje potovalne driske indicirano, se za izkustveno zdravljenje običajno uporabljajo makrolidi ali fluorokinoloni. Za popotnike iz azijskih držav so zaradi visokega deleža odpornosti proti ciprofloksacinu pri *Campylobacter* spp. prvo sredstvo izbora makrolidi.

Campylobacter spp.

Potovanje je pomemben dejavnik tveganja tako za samo kampilobakteriozo in kot tudi za okužbo s proti ciprofloksacinu odpornim *Campylobacter* spp. *(17–19)*. Po podatkih Evropske agencije za varnost hrane (angl. *European Food Safety Authority*, EFSA) je bila leta 2011 v državah Evropske skupnosti odpornost izolatov *Campylobacter* spp., izoliranih pri ljudeh, proti ciprofloksacinu pri 46,6 %, proti eritromicinu pa 4,6 %. Pri izolatih iz Afrike so ugotavljali odpornost proti ciprofloksacinu v 67,5 %, proti eritromicinu pa v 10,3 %. Največji delež sevov odpornih proti ciprofloksacinu so ugotavljali pri izolatih iz Azije in sicer 84,4 %, 8,8 % pa jih je bilo odpornih proti eritromicinu *(20)*. Ruiz in sodelavci so analizirali podatke o občutljivosti *Campylobacter* spp. pri popotnikih s kampilobakteriozo po vrnitvi s potovanja v desetletnem obdobju. Odpornost proti ciprofloksacinu so ugotovili pri 37,5 % izolatov po vrnitvi iz Afrike, pri 45,4 % izolatov po vrnitvi iz Amerike in pri 51,5 % izolatov po vrnitvi iz Azije. Odpornost proti eritromicinu so ugotavljali pri 2,2 % vseh izolatov *(21)*. Ghosh in sodelavci so pri otrocih v terciarnem centru v New Delhiju v Indiji ugotavljali visok delež sevov, odpornih proti ciprofloksacinu (86,6 %) in eritromicinu (22,2 %) *(22)*. Vlieghe in sodelavci so pri 724 izolatih *Campylobacter* spp. izoliranih pri belgijskih popotnikih med letoma 2001–2006 ugotavljali odpornost proti norfloksacinu pri 70,5 % izolatov iz Azije (najvišja pri izolatih iz Indije – 78,8 %), 60,6 % izolatov iz Latinske Amerike in 31,6 % izolatov iz Afrike. Odpornost proti eritromicinu je bila prisotna pri 2,7 % izolatov, pri petih izolatih iz različnih držav pa so ugotavljali kombinirano odpornost proti norfloksacinu in eritromicinu *(19)*. Pollet in sodelavci so kombinirano odpornost proti ciprofloksacinu in eritromicinu ugotavljali pri izolatih *C. jejuni* pri ljudeh iz predela Peruja kar v 14,9 % *(23)*. Občutljivost izolatov *Campylobacter* spp. pri ljudeh se med različnimi predeli sveta zelo razlikuje, večinoma pa izolati ostajajo dobro občutljivi za makrolide.

Salmonella Typhi/Paratyphi

Menezes in sodelavci so v Pondicherryju v Indiji pri izolatih *Salmonelle* Typhi ugotovili, da je bilo 8 % izolatov odpornih proti ciprofloksacinu, 24,3 % jih je bilo odpornih proti ampicilinu, 30,6 % jih je bilo odpornih proti trimetoprim/sulfametoksazolu, odpornosti proti tretji generaciji cefalosporinov niso ugotavljali *(24)*. Choudhary in sodelavci so v terciarnem centru v južni Indiji pri *S.* Typhi/Paratyphi dokazali odpornost proti ciprofloksacinu v 13,6 %, proti nalidiksični kislini pa v 91,9 %. Odpornost proti azitromicinu je bila prisotna kar v 46 %, 6 % jih je bilo odpornih proti trimetoprim/sulfametoksazolu in 10 % proti ampicilinu. Vsi testirani izolati so bili občutljivi na ceftriakson *(25)*. Lunguya in sodelavci so pri 15,4 % izolatov *S.* Typhi, izoliranih iz krvi v Demokratični republiki Kongo, ugotavljali odpornost proti ciprofloksacinu in 1 % proti azitromicinu *(26)*.

Ne-tifusne salmonele

Po podatkih EFSA je bila leta 2011 v državah Evropske skupnosti odpornost izolatov *Salmo-*

nella spp., izoliranih pri ljudeh, proti ampicilinu visoka – 27,8 %, proti cefotaksimu 0,8 %, proti ciprofloksacinu pri 5 %, proti trimetoprimu je bilo odpornih 4 % izolatov. V državah Severne in Srednje Amerike je bila odpornost proti ampicilinu nižja – 3,8 %, proti cefotaksimu 1,9 %, z višjim deležem odpornosti proti ciprofloksacinu (11,4 %), proti trimetoprimu pa je bilo odpornih 3,8 % izolatov. V državah Južne Amerike je bila odpornost proti ampicilinu 8,7 %, odpornost proti cefotaksimu je bila najvišja (4,3 %), odpornost proti ciprofloksacinu je znašala 17,4 %, proti trimetoprimu pa 10 %. V državah Azije je bila odpornost proti ampicilinu 20,1 %, odpornost proti cefotaksimu je bila 2,3 %, z najvišjo odpornostjo proti ciprofloksacinu (31,1 %) in trimetoprimu (17,5 %). V državah Afrike je bila odpornost proti ampicilinu 12,4 %, odpornost proti cefotaksimu je bila 0,9 %, z višjim deležem odpornosti proti ciprofloksacinu 19,1 %, proti trimetoprimu pa je bilo odpornih 7,5 % izolatov *(20)*.

Shigella spp.

Med *Shigella* spp. izolati v ZDA v letih 2000–2010 jih je bilo 74 % odpornih proti ampicilinu, 36 % jih je bilo odpornih proti trimetoprim/sulfametoksazolu in 0,5 % proti ciprofloksacinu, odpornosti proti tretji generaciji cefalosporinov niso ugotavljali. Delež izolatov, odpornih proti trimetoprim/sulfametoksazolu (75 % pri popotnikih, 39 % pri ostalih bolnikih), in večkratno odpornih izolatov je bil večji pri popotnikih (13 % pri popotnikih, 4 % pri ostalih bolnikih). V splošnem so opažali, da so izolati *S. flexneri* bolj odporni proti različnim antibiotikom kot izolati *S. sonnei (27)*. Pons in sodelavci so v retrospektivni analizi izolatov *Shigella* spp., izoliranih pri popotnikih, ugotavljali visok delež izolatov, odpornih proti trimetoprim/sulfametoksazolu (75,5 %) in ampicilinu (45,5 %) ter nizek delež izolatov, odpornih proti ciprofloksacinu (2,1 %) in azitromicinu (3,9 %) *(28)*.

Gonoreja

Gonoreja ostaja ena izmed najpogostnejših spolno prenosljivih bolezni. Z naraščanjem deleža izolatov *Neisseria gonorrhoeae*, odpornih proti antibiotikom prvega izbora, postaja zdravljenje gonoreje bolj zapleteno. Zaradi razširjenosti sevov, odpornih proti penicilinu, tetraciklinom in fluorokinolonom, so terapija izbora v večini držav po svetu cefalosporini. V zadnjih desetih letih so se v številnih državah pojavili izolati *N. gonorrhoeae* z zmanjšano občutljivostjo za cefalosporine tretje generacije. Tovrstni sevi predstavljajo resen javnozdravstveni problem, saj je upravičena bojazen, da se bodo tudi ti sevi postopoma razširili po svetu, tako kot se je razširila odpornost proti penicilinom in tetraciklinom v osemdesetih letih prejšnjega stoletja in fluorokinolonom v začetku 21. stoletja *(29–31)*. V državah Evropske unije so v letu 2009 opažali zmanjšano občutljivost za cefiksim pri 5 % izolatov, v letu 2010 pa pri 9 % *(32, 33)*. V ZDA so v letu 2011 opažali zmanjšano občutljivost proti cefiksimu pri 0,3–3,2 % izolatov (največji odstotek na Havajih 17,0 %) *(34)*. Iz Tajvana poročajo o 2,6 % odpornosti proti cefiksimu med letoma 2008 in 2011, odpornosti proti cefalosporinom tretje generacije niso opažali *(35)*. V Braziliji so v letu 2007 opažali zmanjšano občutljivost proti ceftriaksonu pri 6 % izolatov, v drugih državah Latinske Amerike tovrstnih izolatov v letih 2000–2009 niso opažali *(36)*. V sklopu programa Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za spremljanje odpornosti gonokokov so v letu 2010 v državah zahodnega Pacifika in južne Azije opažali zmanjšano *in vitro* občutljivost za cefalosporine tretje generacije pri 1,3 % izolatov iz Singapurja in 4,8 % izolatov iz Avstralije. O precej višjem deležu izolatov z *in vitro* zmanjšano občutljivostjo za cefalosporine tretje generacije pa so poročali iz Kitajske (55,8 %), Koreje (29,3 %), Japonske (20,3 %) in Indije (10,8 %) *(37)*.

POMEMBNE VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE, KI SO JIM LAHKO IZPOSTAVLJENI POPOTNIKI V TUJINI

Tveganje za okužbo ali kolonizacijo z VOB je večje zlasti ob neposrednih premestitvah iz bolnišnic v tujini. Pogosto gre za bolnike po poškodbah ali drugih akutnih obolenjih, tveganje za kolonizacijo ali okužbo z VOB pa je večje, če je bil bolnik hospitaliziran v enoti intenzivne terapije *(3, 7, 38–40)*. Posebno sku-

pino s povečanim tveganje za kolonizacijo z VOB predstavljajo zdravstveni delavci, ki so delali v tujini *(41)*.

Epidemiološke posebnosti

Medicinski turizem

Število oseb, ki pridejo v stik z zdravstvenim sistemom v tujini zaradi t. i. medicinskega turizma, predvsem v nekatere države Srednje in Južne Amerike, južne Afrike in Azije, narašča. Medicinski turizem vključuje najrazličnejše posege, od lepotnih operacij do presaditve organov *(3)*. Podatkov o posledicah medicinskega turizma je malo, največ podatkov je na voljo o medicinskem turizmu zaradi presaditve organov, saj bolnik po vrnitvi potrebuje stalno zdravstveno oskrbo v domačem zdravstvenem sistemu. Kanadski center je tako poročal o bakterijski okužbi pri 8 od 20 bolnikov po transplantaciji ledvice v tujini, v polovici primerov je šlo za okužbo z VOB enterobakterijami *(40)*. S podobnim primerom smo se pred leti srečali tudi v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani, ko je pri bolniku po transplantaciji ledvice v Indiji prišlo do več okužb, med drugim tudi z bakterijo *E. coli*, ki je izločala beta laktamazo razširjenega spektra (angl. *extended spectrum beta-lactamase*, ESBL) *(42)*.

Zdravstveni delavci, ki delajo v bolnišnicah v tujini

Zdravstveni delavci, ki delajo v bolnišnicah v tujini, predvsem v predelih, kjer so zmožnosti zdravstvenega sistema omejene, predstavljajo posebno populacijo popotnikov. Tveganje za različne okužbe je odvisno od lokalne situacije. Zdravstveni delavci, ki delajo v bolnišnicah z omejenimi zmožnostmi zdravstvenega sistema, so lahko izpostavljeni višjim koncentracijam človeških nosilcev (tako bolnikov kot lokalnim zdravstvenim delavcem), hkrati pa imajo manjšo možnost izvajanja ustreznih zaščitnih ukrepov, kar poveča tveganje za okužbo. Tako je npr. pri delu v državah z večjo prevalenco tuberkuloze povečano tveganje za okužbo z *Mycobacterium tuberculosis*, poseben problem pa predstavljajo okužbe z večkratno odpornimi in ekstremno odpornimi izolati *M. tuberculosis (41)*. Pri delu v bolnišnici je tudi povečano tveganje za kolonizacijo z običajnimi večkratno odpornimi bolnišničnimi patogeni, kot so npr. proti meticilinu odporen *S. aureus* (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), proti vankomicinu odporni enterokoki (angl. *vancomycin-resistant enterococci*, VRE) ali večkratno odporni gramnegativni bacili. Tako je npr. znana možnost za prenos MRSA preko zdravstvenega osebja, zato v nekaterih državah zahtevajo preiskavo na nosilstvo MRSA pri zdravstvenih delavcih iz tujine pred nastopom dela v bolnišnicah *(43)*.

Večkratno odporne bakterije

Proti meticilinu odporen *S. aureus*

Pri popotnikih pogosto prihaja do okužb kože in mehkih tkiv, med najpomembnejšimi povzročitelji okužb pa je *S. aureus*. Z MRSA se lahko koloniziramo ali okužimo tako v domačem kot tudi v bolnišničnem okolju. Premestitve bolnikov iz držav z visoko prevalenco v države z nizko prevalenco predstavljajo pomembno tveganje za vnos MRSA. Po podatkih EARS-Net je bil leta 2012 v Evropi delež MRSA med invazivnimi izolati 16,8 % (0,7–75,8 %), v Sloveniji je bil v letu 2012 delež MRSA pri invazivnih izolatih 10,3 % *(14)*. V Severni Ameriki je delež MRSA v letu 2011 presegal 50 % *(44)*. V Južni Ameriki se delež po podatkih iz leta 2009 giblje od 32,7–49,7 %, po zadnjih podatkih je delež MRSA v številnih državah še višji in presega 70 % v Peruju *(45, 46)*. V Afriki se delež MRSA giblje med 25–50 %, v Južni Afriki znaša 24 % *(47)*. Velike razlike so tudi med državami azijsko-pacifiške regije, v letih 2004–2007 je bil delež povprečno 39,5 % *(48)*. Po zadnjih podatkih znaša delež MRSA 37 %, v številnih državah, kot so Indija, Tajska in Kitajska presega 40 %, edina izjema je Nova Zelandija, kjer je delež MRSA 9 % *(49, 50)*.

Opisanih je več primerov izbruhov v bolnišnicah, ki so bili posledica premestitve bolnikov iz držav z visoko prevalenco v države z nizko prevalenco *(51)*. Švedska raziskava je pokazala, da je bila četrtina primerov MRSA izolatov verjetno pridobljena iz tujine, od tega jih je bilo več kot polovica povezanih z zdravstveno oskrbo v tujini *(52)*.

Proti vankomicinu odporni enterokoki

Pri VRE jasno dokazanih prenosov med državami in posledičnih bolnišničnih izbruhov ni, možnost vnosa pa nakazujejo različne molekularno epidemiološke raziskave. Kaiser in sodelavci so v študiji na Nizozemskem pokazali, da se je približno 3 % popotnikov vrnilo koloniziranih z VRE *(7)*. Po svetu so sicer velike razlike v prevalenci VRE, kar predstavlja tveganje za prenos VRE iz držav z visoko prevalenco v države z nizko prevalenco *(53)*. Najvišji deleži *E. faecium* – VRE med kliničnimi izolati so v Severni in Južni Ameriki: ZDA (72,4 %), Brazilija (68,6 %), Argentina (36,5 %) ter v azijsko-pacifiški regiji (21,7 %). Tudi v Evropi so po podatkih EARS-Net velike razlike med posameznimi državami (0–44 %) *(14, 45, 48, 54)*.

Enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze širokega spektra

Potovanje v tujino je eden izmed znanih dejavnikov tveganja za kolonizacijo z enterobakterijami, ki izločajo encime ESBL *(3, 5, 7, 55, 56)*. Tangden in sodelavci so spremljali 100 švedskih zdravih prostovoljcev, ki so odpotovali v tujino (različne celine). Po vrnitvi na Švedsko so pri 24 prostovoljcih odkrili kolonizacijo z *E. coli* – ESBL, največje tveganje za kolonizacijo so opazili pri potovanju v Indijo *(57)*.

V Evropi je bil delež *E. coli*, odporne proti tretji generaciji cefalosporinov, izoliranih iz hemokultur, v letu 2012 povprečno 16,8 % (4,7–42,2 %), v Sloveniji je znašal 10,3 % *(14)*. V Severni Ameriki je bil delež *E. coli* – ESBL v letu 2010 7,3 % *(58)*. V Južni Ameriki je leta 2010 delež *E. coli* – ESBL 22,9 %, po podatkih študije iz leta 2011 je bil delež 37 % z velikimi razlikami med državami (od 10 % v Venezueli do 54 % v Peruju) *(46, 59)*. Visoki deleži *E. coli* – ESBL so tudi v azijsko-pacifiški regiji, v letu 2010 so bili povprečno 40,8 % z najvišjimi deleži v Indiji (78 %), na Kitajskem (65,8 %) in najnižjimi na Novi Zelandiji *(50, 60, 61)*. V Afriki so v letu 2010 ugotavljali nižji delež, 6,3 % *(59)*.

Delež *K. pneumoniae*, odporne proti tretji generaciji cefalosporinov, je v letu 2012 v Evropi po podatkih EARS-Net znašal povprečno 16,8 % (3,7–76,4 %), v Sloveniji 29,1 % *(14)*. V Severni Ameriki je bil delež *K. pneumoniae* – ESBL med letoma 2009 in 2011 10,3 %, višji je bil v Južni Ameriki 52,7 % (2008–2010) *(62, 63)*. V azijsko-pacifiški regiji so prav tako opažali visok delež *K. pneumoniae* – ESBL in sicer 35,8 % v letu 2007 in 47 % v letu 2011 z več kot 60 % v Indiji in na Kitajskem, najnižji delež pa so opažali na Novi Zelandiji *(50, 61, 64)*. Podatki za Afriko so skopi, Tansarli in sodelavci so ugotavljali visok delež *K. pneumoniae*, odporne proti tretji generaciji cefalosporinov (preko 80 %) na Mauritiusu (leta 2005) in v Nigeriji (2007–2008) ter nižji delež v Tuniziji (20,2 %) *(65)*.

Enterobakterije, ki izločajo encime karbapenemaze

Enterobakterije, odporne proti karbapenemom, se pojavljajo po vsem svetu, epidemiološko najpomembnejše med njimi pa so enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze. O vnosu enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze, poročajo iz številnih držav *(3, 39, 66)*. Prvi velik izbruh *K. pneumoniae*, ki izloča karbapenemazo vrste KPC (angl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), zunaj ZDA, je bil opisan v Izraelu. Z epidemiološkimi analizami in genotipizacijo so dokazali, da gre za severnoameriški sev *(3, 67)*. *K. pneumoniae*, ki izločajo karbapenemaze vrste KPC in VIM, so endemsko razširjene tudi v Grčiji, kjer je po podatkih EARS-Net delež proti karbapenemom odpornih izolatov *K. pneumoniae*, izoliranih iz hemokultur, v letu 2012 znašal 68,4 %. O vnosu teh bakterij iz Grčije so poročali iz več evropskih držav *(8, 12)*. Delež *K. pneumoniae*, odpornih proti karbapenemom, zaskrbljujoče narašča tudi v sosedni Italiji, kjer je po podatkih EARS-Net v letu 2012 znašal 31 %.

V Sloveniji so izolati proti karbapenemom odpornih *K. pneumoniae* v hemokulturah sporadični in redki, v letu 2012 je znašal delež izolatov proti karbapenemom odpornih *K. pneumoniae*, izoliranih iz hemokultur 0,8 % *(14)*. Enterobakterije, ki izločajo metalobetalaktamazo NDM-1 (angl. *New Delhi metallo-beta-lactamase 1*), so prvič opisali na Švedskem in v Veliki Britaniji, bolniki so bili pogosto v zdravstveni oskrbi v Indiji ali Pakistanu *(11, 13)*. Kasneje so poročali o pojavu enterobakterij, ki izločajo NDM-1, iz več

evropskih držav, vključno s Slovenijo *(39)*. V nedavni evropski raziskavi so poročali, da je potovanje ali hospitalizacija v balkanski regiji eden od dejavnikov tveganja za kolonizacijo z gramnegativnimi bacili, ki izločajo NDM-1 *(39, 68, 69)*. Opisani so bili tudi vnosi enterobakterij, ki izločajo OXA-48 karbapenemazo, iz tujine, na primer iz Libije, v različne evropske države, vključno s Slovenijo *(70, 71)*.

Delež *E. coli*, odporne proti karbapenemom, ostaja nizek. V Evropi znaša po podatkih EARS-Net do 2,6 %, najvišji je v Grčiji in Bolgariji *(14)*. Podatki so podobni tudi za Severno in Južno Ameriko ter azijsko-pacifiško regijo *(60, 72)*. Odpornost proti karbapenemom je bistven večji problem pri *K. pneumoniae*. Po podatkih EARS-Net je bil v Evropi delež invazivnih izolatov *K. pneumoniae*, odporne proti karbapenemom, v letu 2012 8,1 % (0–62,4 %), najvišji delež opažajo v Italiji (31 %) in Grčiji (62,4 %) *(14)*. V Severni Ameriki je bil v letu 2009 delež *K. pneumoniae*, odporne proti karbapenemom, 5 %, delež je bil višji v vzhodnem predelu *(72)*. V Južni Ameriki je bil delež *K. pneumoniae*, odporne proti karbapenemom, v letih 2008–2010 6,5 %, najvišji je bil v Braziliji 11,1 % *(63)*. V azijsko-pacifiški regiji je bil v letu 2010 delež *K. pneumoniae*, odporne proti karbapenemom, 1,4–4,4 % *(60)*. V letu 2011 je delež znašal 9 %, najvišji je bil v Indiji s 25 % *(50)*.

Proti karbapenemom odporen *Acinetobacter baumannii*

Proti karbapenemom odporni izolati *A. baumannii* se pojavljajo po vsem svetu. V literaturi je opisanih več primerov vnosa proti karbapenemom odpornega *A. baumannii* in posledičnih bolnišničnih izbruhov. Tako je prišlo do vnosa proti karbapenemom odpornega *A. baumannii* v belgijsko bolnišnico z dvema bolnikoma po poškodbi in hospitalizaciji v Grčiji, kljub poostrenim ukrepom bolnišnične higiene je prišlo do bolnišničnega izbruha *(73)*. O velikem izbruhu proti karbapenemom odpornega *A. baumannii* so poročali tudi pri ameriških vojakih, ki so bili premeščeni iz Iraka v ameriške in nemške bolnišnice *(74)*. V Evropi je v letu 2009 znašal delež proti karbapenemom odpornega *A. baumannii* 54,9 %. Višji je bil v Italiji (2007, 60 %) in Grčiji (2007, 85 %), v Sloveniji je v letu 2012 znašal 16 % *(72, 75, 76)*. V Severni Ameriki je v letu 2009 delež znašal 37,5 %, v Južni Ameriki pa 75,7 % *(46, 72)*. V azijsko-pacifiški regiji so opažali 79,4 % delež proti karbapenemom odpornega *A. baumannii (60)*.

Večkratno odporen *Pseudomonas aeruginosa*

O večkratno, ekstremno in panrezistentnih izolatih *P. aeruginosa*, med drugim tudi o izolatih *P. aeruginosa*, ki izločajo karbapenemaze, poročajo iz številnih držav. Tako so Samulsen in sodelavci opisali več vnosov *P. aeruginosa* s karbapenemazo VIM iz različnih držav na Švedsko in Norveško, državi, kjer je sicer odpornost bakterij proti antibiotikom relativno nizka *(77)*.

V Evropi je odpornost *P. aeruginosa* proti karbapenemom v letu 2012 po podatkih EARS-Net znašala 23 % (5–67,3 %), v Sloveniji je znašala 25,4 % *(14)*. V Severni Ameriki so v letu 2009 opažali 17,3 % izolatov *P. aeruginosa*, odpornih proti karbapenemom *(72)*. V Južni Ameriki je bilo v letu 2011 44,9 % izolatov *P. aeruginosa*, odpornih proti karbapenemom *(46)*. Visok delež odpornih sevov so opažali tudi v azijsko-pacifiški regiji – 37,9 % (6–43 %) *(60)*.

Večkratno odporen *Mycobacterium tuberculosis*

Tveganje za okužbo z *M. tuberculosis* na potovanju je majhno, odvisno je od geografske lokacije in trajanja potovanja. Tveganje je povečano predvsem pri daljšem bivanju v predelih sveta, kjer je večja prevalenca bolezni *(78)*. Tveganje za prenos v letalih je majhno, SZO zato priporoča spremljanje potnikov, ki so bili med letom več kot 8 ur izpostavljeni bolniku s pljučno obliko tuberkuloze *(79)*. Po podatkih SZO 4,8 % okužb predstavlja okužbe z večkratno odporno *M. tuberculosis*. Približno polovica bolnikov, okužena z večkratno odporno *M. tuberculosis*, je na Kitajskem (25 %) in v Indiji (več kot 20 %), sledi Rusija s 7 % *(80)*. Po podatkih SZO so do konca leta 2011 o vsaj enem primeru okužbe z ekstremno odporno *M. tuberculosis* poročali iz 77 držav.

RAZPRAVA

Pomemben delež potnikov v države v razvoju zboli. V večini primerov gre za blažja obolenja, kot so driska, akutne okužbe dihal in kožna obolenja, nikakor pa ne smemo pozabiti tudi na spolno prenosljive okužbe, kot je npr. gonoreja. Do 8 % potnikov v države v razvoju pa potrebuje zdravstveno oskrbo bodisi tekom potovanja bodisi po vrnitvi v domovino *(1)*. Tudi na potovanjih v razvite države, še posebej če so popotniki v stiku z zdravstvenim sistemom v državah z večjo prevalenco bakterij, odpornih proti ključnim antibiotikom, so lahko izpostavljeni bakterijam, odpornim proti antibiotikom, ki jih predpisujemo za izkustveno zdravljenje. Zato je treba že pri zdravljenju običajnih obolenj, ki se pojavijo po potovanjih, pomisliti na možnost, da gre lahko za okužbo z bakterijo, odporno proti običajnim antibiotikom, ki se uporabljajo za izkustveno zdravljenje. Še posebej pa moramo na možnost okužbe ali kolonizacije z odpornimi bakterijami, pomisliti v primerih, ko so popotniki prišli v stik z zdravstvenim sistemom v tujini *(2–9)*. Vnos novega uspešnega klona VOB v bolnišnico lahko pripelje do bolnišničnega izbruha *(5)*. Tveganje za pridobitev VOB se med državami močno razlikuje, zato je anamnestični podatek o geografski lokaciji potovanja in morebitnem stiku z lokalnim zdravstvenim sistemom zelo pomemben. Če je treba uvesti antibiotično zdravljenje, je priporočljiv predhoden odvzem ustrezne kužnine za mikrobiološko preiskavo, hkrati pa je treba mikrobiološki laboratorij opozoriti, da je bolnik popotnik in na napotnico geografsko lokacijo potovanja.

Ukrepi, ki jih mora zdravstveno osebje izvesti ob premestitvah iz bolnišnic v tujini, in navodila za presejalno testiranje ob premestitvi bolnika iz bolnišnic v tujini in hospitalizaciji tujcev mora opredeliti bolnišnična Komisija za obvladovanje okužb. Pri bolnikih, hospitaliziranih v tujini, navodila predvidevajo presejalno testiranje na vse pomembne VOB. Kljub temu da vemo, da niso vsa geografska področja enako tvegana za vnos odpornih bakterij, se priporoča testiranje vseh bolnikov, zdravljenih v tujini oz. vseh tujcev, hospitaliziranih pri nas. Posebej je treba na napotnici označiti, da bolnik prihaja iz tujine in napisati geografsko lokacijo potovanja. Praviloma bi moral biti tak bolnik preventivno izoliran do prejema negativnih presejalnih kužnin. V primerih dokaza okužbe ali kolonizacije z epidemiološko pomembnimi VOB (npr. bakterij, ki izločajo NDM-1) je treba obvestiti nacionalno epidemiološko službo na Inštitutu za varovanje zdravja. Težave se lahko pojavijo predvsem v primerih, ko ne gre za neposredno premestitev in zdravstveno osebje nima podatka o predhodni hospitalizaciji v tujini. Opažamo tudi, da marsikdo držav s področja bivše Jugoslavije ne smatra kot tujino. Smiselno bi bilo izboljšati sledenje bolnikov, ki so bili premeščeni v bolnišnico iz tujine in hospitaliziranih tujcev, saj bo to olajšalo oceno velikosti problema in pripomoglo k izboljšanju ukrepov.

Skupina s posebnim tveganjem, predvsem za kolonizacijo pa tudi okužbo z nekaterimi VOB, so zdravstveni delavci, ki so delali v tujini. Pri svojem delu so bili v tesnem stiku z velikim številom potencialno kužnih bolnikov ali koloniziranih bolnikov in z lokalnim zdravstvenim osebjem, ki je tudi lahko kolonizirano z VOB. Zlasti v državah v razvoju pogosto niso na voljo ustrezna zaščitna sredstva, izolacijski ukrepi pa se ne upoštevajo oz. so neizvedljivi. Za zdravstvenega delavca, ki namerava delati v bolnišnici v tujini oz. po vrnitvi v domače okolje, je priporočljiv posvet z zdravnikom za obvladovanje bolnišničnih okužb v domači ustanovi *(41)*.

ZAKLJUČEK

Pri popotnikih je treba že pri zdravljenju običajnih obolenj, ki se pojavijo po potovanjih, pomisliti na možnost, da gre lahko za okužbo z bakterijo, odporno proti običajnim antibiotikom, ki se uporabljajo za izkustveno zdravljenje. Še posebej pa moramo na možnost ali okužbe ali kolonizacije z bakterijami, odpornimi proti antibiotikom, ki se uporabljajo za izkustveno zdravljenje ali z VOB v primerih, ko so popotniki prišli v stik z zdravstvenim sistemom v tujini. Tveganje za pridobitev VOB se med državami močno razlikuje, zato je anamnestični podatek o geografski lokaciji potovanja in morebitnem stiku z lokalnim zdravstvenim sistemom zelo pomemben. Če je treba uvesti antibiotično zdravljenje, je pri-

poročljiv predhoden odvzem ustrezne kužnine za mikrobiološko preiskavo, hkrati pa je treba mikrobiološki laboratorij opozoriti, da je bolnik popotnik in na napotnico napisati geografsko lokacijo potovanja. Za preprečevanja širjenja VOB ob premestitvi bolnika iz bolnišnic v tujini in hospitalizaciji tujcev sta bistvenega pomena osamitev bolnika do prejetja rezultatov nadzornih kužnin ter ostali ukrepi poostrene bolnišnične higiene. Vnos VOB iz tujine predstavlja tveganje za pridobitev bakterij z novimi rezistenčnimi in virulenčnimi determinantami in klonov VOB z visokim tveganjem za širjenje.

LITERATURA

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med. 2006; 354 (2): 119–30.
2. Koluman A, Dikici A. Antimicrobial resistance of emerging foodborne pathogens: status quo and global trends. Crit Rev Microbiol. 2013; 39 (1): 57–69.
3. Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, et al. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. Clin Infect Dis. 2001; 53 (1): 49–56.
4. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. Clin Microbiol Infect. 2007; 13 Suppl 2: 7–16.
5. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2011; 35 (5): 736–55.
6. Hawkey P, Jones A. The changing epidemiology of resistance. J Antimicrob Chemother. 2009; 64 Suppl 1: 3–10.
7. Kaiser AM, Schultsz C, Kruithof GJ, et al. Carriage of resistant microorganisms in repatriates from foreign hospitals to The Netherlands. Clin Microbiol Infect. 2004; 10 (11): 972–9.
8. Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, et al. First outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29 (5): 563–70.
9. Lepelletier D, Andremont A, Grandbastien B. The National Working Group. Risk of Highly Resistant Bacteria Importation from Repatriates and Travelers Hospitalized in Foreign Countries: About the French Recommendations to Limit Their Spread. J Travel Med. 2011; 18 (5): 344–51.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2011; 18 (3): 268–81.
11. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (12): 5046–54.
12. Giakoupi P, Maltezou H, Polemis M, et al. KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae infections in Greek hospitals are mainly due to a hyperepidemic clone. Euro Surveill. 2009; 14 (21): 1–5.
13. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2010; 10 (9): 597–602.
14. EARS-Net. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012 [internet]. EARS-NEt; c2005–2013 [citirano 2013 Sep 2]. Dosegljivo na: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx
15. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program [internet]. JMI Laboratories; 2013 [citirano 2013 Sep 2]. Dosegljivo na: http://www.jmilabs.com/surveillance/
16. Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) [internet]. SMART; c2009 [citirano 2013 Sep 2]. Dosegljivo na: http://www.globalsmartsite.com/login.aspx?ReturnUrl=%2fdefault.aspx
17. Kassenborg HD, Smith KE, Vugia DJ, et al. Fluoroquinolone-resistant Campylobacter infections: eating poultry outside of the home and foreign travel are risk factors. Clin Infect Dis. 2004; 38 Suppl 3: S279–84.
18. Johnson JYM, Mcmullen LM, Hasselback P, et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance in reported Campylobacter infections in southern Alberta. Epidemiol Infect. 2007; 136 (7): 903–12.
19. Vlieghe ER, Jacobs JA, Van Esbroeck M, et al. Trends of Norfloxacin and Erythromycin Resistance of Campylobacter jejuni/Campylobacter coli Isolates Recovered From International Travelers, 1994 to 2006. J Travel Med. 2008; 15 (6): 419–25.
20. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. EFSA J. 2013; 11 (5): 3196.

21. Ruiz J, Marco F, Oliveira I, et al. Trends in antimicrobial resistance in Campylobacter spp. causing traveler's diarrhea. APMIS. 2007; 115 (3): 218–24.
22. Ghosh R. Increasing Antimicrobial Resistance of Campylobacter Jejuni Isolated from Paediatric Diarrhea Cases in a Tertiary Care Hospital of New Delhi, India. J Clin Diagn Res. 2013; 7 (2): 247–9.
23. Pollett S, Rocha C, Zerpa R, et al. Campylobacter antimicrobial resistance in Peru: a ten-year observational study. BMC Infect Dis. 2012; 12: 193.
24. Menezes GA, Harish BN, Khan MA, et al. Antimicrobial resistance trends in blood culture positive Salmonella Typhi isolates from Pondicherry, India, 2005–2009. Clin Microbiol Infect. 2011; 18 (3): 239–45.
25. Choudhary A, Gopalakrishnan R, Nambi PS, et al. Antimicrobial susceptibility of Salmonella enterica serovars in a tertiary care hospital in southern India. Indian J Med Res. 2013; 137 (4): 800–2.
26. Lunguya O, Lejon V, Phoba MF, et al. Salmonella Typhi in the Democratic Republic of the Congo: Fluoroquinolone Decreased Susceptibility on the Rise. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6 (11): 1921.
27. Shiferaw B, Solghan S, Palmer A, et al. Antimicrobial Susceptibility Patterns of Shigella Isolates in Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) Sites, 2000–2010. Clin Infect Dis. 2012; 54 Suppl 5: 458–63.
28. Pons MJ, Gomes C, Martínez-Puchol S, et al. Antimicrobial resistance in Shigella spp. causing traveler's diarrhoea (1995–2010): A retrospective analysis. Travel Med Infect Dis. V tisku 2013.
29. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae: origin, evolution, and lessons learned for the future. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1230 (1): E19–28.
30. Whiley DM, Goire N, Lahra MM, et al. The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae is a public health disaster in waiting. J Antimicrob Chemother. 2012; 67 (9): 2059–61.
31. Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. N Engl J Med. 2012; 366 (6): 485–7.
32. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, et al. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro Surveill. 2011; 16 (42).
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe – 2010. Stockholm: ECDC; 2012.
34. Del Rio C, Hall G, Holmes K, et al. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61 (31): 590–4.
35. Li S-Y. Global transmission of multiple-drug resistant Neisseria gonorrhoeae strains refractive to cephalosporin treatment. J Formos Med Assoc. 2012; 111 (9): 463–4.
36. Starnino S, Galarza P, Carvallo MET, et al. Retrospective Analysis of Antimicrobial Susceptibility Trends (2000–2009) in Neisseria gonorrhoeae Isolates from Countries in Latin America and the Caribbean Shows Evolving Resistance to Ciprofloxacin, Azithromycin and Decreased Susceptibility to Ceftriaxone. Sex Transm Dis. 2012; 39 (10): 813–21.
37. Lahra MM. Surveillance of antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae in the WHO Western Pacific and South East Asian Regions, 2010. Commun Dis Intell. 2012; 36 (1): 95–100.
38. Gill J, Madhira BR, Gjertson D, et al. Transplant Tourism in the United States: a Single-Center Experience. Clin J Am Soc Nephro. 2008; 3 (6): 1820–8.
39. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, et al. New Delhi metallo-beta-lactamase 1 – producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010; 15 (46).
40. Prasad GVR, Shukla A, Huang M, et al. Outcomes of Commercial Renal Transplantation: a Canadian Experience. Transplantation. 2006; 82 (9): 1130–5.
41. Kortepeter MG, Seaworth BJ, Tasker SA, et al. Health Care Workers and Researchers Traveling to Developing-World Clinical Settings: Disease Transmission Risk and Mitigation. Clin Infect Dis. 2010; 51 (11): 1298–305.
42. Tomazic J, Pirs M, Matos T, et al. Multiple infections after commercial renal transplantation in India. Nephrol Dial Transpl. 2007; 22 (3): 972–3.
43. Tietz A, Frei R, Widmer AF. Transatlantic spread of the USA300 clone of MRSA. N Engl J Med. 2005; 353 (5): 532–3.
44. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011). Diagn Microbiol Infect Dis. 2013; 75 (3): 304–7.
45. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals. J Chemother. 2009; 21 (6): 611–20.
46. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gallegos B, et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from the Emerging Markets Resistance Surveillance Programme. Proceedings of the 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2013 Apr 27–30; Berlin, Germany. p. 1502.
47. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Leptidis J, et al. MRSA in Africa: Filling the Global Map of Antimicrobial Resistance. PLoS ONE. 2013; 8 (7): e68024.
48. Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, et al. Comparative in vitro activity of tigecycline and other antimicrobials against Gram-negative and Gram-positive organisms collected from the Asia-Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). Int J Antimicrob Agents. 2009; 33 (2): 130–6.

49. Mendes RE, Jones RN, Flamm RK, et al. Recent Resistance Surveillance Results from 12 Medical Centres Across China (2011). Proceedings of the 9th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance; 2013 Mar 13–15; Kuala Lumpur, Malaysia. p. 113.
50. Mendes R, Jones RN, Mendoza M, et al. Emerging Markets Resistance Surveillance Programme Report for 12 Asia-Pacific Nations (2011). Proceedings of the 9th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance; 2013 Mar 13–15; Kuala Lumpur, Malaysia. p. 179.
51. Deplano A, Witte W, van Leeuwen WJ, et al. Clonal dissemination of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Belgium and neighboring countries. Clin Microbiol Infect. 2000; 6 (5): 239–45.
52. Stenhem M, Örtqvist Å, Ringberg H, et al. Imported Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Sweden. Emerg Infect Dis. 2010; 16 (2): 189–96.
53. Werner G, Coque T, Hammerum A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Euro Surveill. 2008; 13 (47): 1–11.
54. Dowzicky MJ, Park CH. Update on antimicrobial susceptibility rates among gram-negative and gram-positive organisms in the United States: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2005 to 2007. Clin Ther. 2008; 30 (11): 2040–50.
55. Freeman JT, McBride SJ, Heffernan H, et al. Community-Onset Genitourinary Tract Infection due to CTX-M-15 – Producing Escherichia coli among Travelers to the Indian Subcontinent in New Zealand. Clin Infect Dis. 2008; 47 (5): 689–92.
56. Pitout JDD, Campbell L, Church DL, et al. Molecular Characteristics of Travel-Related Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli Isolates from the Calgary Health Region. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (6): 2539–43.
57. Tangden T, Cars O, Melhus A, et al. Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with Escherichia coli Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum-Beta-Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (9): 3564–8.
58. Babinchak T, Badal R, Hoban D, et al. Trends in susceptibility of selected gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal infections in North America: SMART 2005–2010. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013; 76 (3): 379–81.
59. Hawser SP, Badal RE, Bouchillon SK, et al. Monitoring the global in vitro activity of ertapenem against Escherichia coli from intra-abdominal infections: SMART 2002–2010. Int J Antimicrob Agents. 2013; 41 (3): 224–8.
60. Hsueh P-R. Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002–2010. Int J Antimicrob Agents. 2012; 40 Suppl: S1–3.
61. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al. Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program, 2007. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (8): 3280–4.
62. Bouchillon SK, Badal RE, Hoban DJ, et al. Antimicrobial susceptibility of inpatient urinary tract isolates of gram-negative bacilli in the United States: results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program: 2009–2011. Clin Ther. 2013; 35 (6): 872–7.
63. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73 (4): 354–60.
64. Lu PL, Liu YC, Toh HS, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009–2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Int J Antimicrob Agents. 2012; 40 Suppl: S37–43.
65. Tansarli GS, Athanasiou S, Falagas ME. Evaluation of Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Causing Urinary Tract Infections in Africa. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57 (8): 3628–39.
66. Cantón R, Akova M, Carmeli Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (5): 413–31.
67. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, et al. First Report on a Hyperepidemic Clone of KPC-3-Producing Klebsiella pneumoniae in Israel Genetically Related to a Strain Causing Outbreaks in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (2): 818–20.
68. Livermore DM, Walsh TR, Toleman M, et al. Balkan NDM-1: escape or transplant? Lancet Infect Dis. 2011; 11 (3): 164.
69. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, et al. The emerging NDM carbapenemases. Trends Microbiol. 2011; 19 (12): 588–95.
70. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother. 2012; 67 (7): 1597–606.
71. Pirs M, Andlovic A, Cerar T, et al. A case of OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a patient transferred to Slovenia from Libya, November 2011. Euro Surveill. 2011; 16 (50): 20042.

72. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). J Antimicrob Chemother. 2011; 66 (9): 2070–4.
73. Bogaerts P, Naas T, Wybo I, et al. Outbreak of Infection by Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Producing the Carbapenemase OXA-58 in Belgium. J Clin Microbiol. 2006; 44 (11): 4189–92.
74. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An Outbreak of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex Infection in the US Military Health Care System Associated with Military Operations in Iraq. Clin Infect Dis. 2007; 44 (12): 1577–84.
75. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39 (2): 105–14.
76. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik - Žohar T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2012 [internet]. 1st ed. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2013 [citirano 2013 Sep 12]. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz
77. Samuelsen Ø, Toleman MA, Sundsfjord A, et al. Molecular Epidemiology of Metallo-Beta-Lactamase-Producing Pseudomonas aeruginosa Isolates from Norway and Sweden Shows Import of International Clones and Local Clonal Expansion. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 54 (1): 346–52.
78. Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. Clin Infect Dis. 2001; 33 (8): 1393–6.
79. Abubakar I. Tuberculosis and air travel: a systematic review and analysis of policy. Lancet Infect Dis. 2010; 10 (3): 176–83.
80. WHO: anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Sep 2]. Dosegljivo na: www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf

Zoran Simonović[1]

Slovenske smernice in novosti na področju cepljenj in kemoprofilakse za potnike

Slovenian Guidelines for Travellers Vaccinations and Antimalarial Chemoprophylaxis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, rumena mrzlica, trebušni tifus, steklina, meningokokni meningitis, preventiva malarije, smernice

V Sloveniji se obravnava potnikov pred potovanjem odvija tako v ambulantah primarnega zdravstvenega varstva kot tudi v specializiranih ambulantah za potnike na Zavodih za zdravstveno varstvo. Medtem ko na primarnem nivoju zdravstvenega varstva potniki prejmejo predvsem splošne nasvete in navodila za zaščito zdravja na potovanju, v ambulantah za potnike omogočamo potnikom izvedbo vseh pri nas dosegljivih cepljenj ter predpisujemo in izdajamo kemoprofilaktična sredstva zoper malarijo. Mednarodne smernice za izvedbo posameznih cepljenj in preventivnega predpisovanja kemoprofilaktičnih sredstev se med seboj razlikujejo, zato je prihajalo do različnega svetovanja specifičnih preventivnih ukrepov med ambulantami za potnike v Sloveniji. Z namenom usklajenega priporočanja specifičnih cepljenj in zaščite pred malarijo smo zdravniki, ki delujemo v ambulantah za potnike, konec leta 2012 sprejeli smernice za izvedbo cepljenja proti rumeni mrzlici, trebušnemu tifusu, japonskemu encefalitisu, steklini, meningokoknemu meningitisu ter smernice za kemoprofilakso malarije. V smernice smo skušali zajeti tudi nova spoznanja na področju potovalne medicine, ki smo jim priča v zadnjih letih, predvsem na področju cepljenja proti rumeni mrzlici in preprečevanju malarije.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaccinations, yellow fever, typhoid fever, rabies, meningococcal meningitis, malaria prophylaxis, guidelines

In Slovenia, pre-travel consultation is provided by primary health care physicians where travellers can be educated for healthy travel and in specialized travel clinics localized in regional institutes of public health where specific vaccinations and antimalarial chemoprophylaxis can be administered. International guidelines for vaccinations and malaria prophylaxis for travellers differ, so consequently recommendations for specific preventive measures provided in our travel clinics have differed, sometimes significantly. Towards the end of the year 2012, travel medicine providers in regional institutes of public health developed national guidelines for vaccinations against yellow fever, typhoid fever, Japanese encephalitis, rabies, meningococcal meningitis and malaria chemoprophylaxis. New features and insights in the field of travel medicine, especially for yellow fever and malaria chemoprophylaxis, were included in these guidelines.

[1] Zoran Simonović, dr. med., Ambulanta za potnike, Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; zoran.simonovic@zzv-mb.si

UVOD

Potovalna medicina je interdisciplinarna veja medicine, katere osnovno področje delovanja je usmerjeno v zaščito zdravja potnikov, ki so na potovanju izpostavljeni drugačnim okoljskim in družbenim dejavnikom tveganja za zdravje kot doma. Gre za dinamično področje medicine, ki beleži svoj hiter strokovni razvoj šele zadnjih 25 let *(1)*. Znanje s področja potovalne medicine se hitro dopolnjuje in vse bolj temelji na z dokazi podprtih ocenah tveganja in učinkovitosti preventivnih ukrepov. Zaradi nenehno spreminjajoče se epidemiologije dejavnikov tveganja, novih spoznanj in hitrega razvoja že obstoječih in novih preventivnih strategij zahteva strokovno ukvarjanje s potovalno medicino stalno sledenje spremembam in novim dognanjem na tem področju.

Zaščito potnikov pred potovanjem v svetu izvajajo na nivoju primarnega zdravstvenega varstva ter v specializiranih potovalnih ambulantah. Ocenjuje se, da v razvitem delu sveta 35–50 % potnikov išče zdravstveni nasvet pred potovanjem, 10–20 % jih obišče ambulante za potnike *(2, 3)*. V Sloveniji področje obravnave potnikov pred potovanjem opredeljuje Zakon o nalezljivih boleznih oz. njemu podrejeni letni Programi imunoprofilakse in kemoprofilakse *(4)*. Ti določajo, da cepljenje potnikov, zaščito z zdravili proti malariji in svetovanje pred potovanjem opravljajo območni Zavodi za zdravstveno varstvo (ZZV). V ta namen na vseh devetih območnih ZZV delujejo ambulante za potnike, ki jih vodijo zdravniki z dodatnimi znanji s področja potovalne medicine.

Predvsem izvedba cepljenj ter predpis zdravil za kemoprofilakso in zdravljenje zahtevajo dobro poznavanje specifičnih indikacij ter kontraindikacij za izvedbo posameznega preventivnega ukrepa. Še posebej pomembno je dobro poznavanje indikacij in kontraindikacij pri odločanju za cepljenje proti rumeni mrzlici in pri predpisovanju antimalarikov, saj lahko strokovne napake na tem področju vodijo tudi do hudih okvar zdravja potnika.

Zaradi številnih sprememb in novosti na področju zaščite potnikov na potovanju ter medsebojno neusklajenih mednarodnih smernic za izvedbo posameznih cepljenj in predpisovanja kemoprofilakse malarije smo zdravniki, ki delamo v ambulantah za potnike na ZZV, konec leta 2012 sprejeli slovenske smernice za izvedbo cepljenj proti rumeni mrzlici, trebušnemu tifusu, japonskemu encefalitisu (JE), steklini, meningokoknemu meningitisu in za predpisovanje kemoprofilakse malarije, ki bodo omogočile usklajeno obravnavo slovenskih potnikov. Seveda so v nadaljevanju predstavljene smernice le vodilo zdravniku v ambulanti za potnike, saj so priporočila v potovalni medicini vedno individualno prilagojena vsakemu potniku posebej glede na potovalno destinacijo, značilnosti potovanja in osebne okoliščine potnika.

CEPLJENJE PROTI RUMENI MRZLICI

Rumena mrzlica je akutna virusna hemoragična bolezen, ki jo prenašajo okuženi komarji rodu *Aedes* in *Haemagogus*. Pojavlja se v tropskih predelih Afrike in Južne Amerike *(5)*. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) ocenjuje, da za rumeno mrzlico letno zboli okoli 200.000 ljudi, prijavljenih pa je le 50–1.200 primerov letno *(6)*. Tveganje za potnike je težko natančno opredeliti. Odvisno je od območja potovanja, trajanja izpostavljenosti, sezone pojavljanja bolezni na območju potovanja ter cepilnega statusa potnika. Ocenjeno tveganje za obolenje necepljenega potnika, ki dva tedna biva na endemskem območju v zahodni Afriki, je 50 na 100.000 potnikov, pri potovanju na endemskih območjih Južne Amerike pa 5 na 100.000 potnikov *(7)*. Tveganje se spreminja v odvisnosti od sezone aktivnosti komarjev, ki prenašajo virus rumene mrzlice. Povečano tveganje v zahodni Afriki je proti koncu deževne dobe in v začetku sušnega obdobja (julij–oktober), v Južni Ameriki pa med deževno dobo (januar–maj).

V letu 2011 sta SZO in ameriški Center za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) posodobila zemljevide tveganja za prenos rumene mrzlice na podlagi natančnejših podatkov o pojavljanju bolezni v lokalni populaciji ljudi in primatov, rezultatov seroepidemioloških raziskav, deleža precepljenosti lokalne populacije, distribucije vektorjev ter geografskih in vegetacijskih

značilnostih posameznih območij *(5)*. Območja pojavljanja rumene mrzlice so tako razdelili v endemska območja, prehodna območja ter območja z majhno možnostjo izpostavljenosti. Zemljevida Afrike in Južne Amerike z označenimi različnimi območji tveganja za prenos virusa rumene mrzlice se nahajata na spletni strani CDC: *http://www.cdc.gov/yellowfever/maps/*.

Cepljenje proti rumeni mrzlici se za zaščito potnikov priporoča le pri potovanju na endemska in prehodna območja pojavljanja rumene mrzlice. Pri potovanjih na območja z majhno možnostjo izpostavljenosti pa je cepljenje priporočeno le izjemoma po opravljeni individualni oceni tveganja, ki upošteva večjo izpostavljenost komarjem in posebnosti potovanja, kar se lahko odraža z večjo stopnjo tveganja za okužbo posameznega potnika. SZO je na seznam držav, ki predstavljajo tveganje za okužbo z rumeno mrzlico, uvrstila le države, ki zajemajo endemska in prehodna območja tveganja za rumeno mrzlico *(8)*. Glede na predhodna priporočila se od leta 2011 cepljenje za namen zaščite zdravja potnikov ne priporoča več rutinsko pri potovanjih v Eritrejo, Somalijo, Tanzanijo, Zambijo, vzhodne predele Etiopije in Kenije ter pacifiško obalo Kolumbije, Ekvadorja in Peruja.

Cepljenje proti rumeni mrzlici pa je ne glede na individualno oceno tveganja treba opraviti v primeru, ko država na podlagi mednarodnega zdravstvenega pravilnika (MZP) za vstop od potnika zahteva potrdilo o opravljenem cepljenju. Cepljenje proti rumeni mrzlici je namreč edino cepljenje, ki ga države smejo zahtevati pri vstopu potnika na njihovo ozemlje *(9)*. Cepljenje se lahko opravi le v cepilnih centrih, ki jih priznava SZO in mora biti zabeleženo v mednarodni cepilni knjižici (angl. *International Certificate of Vaccination*). Knjižica prične veljati deset dni po opravljenem cepljenju, ko se pri večini cepljenih tudi pojavi ustrezna zaščita. Junija 2013 je SZO uradno potrdila izsledke raziskav, ki so dokazovale dolgotrajno imunost po enkratnem cepljenju proti rumeni mrzlici in poživitvenih odmerkov na vsakih deset let ne priporoča več *(10)*. Slednje mora implementirati še MZP, po katerem se trenutno še vedno zahteva poživitveni odmerek na vsakih deset let po predhodnem odmerku cepiva *(9)*.

Obstajajo države, ki zahtevajo predhodno cepljenje od vseh potnikov pri vstopu na njihovo ozemlje, večina držav pa zahteva dokazilo o opravljenem cepljenju le pri potnikih, ki prihajajo iz endemskih držav za rumeno mrzlico, četudi gre le za tranzitne potnike, ki so preživeli več kot 12 ur na mednarodnem letališču v endemični državi za rumeno mrzlico. Nekatere države odstopajo od zgoraj navedenih pravil. Ena izmed izjem je Južnoafriška republika (JAR), ki zahteva potrdilo o cepljenju proti rumeni mrzlici od vseh potnikov, tudi tistih, ki prihajajo iz držav z zelo nizkim tveganjem za rumeno mrzlico in jih na uradnem seznamu držav z rumeno mrzlico SZO ne najdemo (npr. Zambija, Tanzanija), kot tudi od potnikov, ki so v tranzitu na letališču v državi s tveganjem za rumeno mrzlico, ne glede na čas, ki so ga preživeli na letališču (torej tudi manj kot 12 ur). Opis vstopnih zahtev posamezne države lahko najdemo na spletni strani SZO (*http://www.who.int/ith/chapters/ith2012en_countrylist.pdf*) in spletni strani CDC (*http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever-and-malaria-information-by-country.htm*). Necepljenim potnikom oz. potnikom brez dokazila o cepljenju lahko obmejni organi pri vstopu v državo, ki zahteva potrdilo o opravljenem cepljenju, vstop prepovejo ali pa jim ponudijo cepljenje in/ali zahtevajo do šestdnevno bivanje v karanteni.

Cepivo proti rumeni mrzlici velja za zelo varno cepivo, čeprav so neželeni učinki po cepljenju relativno pogosti *(11)*. Blago povišana telesna temperatura, glavobol in mialgija se pojavijo pri 10–30 % cepljenih oseb, pojavijo se nekaj dni po cepljenju in spontano izzvenijo v 5–10 dneh. Možen je tudi pojav zelo resnih neželenih učinkov po cepljenju, ki pa so izredno redki *(12)*. Med zelo resne neželene učinke cepljenja prištevamo anafilaktične reakcije po cepljenju, ki se pojavljajo pri 0,8–1,8/100.000 cepljenih oseb, ter s cepivom proti rumeni mrzlici povezano nevrološko (angl. *yellow fever vaccine-associated neurotropic disease*, YEL-AND) in viscerotropno bolezen (angl. *yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease*, YEL-AVD) *(7)*. Nevrološki zapleti po cepljenju s cepivom pro-

ti rumeni mrzlici, ki se pojavijo 3–28 dni po cepljenju in se redko končajo smrtno, se lahko kažejo z znaki meningoencefalitisa, akutnega diseminiranega encefalomielitisa, kot Guillain-Barréjev sindrom ali kot Bellova paraliza. YEL-AVD opredeljuje večorganska odpoved, ki se pojavi 1–8 dni po cepljenju in se kaže s hipotenzijo, hepatitisom, miokarditisom, odpovedjo ledvic in pljuč ter koagulopatijami. V 65 % primerov se tak zaplet konča smrtno.

Tako YEL-AND kot YEL-AVD se pojavljata praktično le ob prvem cepljenju proti rumeni mrzlici. Ocenjeno tveganje za pojav YEL-AND je 0,4–0,8/100.000 apliciranih odmerkov, za YEL-AVD pa 0,3–0,4/100.000 apliciranih odmerkov cepiva. Tveganje za pojav obeh oblik zapleta po cepljenju močno narašte pri cepljenju oseb, starejših od 60 let. Tveganje za YEL-AND znaša pri osebah, starih od 60–69 let, 1,6/100.000 odmerkov, pri starejših od 70 let pa 2,3/100.000. Tveganje za YEL-AVD je pri osebah, starih od 60–69 let, 1,0/100.000 odmerkov, kar je približno 4,4-krat višje tveganje kot pri mladih odraslih, pri starejših od 70 let pa 2,3/100.000, kar pomeni 13,4-krat višje tveganje za zaplet kot pa pri mladih odraslih osebah. Vzrok za povečano tveganje pri starejših od 60 let verjetno predstavlja upočasnjen in zapoznel imunski odgovor ter višja stopnja viremije, ki se pojavi po cepljenju starejše populacije *(13)*.

Cepljenje proti rumeni mrzlici je kontraindicirano pri *(14)*:

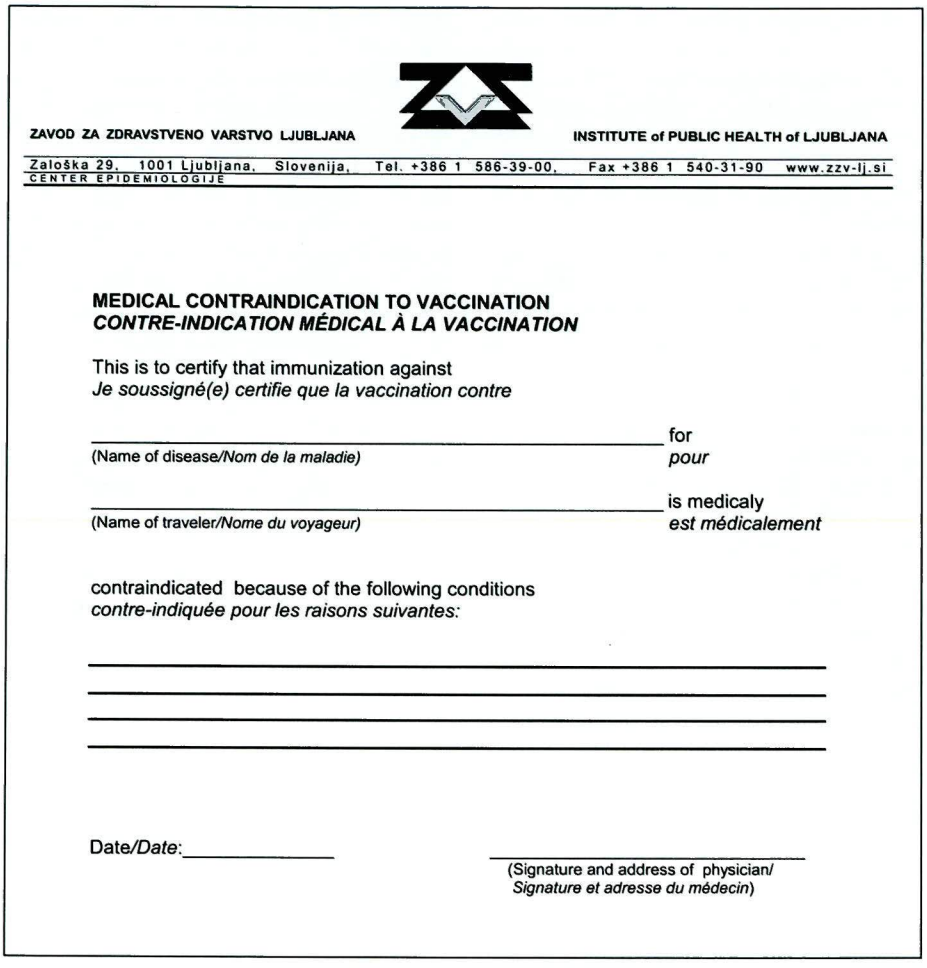
- hudi alergiji na sestavine cepiva (vključno z alergijami na jajca, jajčne izdelke, piščančje proteine, želatino),
- starosti manj kot šest mesecev,
- simptomatski okužbi s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) ali okužbi s HIV s CD4 limfociti T pod 200/ml oz. pod 15 % skupnih limfocitov T pri otrocih pod 6 let,
- boleznih priželjca, povezanih z moteno celično imunostjo (miastenija gravis, DiGeorgeov sindrom, timom), pri čemer odstranjen priželjc ni kontraindikacija za cepljenje,
- primarnih imunskih pomanjkljivostih,
- malignih neoplazmah,
- pri ljudeh po transplantacijah in
- pri ljudeh, ki prejemajo imunosupresivno in imunomodulatorno zdravljenje.

Kadar cepljenja ne smemo opraviti, moramo potniku svetovati dosledno izvajanje ukrepov za zaščito pred piki komarjev in mu izdamo potrdilo o opustitvi cepljenja zaradi zdravstvene kontraindikacije (slika 1).

V določenih primerih cepljenje proti rumeni mrzlici izvedemo izjemoma le po skrbnem tehtanju med tveganjem za okužbo in tveganjem za pojav neželenih učinkov. V kolikor je cepljenje potrebno le zaradi zadostitve zahtev posamezne države in ne zaradi dejanskega tveganja za okužbo, potem je upravičena izdaja potrdila o opustitvi cepljenja. Otrokom, mlajšim od devetih mesecev, potovanja na endemska območja rumene mrzlice odsvetujemo, v kolikor pa je potovanje z dojenčkom na visoko tvegana območja neodložljivo, je izjemoma možno tudi cepljenje otrok v starosti 6–8 mesecev. Tudi nosečnice cepimo le v primeru neodložljivega potovanja na območja visoke izpostavljenosti okužbi z virusom rumene mrzlice, sicer jim izdamo potrdilo o opustitvi cepljenja. Zelo pozorni moramo biti tudi pri cepljenju doječih mater. Opisani so trije primeri prenosa virusa rumeni mrzlici na dojenčke, mlajše od enega meseca, preko materinega mleka. V vseh primerih se je pri otrocih pojavil encefalitis, ki pa se je zaključil z ozdravitvijo. V kolikor je cepljenje doječe matere indicirano, se priporoča ustavitev dojenja za 2–3 ted-

Tabela 1. *Primerjava tveganj za obolenje in s cepljenjem povezano viscerotropno boleznijo. YEL-AVD – angl. yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease.*

Tveganje YEL-AVD		Tveganje za rumeno mrzlico		
vsi	> 60 let		Južna Amerika	Afrika
0,3–0,4/100.000	1,4–1,8/100.000	nizka aktivnost	0–1/100.000	ni znano
		visoka aktivnost	3–18/100.000	729/100.000



ZAVOD ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO LJUBLJANA
INSTITUTE of PUBLIC HEALTH of LJUBLJANA
Zaloška 29, 1001 Ljubljana, Slovenija, Tel. +386 1 586-39-00, Fax +386 1 540-31-90 www.zzv-lj.si
CENTER EPIDEMIOLOGIJE

MEDICAL CONTRAINDICATION TO VACCINATION
CONTRE-INDICATION MÉDICAL À LA VACCINATION

This is to certify that immunization against
Je soussigné(e) certifie que la vaccination contre

_____ for
(Name of disease/*Nom de la maladie)* *pour*

_____ is medicaly
(Name of traveler/*Nome du voyageur)* *est médicalement*

contraindicated because of the following conditions
contre-indiquée pour les raisons suivantes:

_____
_____
_____
_____

Date/*Date*:_____

_____
(Signature and address of physician/
Signature et adresse du médecin)

Slika 1. *Primer potrdila o opustitvi cepljenja proti rumeni mrzlici ob zdravstveni kontraindikaciji.*

ne po cepljenju. Cepljenje oseb, starejših od 60 let, samo po sebi ni kontraindicirano, je pa pri cepljenju s prvim odmerkom cepiva v tej starostni skupini treba pretehtati med tveganjem za okužbo in tveganjem za pojav hudih neželenih zapletov po cepljenju.

Kadar izvedba cepljenja proti rumeni mrzlici s strani vstopne države ni obvezna, je pa iz vidika potovanja na endemska oz. prehodna območja rumene mrzlice za zaščito zdravja potnika priporočena, si pri odločitvi za ali proti izvedbi cepljenja pomagamo s tehtanjem razmerja tveganja za obolenje in tveganja za pojav resnih neželenih učinkov cepljenja (tabela 1) *(15)*.

CEPLJENJE PROTI TREBUŠNEMU TIFUSU

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da zaradi trebušnega tifusa letno zboli okoli 16 milijonov ljudi, bolezen pa terja okoli 600.000 smrti na leto *(16)*. Največje tveganje za okužbo potnikov predstavljajo dežele južne Azije, Bližnjega vzhoda in osrednje Afrike *(17)*. Obstoječa cepiva izkazujejo približno 75 % učinkovitost. Cepljenje je priporočljivo tudi zaradi porajajoče se odpornosti na antibiotike. V Sloveniji je trenutno dosegljivo le inaktivirano polisaharidno cepivo, ki je namenjeno cepljenju starejših od dveh let. Zašči-

ta po cepljenju z leti relativno hitro upada, zato se poživitveni odmerki cepiva priporočajo tri leta po zadnjem odmerku. Od leta 2013 je pri nas možno tudi cepljenje s kombiniranim cepivom proti hepatitisu A in tifusu, s katerim se lahko cepijo osebe, starejše od 15 let. Oralno cepivo proti tifusu v Sloveniji ni na voljo.

Leta 2010 je CDC opravil revizijo tveganja za okužbo po posameznih državah in priporočil za preventivno cepljenje potnikov *(18)*. Kar 26 držav centralne in vzhodne Evrope, ki so jih predhodno uvrščali med tvegane za okužbo, so uvrstili med nizko tvegane destinacije, za katere cepljenja potnikom ne priporočajo več.

V Sloveniji cepljenje proti trebušnemu tifusu močno priporočimo vsem potnikom, ki potujejo v Indijo, Pakistan, Afganistan, Bangladeš, Nepal, Butan in Šrilanko. Priporočimo ga tudi vsem potnikom, ki bodo imeli stike z lokalnim prebivalstvom in bodo potovali po državah podsaharske Afrike (izjema JAR), državah Srednje Amerike (izjema karibski otoki razen Haitija) in državah Južne Amerike (izjema Argentina, Čile, Urugvaj) ter državah jugovzhodne Azije. Potnikom, ki bodo potovali na območja severne Afrike, JAR, Turčije, Bližnjega vzhoda, centralne Azije, Kitajske, pacifiških in karibskih otokov, cepljenje svetujemo, kadar bodo zaradi načina potovanja bolj izpostavljeni okužbi (> 1 mesec, bivanje v lokalnih skupnostih, uživanje hrane, ki jo pripravijo domačini). Pri potovanjih v vse države Evrope, vključno z Rusijo, države Severne Amerike, v Avstralijo in na Novo Zelandijo, na Japonsko, v Južno Korejo, Argentino, Čile in Urugvaj pa cepljenja ne priporočamo.

CEPLJENJE PROTI JAPONSKEMU ENCEFALITISU

Japonski encefalitis je virusno obolenje, ki ga prenašajo komarji rodu *Culex*. Velika večina okužb poteka blago s povišano temperaturo in glavobolom ali povsem brez simptomov, le pri približno 0,5 % okuženih oseb se razvije huda oblika meningoencefalitisa, ki pa se v približno 30 % konča smrtno, pri 50 % preživelih bolnikov pa se pojavijo trajne okvare osrednjega živčevja *(19)*. JE se endemično pojavlja v deželah jugovzhodne in južne Azije, kjer letno zabeležijo 35.–50.000 primerov bolezni. JE se pojavlja vse od jugovzhodnega dela Rusije do Papue Nove Gvineje in severne Avstralije ter od Japonske do Indije. Tveganje za okužbo potnikov je odvisno od območja potovanja, deževne dobe, trajanja potovanja, aktivnosti na poti in osebnih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za pojav klinično izražene oblike bolezni in razvoj nevroloških posledic. Bolezen se pojavlja sezonsko (poletni meseci oz. čas monsunskega deževja ter zgodnja jesen), na nekaterih območjih (npr. Indonezija, Filipini) pa se JE pojavlja tekom celega leta, z največjim tveganjem za okužbo po deževni dobi. Tveganje za okužbo in eventualni razvoj bolezni je največje na podeželju, v bližini riževih polj. Tveganje za bolezen pri potnikih je manj kot 1/100.000 potnikov *(19)*.

V Evropi se za cepljenje proti JE uporablja zelo učinkovito inaktivirano cepivo, pripravljeno na celični kulturi, ki ga cepljeni zelo dobro prenašajo *(20)*. Bazično cepljenje se izvede z dvema odmerkoma cepiva z razmakom 28 dni. Zaščita se pojavi v obdobju enega meseca po drugem odmerku cepiva. Poživitveni odmerek se priporoča 12–24 mesecev po osnovnem cepljenju pred ponovno izpostavljenostjo okužbi. Cepljenje je bilo sprva indicirano le za starejše od 17 let. Sredi leta 2013 je cepivo s strani Evropske agencije za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) dobilo dovoljenje tudi za uporabo pri otrocih, starejših od dveh mesecev *(21)*. V raziskavah je bila potrjena učinkovitost in varnost cepljenja otrok, starih 1–3 leta, s polovičnim odmerkom cepiva ter otrok v starosti 3–12 let z odmerkom za odrasle.

Cepljenje priporočamo slovenskim potnikom, ki potujejo za dlje kot mesec dni na endemska območja v času sezone JE. Smiselno pa je tudi za potnike, ki potujejo za krajši čas na ruralna območja in bodo izvajali aktivnosti v bližini riževih polj, še posebej če na potovalni destinaciji poteka izbruh bolezni.

CEPLJENJE PROTI STEKLINI

Steklina ostaja v določenih predelih sveta visoko enzootična, še posebej je tveganje za okužbo veliko v Afriki, Aziji in Latinski Ameriki *(22)*. Nekaterim potnikom svetujemo predekspozicijsko (PrEP) cepljenje proti ste-

klini v odvisnosti od trajanja in vrste potovanja ter dosegljivosti ustrezne poekspozicijske (PEP) obravnave na potovalni destinaciji. PrEP cepljenje pri nas svetujemo vsem potnikom, ki potujejo za daljši čas, ter potnikom, ki bodo imeli večje tveganje za izpostavljenost ugrizom sesalcev in manjšo možnost pravočasne oskrbe s PEP (kolesarjenje, trekingi, potovanje po ruralnih območjih). PrEP cepljenje sestoji iz treh odmerkov cepiva v enem mesecu (0., 7., 21.–28. dan), poživitveni odmerki pa za potnike niso potrebni.

CEPLJENJE PROTI MENINGOKOKNEMU MENINGITISU

Meningokokne okužbe se pojavljajo po vsem svetu. Nosilcev bakterije *Neisseria meningitidis* je 4–35 % populacije *(23)*. Meningokokni meningitis se v Evropi pojavlja z incidenco 0,2–14/100.000 prebivalcev. Še posebej veliko tveganje za okužbo predstavlja t. i. meningitični pas v podsaharski Afriki, ki sega od Senegala, Gambije in Gvineje na Atlantski obali do Južnega Sudana in Etiopije na vzhodu Afrike. Povečano tveganje za okužbo predstavljajo tudi dogodki, ki se jih udeleži veliko število ljudi, kot je npr. romanje v Meko, za katerega je cepljenje proti meningokoknim okužbam obvezno.

Cepljenje proti meningokoknim okužbam v Sloveniji priporočamo vsem potnikom, ki potujejo v dežele meningitičnega pasu v času ponavljajočih se epidemij od decembra do junija ter potnikom, ki potujejo za več kot mesec dni in bodo v tesnem kontaktu z lokalnim prebivalstvom (odprave, misijoni, poučevanja, delo z otroki ipd.).

KEMOPROFILAKSA MALARIJE

Pri priporočilih za kemoprofilakso malarije moramo upoštevati individualno oceno tveganja za malarijo ter učinkovitost, indikacije, kontraindikacije in možne neželene učinke antimalarikov. Malarija je potencialno smrtna bolezen. Smrtni potek je navadno posledica zapoznelega zdravljenja; tveganje je večje pri otrocih, nosečnicah, starejših potnikih, osebah brez vranice in potnikih z oslabelim imunskim sistemom *(8)*.

Smernice za predpisovanje antimalaričnih sredstev različnih mednarodnih in nacionalnih teles se med seboj zelo razlikujejo. Pregledali smo trenutno veljavne smernice SZO in CDC ter angleška, kanadska, nemška in švicarska priporočila ter za pripravo slovenskih smernic izbrali vmesno pot med občasno nasprotujočimi si mednarodnimi priporočili *(7, 8, 24–27)*. V grobem smo določili smernice za preventivno predpisovanje antimalarikov za posamezne potovalne destinacije glede na nivo tveganja za malarijo, vsekakor pa končna odločitev o kemoprofilaksi temelji na individualni oceni tveganja glede na potovalno destinacijo, značilnosti potovanja in osebne okoliščine vsakega potnika posebej.

Antimalarike priporočamo vsem potnikom in pri vseh vrstah potovanja pri potovanju na območja visokega in srednjega tveganja za malarijo:

- vse države podsaharske Afrike z izjemo Mauritiusa in Reuniona, Sejšelov, Zelenortskih otokov, Namibije južno od Windhoeka, Bocvane za območja južno od črte Charles Hill–Mahalapy, Lesota, JAR (izjema je skrajni vzhod – Krüger park) in Svazija (izjema vzhoda polovica države);
- otoke v Tihem oceanu (Papua Nova Gvineja, Vanuatu in Solomonovi otoki);
- Honduras, Gvatemalo, severovzhodno tretjino Nikaragve, Belize, južno od Belmopan City, skrajni jug Paname, Haiti ter zahodno tretjino Dominikanske republike na meji s Haitijem;
- amazonski predeli Brazilije, Venezuele, Gvajane, Surinama, Francoske Gvajane, Peruja, Bolivije, Ekvadorja (tudi pacifiška obala) in Kolumbije ter
- Jemen, Afganistan, Iran (le jugovzhodni del države), Pakistan, Indijo (le severovzhodni del in osrednji del države med črtama Udajpur–Kolkata in Goa–Chenai), Mjanmar, Laos, Kambodžo, Indonezijo (vsi otoki razen Balija in Jave), Filipine, Malezijo (le notranjost Bornea) in Vietnam (le notranjost države).

Izjemo predstavljajo velika mesta v Afriki (Nairobi, Harare, Addis Abeba), srednji Ameriki (Gvatemala City, Panama City, plovba skozi panamski prekop) in Aziji: Aden, Manila in osrednji otoki Filipinov, velika mesta v In-

diji, Daka, Rangun in Mandalay, Angkor Wat, Siem Reap in Phnom Penh.

Antimalarikov načeloma ne predpišemo potnikom, ki potujejo na območja z nizkim tveganjem za malarijo, razen v primeru večjega tveganja za okužbo in težji potek malarije (nosečnice, otroci, osebe brez vranice, povečana izpostavljenost):

- Paragvaj (jugovzhod države) in Argentina (skrajni sever in severovzhod);
- Mehika (na meji z Gvatemalo), Dominikanska republika (vzhodni dve tretjini države), Salvador, Kostarika ter
- Turčija, Gruzija, Armenija, Azerbajdžan, Sirija, Irak, Oman, Uzbekistan, Kirgizistan, Tadžikistan, Nepal, Butan, Šrilanka, Bangladeš, Kitajska (razen ruralni deli Junana), Južna Koreja, Severna Koreja, Tajska, Malezija (razen notranjost Bornea), Singapur, Brunei, Vietnam (razen notranjost).

Antimalarikov ne predpisujemo za območja brez tveganja za malarijo ali za območja z zanemarljivo majhnim tveganjem:

- Evropa, Severna Amerika, Avstralija, Nova Zelandija in pacifiški otoki (izjema Solomonovi otoki in Vanuatu);
- Zahodna Sahara, Maroko, Alžirija, Libija, Egipt;
- Jamajka in vsi ostali karibski otoki, razen Haitija in Dominikanske republike;
- Urugvaj, Čile ter
- Japonska, Mongolija, Kazahstan, Turkmenistan, Maldivi, arabski polotok z izjemo Jemna.

ZAKLJUČEK

Predstavljene smernice za izvedbo specifične zaščite s cepljenjem in kemoprofilakso malarije so namenjene zdravnikom, ki obravnavajo potnike v specializiranih ambulantah za potnike, z namenom usklajenega svetovanja preventivnih cepljenj in antimalarične zaščite slovenskim potnikom. Smernice ne vključujejo cepljenja proti hepatitisu A in B, obnovitvenega cepljenja proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju ter cepljenja proti gripi, ki prav tako spadajo med potniška cepljenja, a jih izvajajo tudi zdravniki primarnega zdravstvenega varstva in ne predstavljajo večje dileme pri odločitvi za njihovo izvedbo oz. neizvedbo.

Zdravniki v ambulantah za potnike imajo dolžnost stalnega spremljanja novosti in sprememb na področju potovalne medicine. Izvedba posameznega cepljenja ob prisotnosti kontraindikacij ali predpis neustrezne kemoprofilakse malarije lahko pripelje tudi do usodne strokovne napake.

LITERATURA

1. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1499–539.
2. Van Herck K, Van Damme P, Castelli F, et al. Knowledge, attitudes and practices in travel-related infectious diseases: the European airport survey. J Travel Med. 2004; 11: 3–8.
3. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. Guidelines for the practice of travel medicine: an Advisory Committee Statement. Can Commun Dis Rep. 1999; 25: 1–6.
4. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2013. Uradni list RS št. 15/2013.
5. Jentes ES, Poumerol G, Gershman MD, et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. Lancet Infect Dis. 2011; 11: 622–32.
6. World Health Organization, Division of Epidemiological Surveillance and Health Situation Trend Assessment. Global health situation and projections: estimates. Ženeva: World Health Organization; 1992.
7. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2012. New York: Oxford Univerity Press; 2012.
8. World Health Organization. International travel and health 2012. Ženeva: World Health Organization; 2012.
9. World Health Organization. International health regulations (2005). Report no.: A58/55. Ženeva: WHO; 2005.

10. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever WHO Position Paper – June 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88: 269–84.
11. EMA. Stamaril – Summary of Product Characteristics [internet]. EMA [citirano 2013 Jul 12]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Stamaril_30/WC500009522.pdf
12. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? Curr Opin Immunol. 2009; 21: 308–13.
13. Roukens AH, Soonawala D, Joosten SA, et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: a prospective controlled cohort study. PLoS One. 2011; 6: e27753.
14. Staples JE, Gershman M, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-7): 1–27.
15. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. Expert Rev Vaccines. 2012; 11: 427–48.
16. World Health Organization. Typhoid vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2000; 75: 257–64.
17. Ekdahl K, de Jong B, Andersson Y. Risk of travel-associated typhoid and paratyphoid fevers in various regions. J Travel Med. 2005; 12: 197–204.
18. Johnson KJ, Gallagher NM, Mintz ED, et al. From the CDC: New Country-Specific Recommendations for Pre-Travel Typhoid Vaccination. J Travel Med. 2011; 18: 430–3.
19. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, et al. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010; 59: 1–27.
20. Jelinek T. IXIARO® updated: overview of clinical trials and developments with the inactivated vaccine against Japanese encephalitis. Expert Rev Vaccines. V tisku 2013.
21. EMA. Ixiaro: EPAR – Product information [internet]. EMA [citirano 2013 Jul 12]. Dosegljivo na: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000963/WC500037287.pdf
22. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. Second report. Ženeva: World Health Organization; 2012.
23. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Wkly Epidemiol Rec. 2011; 86: 521–40.
24. Chiodini P, Hill D, Lalloo D, et al. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom 2007. London: Health Protection Agency; 2007.
25. Public Health Agency of Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and treatment of Malaria Among International Travellers. CCDR. 2008; 34 (S3): 1–45.
26. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). Empfehlungen zur Malariavorbeugung, 2013 [internet]. 2013 [citirano 2013 Jul 12]. Dosegljivo na: http://dtg.org/uploads/media/Malaria_2013.pdf
27. Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schweizerische Arbeitsgruppe für Reisemedizin (SAR). Malaria update 2011. Bull BAG. 2011; 13: 280–1.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 25–32

Ondina Jordan Markočič[1]

Značilnosti potnikov, ki so obiskali potniško ambulanto Zavoda za zdravstveno varstvo Ljubljana v letih 2007–2011

Profile of Travellers Who Visited Travel Clinic of the Institute of Public Health of Ljubljana, 2007–2011

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: struktura, potnik, destinacija, zaščita

IZHODIŠČA. Od leta 2005 dalje v potniški ambulanti Zavoda za zdravstveno varstvo Ljubljana posvečamo večjo pozornost potnikom v mednarodnem prometu. Naša ambulanta je ena od devetih potniških ambulant, ki so del regionalnih zavodov. Letno jo obišče približno polovica slovenskih potnikov, ki to storitev potrebujejo oz. želijo. Namen prispevka je prikazati demografsko strukturo potnikov, ki so obiskali našo ambulanto, potovalne destinacije, za katere so želeli zdravstveno zaščito in za kakšno zaščito so se odločali. METODE. Opravili smo retrospektivno raziskavo za petletno obdobje od januarja 2007 do decembra 2011, v kateri smo obdelali podatke iz 15.966 evidenčnih zapisov potnikov, ki so pred potovanjem obiskali našo potniško ambulanto. REZULTATI. Slabe tri četrtine potnikov je bilo prebivalcev ljubljanske zdravstvene regije, več kot polovica je imela višješolsko, univerzitetno ali višjo izobrazbo, ženske (53 %) so nekoliko pogosteje iskale obravnavo kot moški (47 %). Pri dobrih dveh tretjinah potnikov potovanje ni trajalo več kot mesec dni. Najpogosteje izbrane destinacije potnikov so bile v Aziji Tajska, Indija in Indonezija, v Afriki Kenija, Tanzanija in Južna Afrika, v Amerikah pa Peru, Brazilija in Mehika. Potovanja so potniki bolj pogosto načrtovali v drugi polovici leta. Za zaščito s cepljenjem proti hepatitisu A ali hepatitisoma A in B sta se odločili dve tretjini obravnavanih, proti rumeni mrzlici tretjina, za zaščito z antimalariki pa dobra tretjina. ZAKLJUČKI. Menimo, da večina potnikov še vedno ni pravočasno obveščena o možnostih zaščite in tudi ustrezno zaščitena pred potovanjem na področja, kjer so razširjene tropske bolezni. Odločitev za cepljenje proti rumeni mrzlici je bila v večini vezana na potovanje v endemsko področje te bolezni in obveznosti zaščite. Z izobraževanjem in informiranjem strokovnjakov kot tudi laične javnosti lahko to spremenimo.

ABSTRACT

KEY WORDS: structure, traveller, destination, protection

BACKGROUNDS. From 2005 onwards, the travel clinic of the Institute of Public Health of Ljubljana devotes more attention to travellers in international traffic. Our clinic is one of nine travel clinics, which are located in regional public health institutes, and visited annually by about half of the Slovenian travellers who need or want this service. The purpose of this paper was to demonstrate the structure of travellers, who have visited our clinic, destinations where they wanted protection and what kind of protection they decided for. METHODS. We con-

[1] Ondina Jordan Markočič, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; ondina.jordan@zzv-lj.si

ducted a retrospective study of recorded data regarding 15,966 travellers, during the period from January 2007 to December 2011, who have visited our travel clinic before travelling. RESULTS. A little less than tree-quarters of the travellers were residents of Ljubljana health region, more than half of the travellers have a college degree or higher, women (53%) seeked advice more often than men (47%). In more than two-thirds of the travellers the length of travel did not exceed one month. The most visited destinations of our travellers were Thailand, India and Indonesia in Asia, Kenya, Tanzania and South Africa in Africa and Peru, Brazil and Mexico in Americas. The travellers mostly planned their tours in the second half of the year. Two-third of the present travellers decided to vaccinate against hepatitis A or hepatitis A and B, one third against yellow fever and more than a third of them decided for protection with antimalarials. CONCLUSIONS. We believe that the majority of travellers is still not timely informed of all protection options against tropical diseases, when travelling to these areas. The decision for vaccination against yellow fever was mostly linked to travelling to an endemic area and the obligation to get vaccined. Through education and information professionals as well as lay public can make a difference.

UVOD

Od leta 2005 dalje v potniški ambulanti Zavoda za zdravstveno varstvo Ljubljana posvečamo večjo pozornost potnikom v mednarodnem prometu. Osrednja lega, koncentracija študentov v glavnem mestu ter koncentracija poslovnih potovanj, humanitarnih odprav in poklicnih misij je terjala, da smo okrepili dejavnost na področju svetovanj potnikom ter zaščite s cepljenji in zdravili. Od leta 2005 smo tudi registrirani pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) kot eden od centrov za cepljenje proti rumeni mrzlici. Postali smo najbolj obiskana tovrstna ambulanta v državi in letno v povprečju oskrbimo 3.800 potnikov, kar je približno polovica vseh naših potnikov, ki potrebujejo ali želijo tako storitev. Cilj raziskave je prikazati strukturo popotnikov, ki obiščejo ambulanto za potnike, prikazati destinacije, za katere potrebujejo posvet oz. ustrezno zdravstveno zaščito in za kakšno zaščito se odločijo.

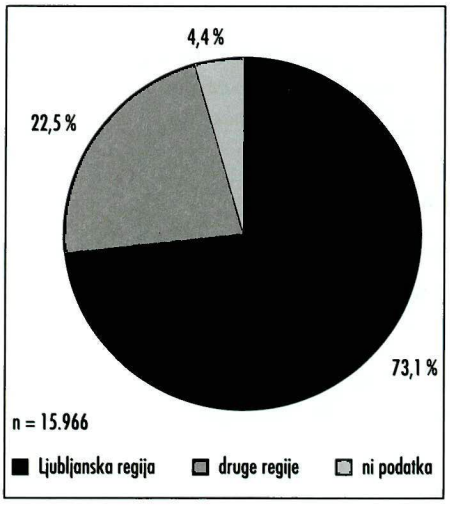
METODE IN MATERIALI

Opravili smo retrospektivno raziskavo za petletno obdobje od januarja 2007 do decembra 2011, v kateri smo obdelali podatke iz 15.966 evidenčnih zapisov potnikov, ki so pred potovanjem obiskali našo potniško ambulanto in bili na posvetu zaradi zdravstvene zaščite pred potovanjem. Podatke smo obdelali v programu Epi Info in pripravili opisno analizo.

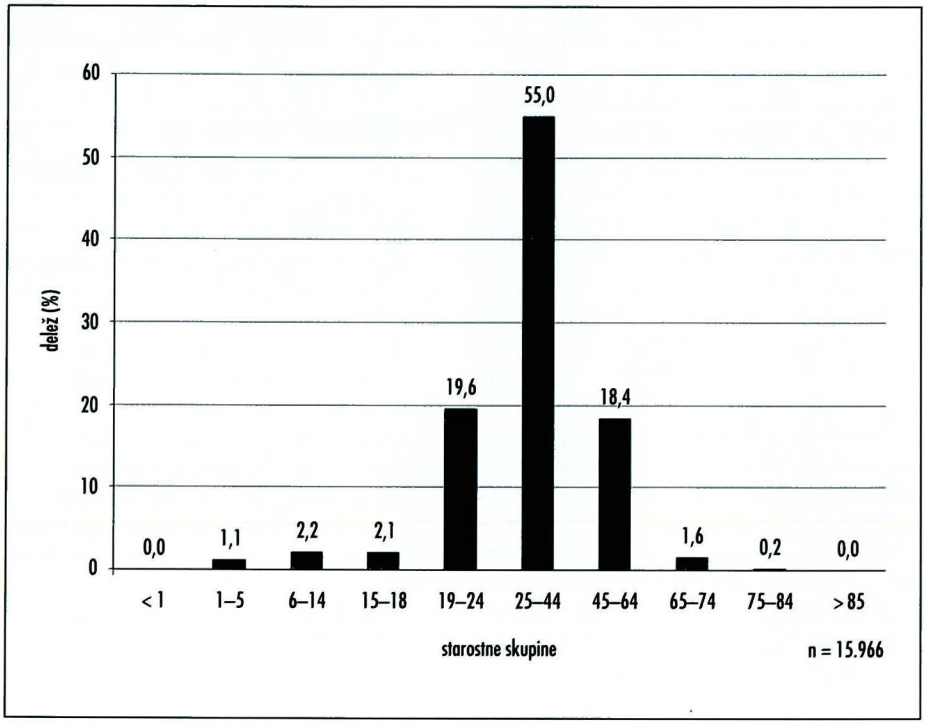
REZULTATI

Demografske značilnosti potnikov

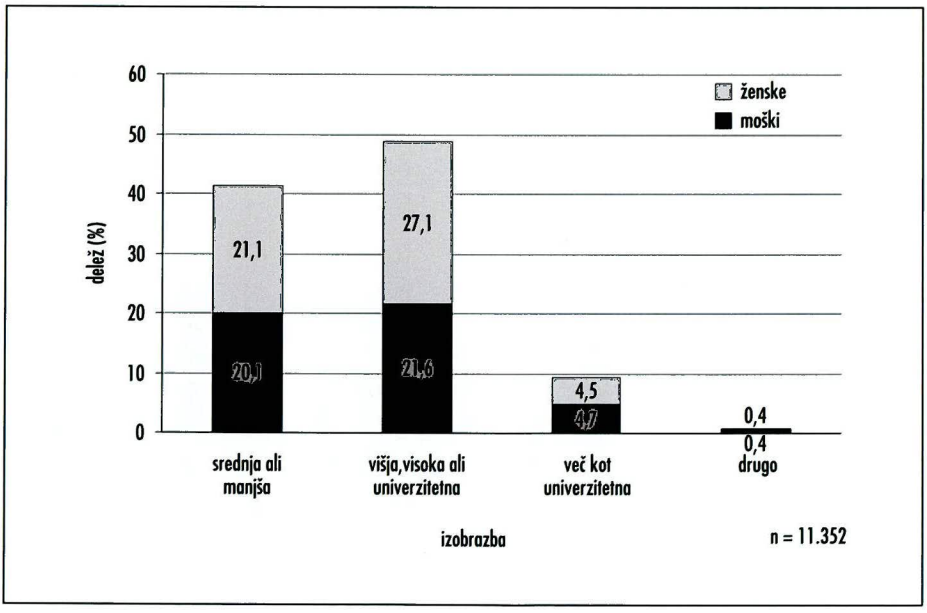
Malo manj kot tri četrtine potnikov, ki so obiskali našo potniško ambulanto, je prebivalcev ljubljanske zdravstvene regije (slika 1), ker jim



Slika 1. *Delež potnikov po regiji stalnega bivališča. n – število vzorcev.*



Slika 2. *Delež potnikov po starostnih skupinah. n – število vzorcev.*



Slika 3. *Delež potnikov po spolu in izobrazbi. n – število vzorcev.*

je naša ambulanta najbližja. Predvidevamo, da so potniki iz drugih regij študenti z začasnim bivališčem v Ljubljani oz. dnevni delovni migranti, ki se zaradi službe v Ljubljani raje odločijo za obisk v naši ambulanti kot v ambulanti regijskega zavoda svojega bivališča.

Od potnikov se je za obravnavo v naši ambulanti odločilo nekaj več žensk (53 %) kot moških, povprečna starost je bila 33 let. Na sliki 2 je prikazan delež potnikov po starostnih skupinah: dojenčki (< 1 leto), predšolski otroci (1–5 let), osnovnošolski otroci (6–14 let), dijaki (15–18 let), študentje (19–24 let), mlajši aktivni prebivalci (25–44 let), starejši aktivni prebivalci (45–64 let), mlajši upokojeni prebivalci (65–74 let), starejši upokojeni prebivalci (75–84 let) in starostniki (> 85 let).

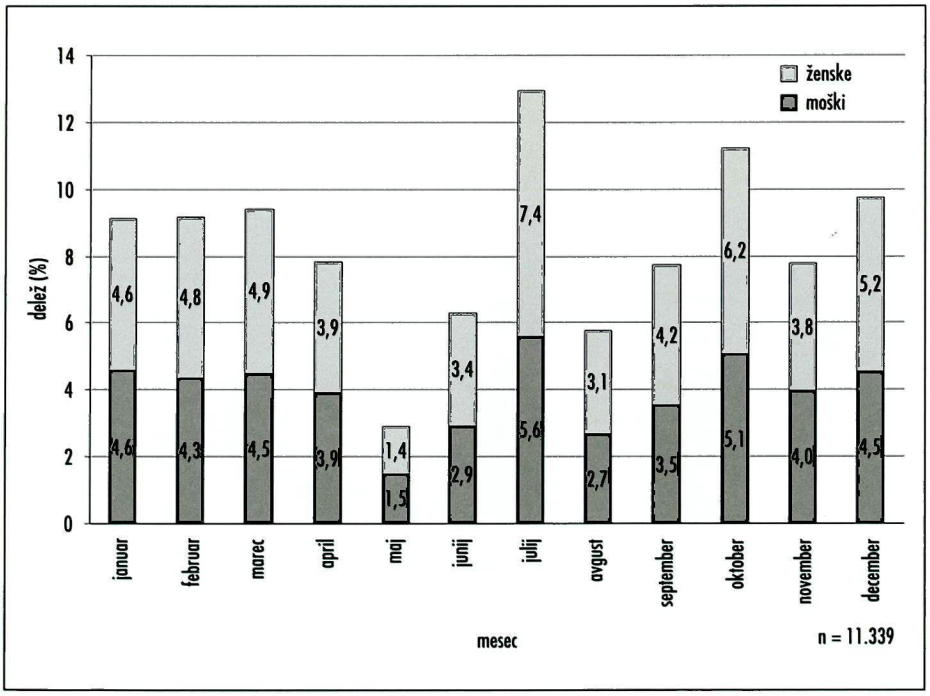
Po izobrazbeni strukturi je 29,3 % potnikov navedlo srednješolsko ali manjšo izobrazbo, višješolsko, visokošolsko ali univerzitetno izobrazbo je navedlo 34,6 % potnikov, več kot univerzitetno izobrazbo je navedlo 6,6 % potnikov. Kar 28,9 % potnikov ni želelo navesti podatka o izobrazbi, 0,6 % potnikov je pri izobrazbi navedlo drugo. Izobrazbeno strukturo in spol potnikov, ki so izobrazbo navedli prikazuje slika 3.

Značilnosti potovanj

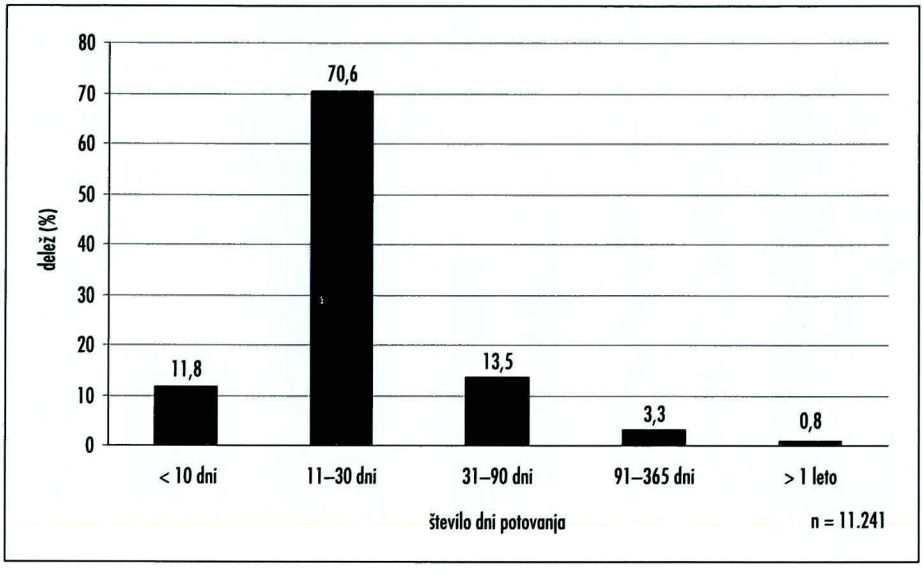
Potniki so svoja potovanja pogosteje načrtovali v drugi polovici leta (55,2 %) kot v prvi (44,8 %), čeprav bistvenih razlik ni. Potovanja so bila razporejena čez celo leto, največ jih je bilo v juliju, oktobru in decembru, najmanj pa v maju (slika 4).

Pri 82,4 % potnikov potovanje ni bilo daljše od enega meseca, od teh jih je le 11,8 % potovalo manj kot 10 dni (slika 5). Pri potovanjih do enega meseca je šlo za turistične in popotniške oblike potovanj z agencijo ali pa v lastni organizaciji. Pri krajših potovanjih do 10 dni je šlo v glavnem za poslovna potovanja. Ostalo so bila potovanja zaradi študija ali dela.

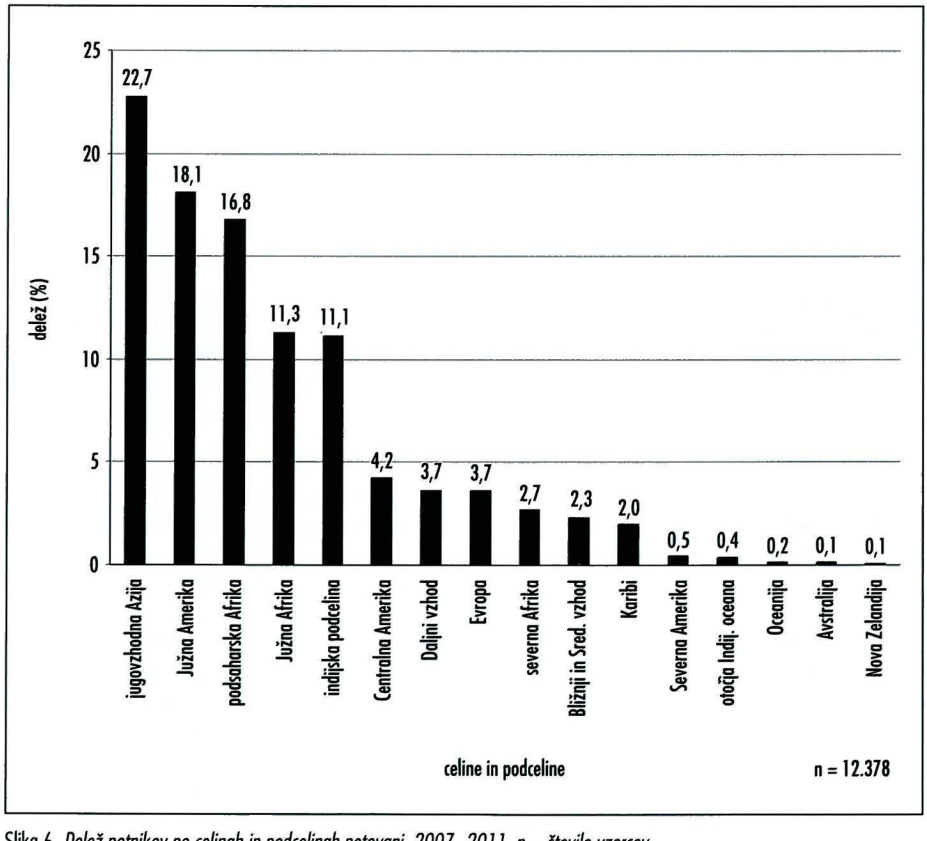
Podatka o destinaciji ni navedlo 22,5 % potnikov. Od navedenih destinacij je v Azijo potovalo 39,7 % potnikov, v Afriko 30,9 % potnikov, v Amerike 24,9 % potnikov, v Evro-



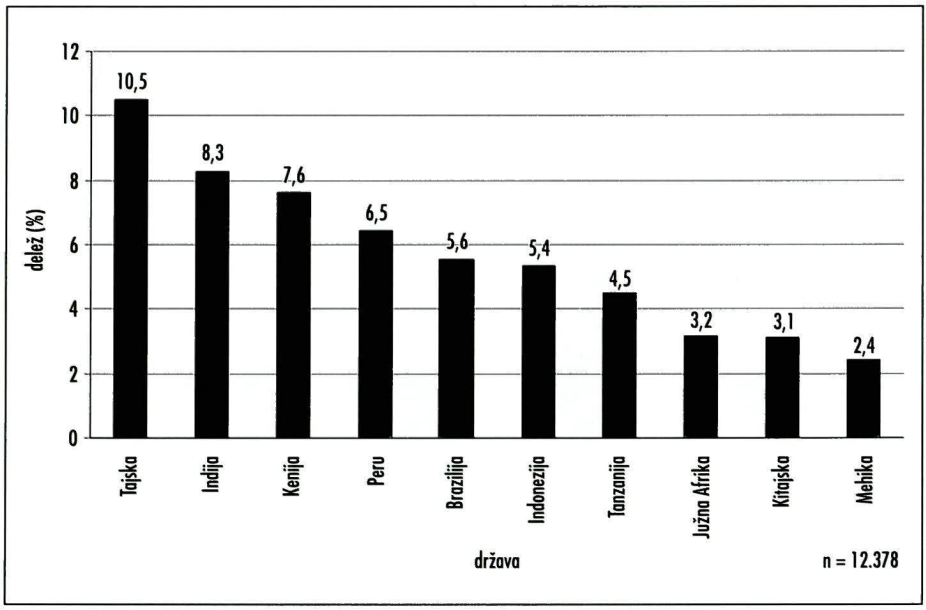
Slika 4. *Delež potnikov po mesecu odhoda na potovanje in spolu. n – število vzorcev.*



Slika 5. *Delež potnikov po trajanju potovanja. n – število vzorcev.*



Slika 6. *Delež potnikov po celinah in podcelinah potovanj, 2007–2011. n – število vzorcev.*



Slika 7. *Delež potnikov po državi potovanja, 2007–2011. n – število vzorcev.*

po 3,7 % in 0,8 % drugam. Delež potnikov po celinah in podcelinah prikazuje slika 6. Najpogostejše destinacije potnikov v naši ambulanti so bile v Aziji Tajska, Indija in Indonezija, v Afriki Kenija, Tanzanija in Južna Afrika, v Amerikah pa Peru, Brazilija in Mehika (slika 7).

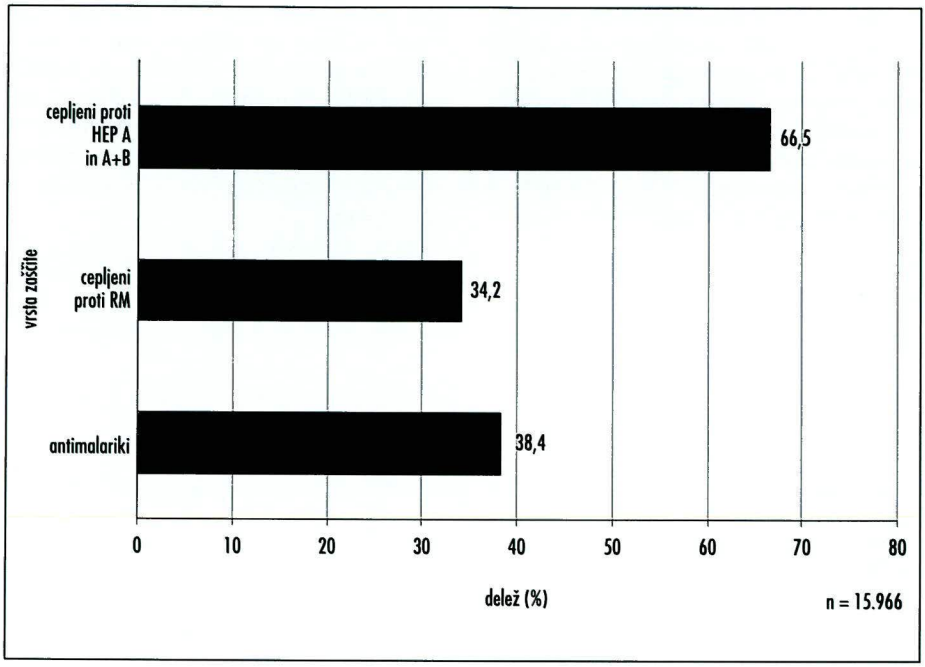
Cepljenja in zaščita z antimalariki

Za zaščito s cepljenjem proti hepatitisu A ali hepatitisoma A in B se je odločilo 66,5 % obravnavanih potnikov, proti rumeni mrzlici 34,2 %, za zaščito z antimalariki pa 38,4 % (slika 8). Odločitev za cepljenje proti rumeni mrzlici je bila v večini vezana na potovanje v endemsko področje te bolezni in obveznost zaščite.

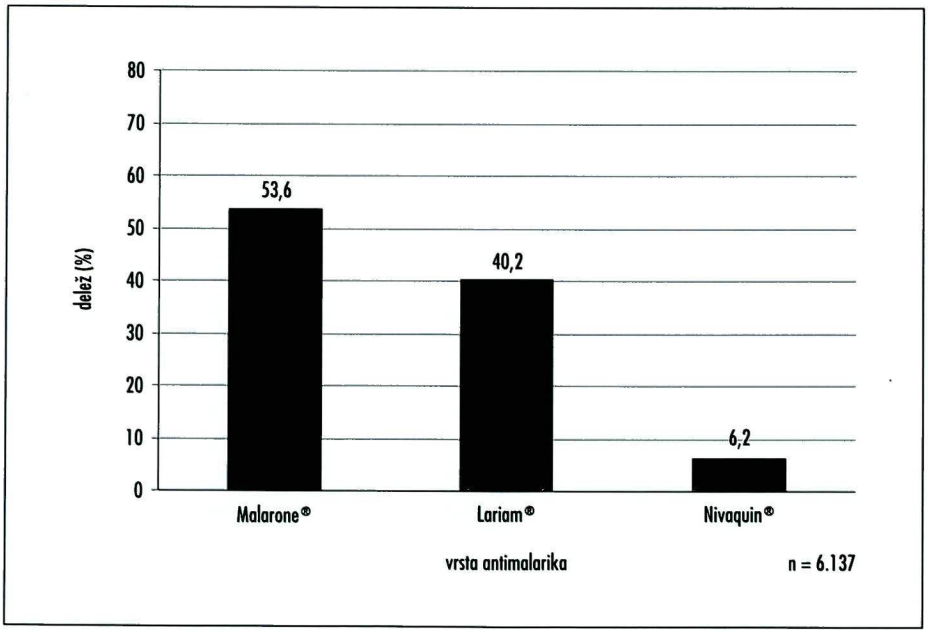
Slika 9 prikazuje delež antimalarikov, ki smo ga priporočili potnikom za preventivo. Odločitev potnika za vrsto antimalarika ni bila odvisna samo od načina jemanja, stranskih učinkov in cene, temveč v prvi vrsti predvsem od tega, za katero področje se določena vrsta antimalarika svetuje (povezano z odpornostjo povzročitelja malarije na določeno vrsto antimalarika).

ZAKLJUČEK

Verjamemo, da ljudje iščejo svetovanje in cepljenje pred potovanjem predvsem zato, ker lokalni predpisi v nekaterih državah določajo obvezno zaščito pred rumeno mrzlico s cepljenjem za popotnike, turiste in emigrante. Izdaja potrdila o opravljenem cepljenju proti rumeni mrzlici je glavni dejavnik za posvet pred potovanjem v Afriko. V prvi vrsti je potnik tisti, ki je odgovoren za svoje zdravje na potovanju in ima pravico do zdravstvene zaščite. Če nima možnosti pridobiti pravih informacij in ustrezne zaščite pred potovanjem na področja z večjim tveganjem za zdravje, ne more uveljaviti te svoje pravice. S prvimi vprašanji v zvezi s potovanjem se običajno obrne na svojega izbranega zdravnika, saj mu najbolj zaupa. Zdravnik v primarnem zdravstvenem varstvu bi se moral zavedati, da bo v svoji praksi slej ko prej naletel tudi na te vrste vprašanj. Zato je pomembno, da v okviru svojega izobraževanja pridobi nekaj osnovnega znanja tudi na področju potovalne medicine. Tako je lahko bolj suveren pri podajanju zdravstvenih nasvetov za potovanja in pri izvajanju ali usmerjanju na določena cepljenja ter zaščito z zdravili, ki je za



Slika 8. *Delež potnikov, cepljenih proti hepatitisu A, B, rumeni mrzlici in delež potnikov, ki so prejeli antimalarično zaščito z zdravili. n – število vzorcev. Hep A – hepatitis A, A+B – hepatitis A in B, RM – rumena mrzlica.*



Slika 9. *Delež potnikov po vrsti prejetega antimalarika. n – število vzorcev.*

potnika, namenjenega v tropske ali subtropske kraje obvezna oz. priporočena. Znanje o tropskih boleznih in njihovem zdravljenju je pomembno za diagnozo najbolj pogostih simptomov in sindromov po potovanju. Ostale vsebine, pomembne za ohranjanje dobrega zdravja na potovanju, v našem dodiplomskem študijskem programu medicine nimajo svojega mesta, čeprav je potovalna medicina v razvitem svetu priznana veja medicine, ki vključuje strokovnjake iz različnih strokovnih področij. Potovalna medicina je veliko več kot izdajanje potrdil, z njenim priznanjem in z ustreznim izobraževanjem in informiranjem strokovne kot laične javnosti pa lahko to spremenimo.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 33–7

Anja Radšel[1]

Potovanje z otroki

Travelling with Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: otroci, potovanje, potovalna bolezen, svetovanje, cepljenje

Število družin, ki potujejo z otroki v revnejše predele sveta z nam tujimi boleznimi, iz leta v leto narašča. Posebno otroci, mlajši od pet let, so zaradi svojih vedenjskih vzorcev in narave telesa bolj ogroženi zaradi različnih nevarnosti, ki spremljajo takšna potovanja. Za varno in zadovoljno potovanje celotne družine je ključno temeljito in pravočasno svetovanje pred odhodom, na potovanju pa čim bolj dosledno upoštevanje navodil.

ABSTRACT

KEY WORDS: children, travelling, travel disease, counselling, vaccination

Each year there is a growing number of families travelling with children to remote and exotic parts of the world. Especially young children under five are due to different behaviour and some body functions prone to more severe disease course and increased frequency of injuries. For the travel to be safe and satisfactory a thorough and prompt pre-travel counselling is crucial beside taking care of all important precautions at all times during the travel itself.

[1] Anja Radšel, dr. med., Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; anja.radsel@mf.uni-lj.si

UVOD

Potovanje z otroki v eksotične predele sveta je za družino lahko zelo prijetna in nepozabna izkušnja, če se nanj dobro pripravijo in dosledno upoštevajo prejete potovalne nasvete. Otroški organizem zaradi drugačne telesne gradnje in nezrelega obrambnega sistema deluje drugače kot odrasli, otroci so bolj nagnjeni k dehidraciji, nekatere okužbe (npr. malarija, tuberkuloza itd.) potekajo pri njih v hujši obliki. Med najpogostejšimi težavami otrok na potovanju so driska, kožne spremembe, povišana telesna temperatura in poškodbe *(1)*.

SPLOŠNA NAČELA

Posvet pri zdravniku

Dobra priprava na potovanje družine z otroki se začne s pravočasnim zdravniškim posvetom, ki naj bo vsaj dva meseca pred odhodom. Starši morajo s seboj prinesti natančen geografski načrt potovanja in navesti podrobnosti, kot so časovni okvir, narava potovanja, seznam aktivnosti, načini prenočitev in transporta. Poleg tega morajo natančno podati otrokovo zdravstveno anamnezo in predložiti njegovo cepilno knjižico. Na potovanju večkrat zbolijo otroci družin, katerih namen potovanja je obisk prijateljev ali družine, saj se pogosto zadržujejo v bolj preprostih predelih in dlje časa *(2, 3)*.

Na podlagi dobljenih podatkov je treba oceniti tveganja, jih razumljivo predstaviti staršem in se skupaj dogovoriti o ukrepih za preprečevanje. Treba je opozoriti na ureditev dobrega zdravstvenega zavarovanja, ki po potrebi krije tudi nujen transport domov in kontakt do zanesljive in kakovostne zdravstvene oskrbe na kraju potovanja.

Dodatki v potovalni lekarni

Starše je dobro opremiti s seznamom zdravil in pripomočkov, ki jih morajo poleg običajne potovalne lekarne nesti s seboj *(4, 5)*:

- zanesljiv termometer,
- zdravilo proti vročini in bolečinam (svečke so zaradi bolj nadzorovanega vnosa zanesljivejše od sirupa),
- viale s fiziološko raztopino,
- nosni dekongestiv (npr. Operil®),
- starosti primerno sredstvo za blaženje bolečin v žrelu,
- mazilo za nego pordele kože pri dojenčkih (koža v perigenitalnem predelu, v gubah – npr. Bepanthen®, druga negovalna mazila),
- hladilno/antihistaminsko mazilo za blaženje srbenja po pikih žuželk,
- sistemski antihistaminik v sirupu,
- zdravilo proti slabosti,
- zaščitno kremo pred soncem z mineralnim zaščitnim faktorjem (UVA in UVB) nad 15,
- repelent z N,N-dietil-meta-toluamidom (DEET),
- praške za oralno rehidracijsko tekočino (po izbiri – lahko se kupijo tudi na licu mesta),
- pet ali deset kubične brizge za pomoč pri vnašanju zdravil,
- razkužilo za roke,
- vlažne robčke za kožo,
- otrokova redna zdravila in
- običajne osnovne pripomočke za prvo pomoč (zloženci, obliži itd.).

Posebna pozornost je potrebna pri otrocih, ki imajo kronične bolezni in motnje v delovanju imunskega odziva. Preventivno predpisovanje antibiotikov pri otrocih odsvetujemo. V primeru hujših zdravstvenih težav je otroka, iz varnostnih razlogov in zaradi lokalno specifičnih vzorcev bakterijske občutljivosti in odpornosti, vedno treba odvesti k zdravniku. Zdravila, ki jih otrok redno prejema, ali nekatera druga, kot so antipiretiki, je dobro predpisati v zadostni količini oz. za celoten čas potovanja, saj na samem mestu morda niso dosegljiva. Starše majhnih otrok je dobro opremiti z brizgami za pomoč pri dajanju zdravil v obliki sirupov ali zdrobljenih tablet, saj pogosto sami nočejo zaužiti sirupa z žličko in ga je lažje preko brizge stisniti v usta.

Higienski ukrepi

Higienski ukrepi so zelo pomembni, vendar še posebej pri majhnih otrocih pogosto v celoti težko izvedljivi. Ključna je dobra higiena rok s temeljitim umivanjem z milom in razkuževanjem.

Prehrambeni ukrepi

Otroci lahko uživajo vso hrano, ki je sveže pripravljena, dobro prepečena in skuhana. Od

sveže zelenjave in sadja lahko uživajo vse, kar se da olupiti. Pri pokvarljivih mlečnih živilih je treba preveriti, če so bili ustrezno shranjeni v primerno hladnem prostoru in zaprti embalaži in ter jih zaužiti le sveže. Izogibati se je treba svežim napitkom, saj so ti lahko pripravljeni iz oporečne vode ali ledu. Odsvetujemo uživanje sladoleda.

Zaščita pred žuželkami

Zaščita pred žuželkami je nujna v vseh malaričnih področjih v mraku in ponoči, v obalnih predelih z možnostjo denge (ali krajih, kjer se vektorsko prenašajo druge bolezni) pa tudi čez dan. Svetujemo nošenje lahkih, svetlih in ohlapnih oblačil z dolgimi rokavi, spanje pod z insekticidom prepojeno mrežo (preveriti je treba, da je cela, brez lukenj), uporabo repelentov z vrednostjo DEET do 50 % (paziti je treba, da se repelent ne nanaša na otrokove roke ali okolico ust, zvečer naj se ga s kože spere). Repelentov, tudi tistih, ki vsebujejo DEET, ne uporabljamo pri otrocih, mlajših od dveh mesecev *(4)*.

Zaščita pred soncem

Za učinkovito zaščito pred soncem je potrebna dosledna uporaba pokrivala, sončnih očal, kreme z zaščitnim mineralnim faktorjem vsaj 15 (primerno za vse otroke, starejše od šestih mesecev), nanos katere je treba redno (na dve uri) ponavljati. Pri kopanju naj bo otrok oblečen v zaščitno kopalno majico in hlače (najbolje z dolgimi rokavi in hlačnicami preko kolen) ter pokrit s pokrivalom. Dojenčki, mlajši od šestih mesecev, naj bodo v senci in oblečeni v dolga, lahka oblačila. Na manjše, izpostavljene predele kože je dovoljeno nanesti manjše količine zaščitne kreme.

Kopanje

Zaradi morebitne prisotnosti patogenov kopanje v lokalnih jezerih in tekočih vodah v tropskem pasu odsvetujemo. Podobno velja za bazene, ki pogosto niso pravilno vzdrževani. Otroci so še posebej ogroženi, saj pri kopanju pogosto pogoltnejo vodo in se okužijo že z manjšim številom bolezenskih organizmov. Prav tako je zaradi nesreč, povezanih z vodo, otroke v vodi ali njeni bližini treba ves čas nadzorovati in jih opremiti z ustreznimi plavalnimi pripomočki. Kopanje v morju je primerno le na za to označenih mestih in se drugod, zaradi nepoznavanja morskih tokov in podvodne flore in favne, odsvetuje.

Prevoz

Prevoz mora biti skrbno izbran in dobro organiziran. S prometom povezane nesreče so namreč vodilni vzrok smrti tudi med otroškimi popotniki. Izbrana potovalna vozila morajo biti varna, z izkušenim voznikom in opremljena z vsemi varnostnimi pripomočki, ki so predpisani za uporabo pri nas. To velja tudi za otroške sedeže, ki jih je najbolje vzeti s seboj (na voljo so potovalne različice). V revnejših deželah potovanje z lokalnimi javnimi prevoznimi sredstvi načeloma odsvetujemo, saj so ta pogosto v slabem stanju in prenatrpana. Prav tako zaradi drugačnih nenapisanih cestnih pravil in načina vožnje odsvetujemo uporaba koles in motorjev.

Za sprehod z majhnimi otroci po mestu, predvsem po natrpanih delih, kot so npr. tržnice, je zelo priročna uporaba različnih nosilk. Pogosto se na potovanju otroci prevažajo v prenosnih zložljivih vozičkih (»marela«), ki pa morajo biti v dobrem stanju, ustrezati otrokovi velikosti in starosti, otrok pa mora biti v njem pravilno pripet (tovrstni potovalni vozički so glavni razlog padcev in poškodb povezanih z uporabo vozičkov in niso primerni za dojenčke, mlajše od šestih mesecev).

Letalski prevoz je načeloma varen za otroke vseh starosti, ki pa morajo biti svoji velikosti primerno nameščeni in pripeti. Neprijeten občutek v ušesih ob vzletanju in pristajanju pri majhnih otrocih ublažimo s spodbujanjem požiranja in žvečenja oz. pri dojenčkih z dojenjem in hranjenjem po steklenički. Zelo pomembne so tudi proste dihalne poti, kar po potrebi zagotovimo z uporabo nosnih dekongestivov. Če ima otrok težave s potovalno slabostjo, lahko predpišemo antiemetik (dimenhidrat ali difehidramin), ki ju je zaradi možnih stranskih učinkov, predvsem v obliki izrazitega nemira dobro preizkusiti že doma *(2)*.

Stik z živalmi

Neposrednim stikom z živalmi se je dobro izogibati. Posebej je treba paziti na potepuške

pse, opice ali druge živali, ki lahko z ugrizom prenašajo steklino.

CEPLJENJA

Poleg ustaljenih cepljenj, uvrščenih v redni cepilni program, so na voljo dodatna cepljenja, ki ščitijo proti nekaterim boleznim, ki otroka lahko ogrožajo na potovanju *(6–8)*. Odločitev o dodatnem cepljenju pred odhodom je odvisna od cepilnega statusa otroka ter kraja, časa in načina potovanja. Če otrok še ni osnovno precepljen, ali je do odhoda na voljo prekratek čas za izvedbo rednega cepljenja, se ga lahko cepi po pospešeni shemi. Zaščitna protitelesa v zadostni količini nastanejo po 14–21 dneh *(8)*. Hkrati lahko otrok dobi več odmerkov različnih cepiv, ne sme pa se jih dajati več dni zapored (med odmerki mora miniti določeno časovno obdobje).

Od cepljenj, ki niso vključena v naš redni program, najpogosteje prideta v poštev: cepljenje proti rotavirusom (pri dojenčkih) in cepljenje proti virusu hepatitisa A (po prvem letu starosti). Za vstop v nekatere dežele je obvezno cepljenje proti rumeni mrzlici (ne pred devetim mesecem) *(8)*. Cepljenje proti meningokoku je priporočljivo pred potovanjem v dežele meningokoknega pasu v sušni dobi (december–junij) *(8)*. Proti pnevmokoku cepimo le ogrožene skupine otrok, ne glede na potovanje. Cepivo proti tifusu je na voljo otrokom po drugem letu starosti, nudi pa le 50–80 % zaščito *(8)*. Novo cepivo proti japonskem encefalitisu je priporočljivo samo za otroke, ki se bodo v endemičnih področjih zadrževali več kot tri mesece. Tuberkuloza pri otrocih, mlajših od pet let, lahko poteka v hujši obliki z vnetjem možganov. Zato se za otroke te starosti, ki bodo več mesecev prebili skupaj z lokalnimi prebivalci v predelih z večjo stopnjo prekuženosti s tuberkulozo, svetuje enkratni odmerek cepiva proti tuberkulozi.

Če otrok še ni bil osnovno cepljen in ga starši ne želijo cepiti, potovanje v dežele, kjer obstaja tveganje za izpostavljenost tem boleznim, s strokovnega stališča odsvetujemo. Sicer se ga lahko cepi po pospešeni shemi tudi z osnovnimi cepivi.

NAJPOGOSTEJŠE TEŽAVE

Driska in dehidracija

Driska in dehidracija sta med najpogostejšimi težavami otrok na potovanju. Manjši otroci in dojenčki so zaradi svojih higienskih navad in še ne dobro vzpostavljenega delovanja obrambnega sistema bolj dovzetni za bolezni, ki se prenašajo fekalno-oralno in že manjša količina zaužitih povzročiteljev lahko sproži bolezen. Zaradi drugačnega razmerja med površino in prostornino telesa otroci, v primerjavi z odraslimi, ob driski tudi hitreje dehidrirajo.

Starši morajo poznati znake dehidracije: nezanimanje za okolico (apatičnost), suha usta in bel obložen jezik, manjša količina izločenega urina. V primeru bruhanja in driske mora otrok zaužiti toliko tekočine, da ti znaki izginejo. Priporočljivo je, da starše seznanimo s podatkom o potrebnem normalnem dnevnem vnosu tekočine glede na otrokovo telesno maso (otroci do 10 kg 100 ml/kg telesne mase, 10–20 kg 1000 ml + 50 ml za vsak kg nad 10 kg, otroci nad 20 kg 1500 ml + 20 ml za vsak kg nad 20 kg; v izračun niso vštete izgube zaradi bruhanja, driske in povečanega potenja ob povišani telesni temperaturi) *(4)*.

Svetujemo pitje oralne rehidracijske tekočine (ki je dobro dosegljiva v lekarnah tudi v deželah v razvoju), dieta ni potrebna. Matere dojenčkov naj nadaljujejo z dojenjem. V primeru nezmožnosti pitja tekočin zaradi bruhanja, krvavih primesi v blatu ali ob sočasno povišani temperaturi je vedno potreben obisk zdravnika.

Okužbe dihal

Okužbe dihal so pogoste in običajno povzročene z virusi in večinoma blage narave. Ključna je dobra nosna higiena s spiranjem in uporabo nosnih dekongestivov. Zdravniško pomoč je treba iskati v primeru kašlja in povišane telesne temperature z le blago izraženimi prehladnimi znaki.

Povišana telesna temperatura

Povišana telesna temperatura je lahko znak bakterijske okužbe ali malarije. V kolikor temperatura nad 38,5 °C vztraja več kot 48 ur in

je otrok tudi po vnosu antipiretika adinamičen in samo poležava, je potreben takojšen pregled pri zdravniku pediatru. Med pogostejšimi bakterijskimi boleznimi pridejo v poštev okužba sečil, tifus, pljučnica, malarija itd.

Malarija

Za preprečevanje malarije, ki pri otrocih lahko poteka v hujši obliki kot pri odraslih in jih pogosteje tudi življenjsko ogrozi, je v endemskih področjih otrokom treba dajati zaščito z zdravili, ki jih izberemo glede na otrokovo telesno maso in kraj potovanja. Zelo pomembno se je potruditi, da otrok zaužije vse potrebne odmerke v pravilnih časovnih presledkih, tudi če mu okus ali konsistenca zdravila nista všeč. Za dojenčke vseh starosti in telesne mase sta glede na regijski profil odpornosti plazmodijev na antimalarična zdravila primerna meflokin in klorokin (imata tudi časovno prijazen način jemanja – enkrat tedensko), za otroke, težje od petih kilogramov, pa je na voljo tudi atovakon/progvanil *(9)*. Tablete se za lažji vnos lahko zdrobijo. Za manjšo verjetnost stranskih učinkov je vsa zdravila priporočljivo jemati s hrano ali mlekom.

ZAKLJUČEK

Svetovanje pred potovanjem je za družino z otroki izjemno pomembno, saj otroci spadajo v ogroženo skupino, ki je posebej dovzetna za nekatere težave in bolezni. Vse preventivne ukrepe je treba predstaviti na način, ki bo starše motiviral v zadostni meri, da bodo z njimi, ne glede na otrokove muhe, potrpežljivo in dosledno vztrajali ter z varnim potovanjem otroku podarili zabavno in dragoceno življenjsko izkušnjo, ki se je bodo skupaj še dolgo z veseljem spominjali.

LITERATURA

1. Fox TG, Manaloor JJ, Christenson JC. Travel-related infections in children. Pediatr Clin North Am. 2013; 60 (2): 507–27.
2. Weinberg N, Weinberg M, Maloney SA. Traveling Safely with Infants & Children. In: Brunette GV, ed. CDC Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2012.
3. Krishnan N, Purswani M, Hagmann S. Severe dengue virus infection in pediatric travelers visiting friends and relatives after travel to the Caribbean. Am J Trop Med Hyg. 2012; 86 (3): 474–6.
4. Radsel A. Potovanje z otroki. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 27–33.
5. Srovin T. Potovanje z otroki. Med Razgl. 2004; 43 Suppl 3; 31–8.
6. Rongkavilit C. Immunization for pediatric international travelers. Pediatr Ann. 2011; 40 (7): 346–50.
7. Mackell SM. Vaccine Recommendations for Infants & Children. In: Brunette GW, ed. CDC Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2012.
8. Kroger AT, Strikas RA. General Recommendations for Vaccination & Immunoprophylaxis. In: Brunette GV, ed. CDC Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2012.
9. Arguin PM, Tan KR. Malaria. In: Brunette GV, ed. CDC Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2012.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 39–50

Mojca Matičič[1]

Spolno prenosljive okužbe pri potnikih

Sexually Transmitted Infections in Travellers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovanje, spolno prenosljive okužbe, spolno vedenje, tropi

Potniki s tveganim spolnim vedenjem so izpostavljeni spolno prenosljivim okužbam, ki predstavljajo poseben zdravstveni problem. V tropih sta njihova pojavnost in obolevnost visoka, nekatere med njimi pa so endemično omejene le na ta področja. Značilno se v tropih ob kliničnem sindromu uretritisa in cervicitisa zelo pogosto pojavljajo spolno prenosljive okužbe z razjedami in povečanimi bezgavkami. Tudi epidemiologija okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti in hepatitisa B je drugačna. Predstavljen je pregled spolno prenosljivih okužb, spolnega vedenja na potovanju in priporočila za preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje spolno prenosljivih okužb pri popotnikih. Izpostavljene so novosti glede globalizacije pojavljanja spolno prenosljivih okužb in mikrobov, odpornih na priporočene antibiotike.

ABSTRACT

KEY WORDS: travel, sexually transmitted infections, sexual behaviour, tropics

Travellers with risky sexual behaviour are exposed to sexually transmitted infections representing a complex healthcare problem. This applies especially to the tropics due to the high incidence and prevalence of sexually transmitted infections, as well as their endemic constraints to certain geographic areas. Besides the clinical syndromes of urethritis and cervicitis, genital ulcerative sexually transmitted infections with adenopathy are commonly present. The epidemiological characteristics of infection with human immunodeficiency virus and hepatitis B may also be specific. The review focuses on the presentation of sexually transmitted infections and sexual behaviour in travellers with regard to their prevention, diagnosis and treatment options. The upcoming globalisation of sexually transmitted infections as well as microbes, resistant to recommended antibiotics, are presented.

[1] Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; mojca.maticic@kclj.si

UVOD

Potovanje že od davnine pa do danes predstavlja enega vodilnih dejavnikov tveganja za razširjanje spolno prenosljivih okužb (SPO), saj odstranjuje številne socialne tabuje, ki posamezniku v domačem okolju zamejujejo njegovo spolno vedenje *(1, 2)*. V zadnjih 20–30 letih beležimo izreden porast mobilnosti prebivalstva, tako znotraj nacionalnih meja kot tudi zunaj njih *(3)*. Večino mednarodnih potnikov predstavljamo prav Evropejci, saj nas je leta 2008 55,2 % (508,7 milijonov) prestopilo meje svoje države *(2)*. Evropa pa za svetovne potnike tudi ostaja najzanimivejša destinacija, saj jo je istega leta obiskalo kar 52,0 % vseh potnikov *(2)*. Veliko potnikov se odloča tudi za potovanja v manj razvita, subtropska in tropska področja, kjer prevladujejo za ta področja endemične SPO. Najrazličnejše raziskave so potrdile, da je populacija ljudi, ki potujejo zaradi različnih vzrokov, izpostavljena zvečani nevarnosti za SPO *(4)*. Kar 5–51 % potnikov se namreč na kratkotrajnih potovanjih predaja priložnostnim spolnim odnosom, delež pa je še mnogo večji pri dalj časa trajajočih potovanjih *(5, 6)*. Spolno prenosljive okužbe so ob malariji, črevesnih parazitih, driski in amebozi v tropih eden od petih najpogostejših razlogov, zaradi katerih domačini obiščejo zdravnika *(7, 8)*. Od približno 50 milijonov ljudi, ki vsako leto potujejo iz razvitih dežel v nerazvite, jih kar 8–19 % po povratku išče pomoč pri zdravniku zaradi različnih zdravstvenih težav, med katerimi pomembno mesto zasedajo tudi SPO *(9, 10)*. Raziskava iz leta 2008 je pokazala, da so glede na klinične sindrome, zaradi katerih so potniki iskali zdravniško pomoč v mreži EuroTravNet na vseh koncih sveta, v povprečju trije odstotki vseh sindromov pripadali SPO, od tega največ pri potnikih v dežele jugovzhodne Azije (štirje odstotki) in Evrope (pet odstotkov) *(2)*. V zadnjih nekaj letih prav na področju SPO, povezanih s potovanji, beležimo nekaj pomembnih novosti, tako glede odpornosti povzročiteljev na priporočeno antibiotično zdravljenje kot tudi glede incidence njihovega pojavljanja *(11)*.

POVZROČITELJI SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB

Med 35 mikrobi, ki se, nekateri praviloma, drugi pa lahko, prenašajo s spolnim stikom, in povzročajo najmanj 25 različnih kliničnih sindromov, najdemo bakterije, viruse, glive, praživali in ektoparazite (tabela 1). Zaradi praktičnosti jih delimo na t. i. klasične (sifilis, gonoreja, klamidijski limfogranulom, mehki čankar, donovanoza) in moderne (negonokokni uretritis, genitalni herpes, genitalne bradavice) *(8)*. Medtem ko je pojavnost prvih zelo visoka predvsem v tropskih predelih, so druge pogoste tako v razvitem kot v nerazvitem svetu.

GLOBALNE EPIDEMIOLOŠKE IN MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 2001 ocenila, da se SPO pojavljajo v pandemični obliki. Gre za ene najpogosteje zaznanih okužb v svetu, saj je leta 1990 za t. i. ozdravljivimi SPO (sifilis, gonoreja, klamidijska okužba in trihomonoza) zbolelo nad 250 milijonov ljudi, leta 2005 pa je letna incidenca narasla na 448 milijonov v starosti 15–49 let *(7, 12, 13)*. Danes ocenjujemo, da se na svetu vsak dan s SPO okuži milijon ljudi. Če je konec tisočletja vodilno vlogo med bakterijskimi SPO imela okužba s *C. trachomatis*, ji SZO danes povsem enakovredno ob bok postavlja *N. gonorrhoeae*, s katero se je v svetu samo leta 2008 na novo okužilo 106 milijonov ljudi *(14)*.

Poseben problem SPO predstavljajo v tropskih deželah, saj imajo tam visoko pojavnost in obolevnost *(15)*. Nekatere med njimi so tam endemične, diagnostične in terapevtske možnosti njihovega obvladovanja pa so v teh predelih večinoma omejene. V številnih nerazvitih deželah je pomemben tudi vpliv svojevrstne epidemije okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV), saj ima v podsaharski Afriki epidemične razsežnosti, zelo razširjena pa je tudi v turistično močno obleganih deželah jugovzhodne Azije. Prekuženost prebivalcev z virusom hepatitisa B (HBV) je v de-

želah Azije in Afrike izredno visoka (40–90 %), delež nosilcev virusa pa je med 8 in 15 % *(16)*.

Tvegano spolno vedenje na potovanju v razvite dežele prinaša predvsem nevarnost okužbe z modernimi SPO, okužba s HIV v razvitem svetu pa stabilno narašča in je še vedno najpogostejša pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (angl. *men who have sex with men*, MSM) in intravenskih uživalcih drog. Narašča pa delež heteroseksualnega prenosa okužbe s HIV v deželah severne in zahodne Evrope, Severne Amerike in Avstralije, kjer je prekuženost prebivalstva s HBV 4–15 %, delež nosilcev virusa pa je 0,1–1,0 % *(16)*.

Glede na poročila SZO se trendi pojavljanja SPO po različnih delih sveta spreminjajo *(17, 18)*. V primerjavi z ZDA in Kanado ima

Tabela 1. *Razvrstitev spolno prenosljivih okužb po povzročiteljih. HSV-1 – virus herpesa simpleksa tipa 1, HSV-2 – virus herpesa simpleksa tipa 2, HPV – človeški papilomavirusi (angl. human papillomavirus), HAV – virus hepatitisa A, HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C, HIV-1 – človeški virus imunske pomanjkljivosti tipa 1 (angl. human immunodeficiency virus type 1), HIV-2 – človeški virus imunske pomanjkljivosti tipa 2 (angl. human immunodeficiency virus type 2), HTLV-1 – angl. human T-lymphotropic virus 1, CMV – citomegalovirus.*

Povzročitelj	Spolno prenosljiva okužba
Virusi	
HSV-1, HSV-2	genitalni herpes
HPV	genitalne bradavice
HAV[a], HBV, HCV	hepatitis A, B, C
HIV-1/2	HIV/aids
HTLV-1	T-limfoblastna levkemija
CMV	citomegalija
Virus Epstein-Barr	infekcijska mononukleoza
Virus *molluscum contagiosum*	*molluscum contagiosum*
Bakterije	
Treponema pallidum	sifilis
Neisseria gonorrhoeae	gonoreja
Chlamydia trachomatis sevov D–K	negonokokni uretritis/cervicitis
Chlamydia trachomatis sevov L1–L3	dimeljski limfogranulom
Mycobacteria hominis	negonokokni uretritis/cervicitis
Ureaplasma urealyticum	negonokokni uretritis/cervicitis
Mycoplasma genitalium	negonokokni uretritis/cervicitis
Haemophylus ducreyi	mehki čankar
Calymmatobacterium granulomatis	*granuloma inguinale*
Gardnerella vaginalis	bakterijska vaginoza
Giardia intestinalis[a]	giardioza
Shigella spp.[a]	šigeloza
Glive	
Candida spp.	kandida vaginoza
Histoplasma capsulatum	histoplazmoza
Praživali	
Trichomonas vaginalis	trihomonoza
Entamoeba hystolitica[a]	ameboza
Ektoparaziti	
Phthirus pubis	sramna ušivost
Sarcoptes scabiei	garje

[a] okužba pri analnih spolnih odnosih

zahodna Evropa večjo pojavnost klamidijske okužbe, sifilisa in trihomonoze, v ZDA pa je večja pojavnost HIV/aidsa in gonoreje, ki pa močno narašča tudi v Evropi. V Aziji in na Karibskem otočju je v primerjavi z državami Severne Amerike večja pojavnost vseh prijavljivih SPO (HIV/aids, gonoreja, sifilis, trihomonoza) *(19)*. Karibsko otočje ima takoj za Afriko drugo največjo pojavnost okužbe s HIV, pri čemer so zaskrbljujoča anekdotična poročila o ženskem spolnem turizmu, ki je najpogostejši ravno v teh dveh področjih *(18–21)*.

Trenutno se v svetu pojavnost različnih SPO geografsko še precej razlikuje (npr. HTLV-1, mehki čankar). Vendar obsežne migracije prebivalstva in različni vzorci potovanja v zadnjih letih nakazujejo na »globalizacijo« tudi na tem področju, saj se bo v prihodnosti s katero koli SPO najverjetneje mogoče okužiti kjer koli na svetu. Tako v Evropi v zadnjih nekaj letih beležimo epicentre izbruhov mehkega čankarja, katerega letna incidenca se je ponekod, npr. v Veliki Britaniji, leta 2010 podvojila *(11)*. Prav tako v nekaterih velemestih Nizozemske, Velike Britanije, Francije in Nemčije, pa tudi v New Yorku poročajo o epicentrih pojava spolno prenesenega hitro napredujočega hepatitisa C z življenje ogrožajočimi posledicami, predvsem med HIV-pozitivnimi MSM *(11)*.

Še večji problem tovrstne »globalizacije« pa je, da v razvitem svetu narašča delež v tujini pridobljenih SPO, ki so odporne na priporočeno izkustveno antibiotično zdravljenje *(22)*. Sevi *N. gonorrhoeae*, ki izločajo betalaktamaze, so pogosti v Afriki, na Karibskem otočju in v Aziji *(22)*. Na penicilin odporni sevi *N. gonorrhoreae* (angl. *penicillin-resistant Neisseria gonorrhoeae*, PRNG) se pojavljajo pri več kot 50 % izolatov iz Afrike in jugovzhodne Azije *(22)*. V Kanadi je delež takih sevov iz 8,7 % leta 1992 v desetih letih porasel na 15–22 %, kar poročajo tudi iz številnih drugih razvitih dežel *(23)*. *N. gonorrhoreae,* odporna na kinolone, se je prvič pojavila leta 1992 in je najpogostejša na Daljnem vzhodu, v zadnjem času pa se je razširila tudi v Evropo, ZDA in Kanado, kjer njena pojavnost strmo narašča *(24)*. Proti ciprofloksacinu odporna bakterija je bila sprva predvsem pogosta med HIV-pozitivnimi MSM, koncem prejšnjega desetletja pa se je razširila tudi na heteroseksualno populacijo *(25)*. Leta 1997 so bili odkriti tudi prvi sevi *N. gonorrhoeae,* odporni na enkratni odmerek 2 g azitromicina, dokazana pa je že tudi odpornost na cefiksim *(26)*. Pravo grožnjo pa predstavlja odkritje večkratno odporne gonoreje, ki se je že razširila po svetu. O prvem sevu *N. gonorrhoeae* z visoko stopnjo odpornosti proti ceftriaksonu so leta 2011 poročali na Japonskem, sledila pa so poročila iz Francije in Španije *(27–29)*. Neuspešno zdravljeno genitalno in faringealno gonorejo s priporočenimi oralnimi cefalosporini so do sedaj odkrili na Japonskem in v nekaterih evropskih državah, medtem ko so v Avstraliji, na Švedskem in v Sloveniji poročali o neuspešnem zdravljenju faringealne gonoreje s priporočenimi parenteralnimi cefalosporini *(30–32)*. Vse to *N. gonorrhoeae* uvršča med nekakšne superbakterije, odporne proti vsem znanim antibiotikom. Znanstveniki resno svarijo pred možnostjo, da bi gonoreja v nekaterih primerih postala neozdravljiva bolezen *(25)*.

Sevi *H. ducreyi*, odporni proti trimetoprim/sulfametoksazolu, so razširjeni v jugovzhodni Aziji (Tajska, Vietnam, Laos, Kambodža) *(22, 33)*. Številni strokovnjaki menijo, da bo široko uvajanje visoko aktivnega protiretrovirusnega zdravljenja v nerazvit svet pripeljalo tudi do izredne razširitve visoko odpornih sevov HIV *(34)*.

POSEBNOSTI SPOLNEGA VEDENJA POTNIKOV

V zadnjih 15 letih je spolno vedenje popotnikov predmet številnih raziskav *(4)*. Pogostnost naključnih spolnih odnosov na potovanju se giblje med 5 in 51 %, vendar so podatki zaradi različno zastavljenih raziskav in pridobljenih podatkov lahko močno podcenjeni *(4)*. Kar 34 % mladih Avstralcev je poročalo, da odhaja na Tajsko zaradi novih spolnih avantur, 47,5 % neporočenih Britancev pa je med 14-dnevnimi počitnicami v Španiji poročalo o naključnih spolnih odnosih, kar je 12-krat pogosteje od povprečne pogostnosti naključnih spolnih odnosov v 14-dnevnem obdobju doma v Veliki Britaniji *(35)*. V določenih državah ugotavljajo, da je do 50 % mladih odraslih imelo vsaj enega spolnega partnerja v času počitnic *(35)*. V drugi raziskavi je kar tretji-

na študentov medicine imela na počitnicah naključne spolne odnose, v povprečju s tremi novimi partnerji *(36)*.

V nasprotju s starejšimi raziskavami, ki so nakazovale, da imajo na potovanju moški naključne spolne odnose daleč pogosteje od žensk, novejše študije ne ugotavljajo več tovrstnih razlik med spoloma *(21, 37)*. Mlajše ženske si na potovanju navadno izberejo bodisi spolnega partnerja iste narodnosti, ki živi v deželi gostiteljici, ali kar sopotnike s potovanja, medtem ko imajo starejše ženske in moški vseh starosti praviloma naključne spolne odnose z lokalnimi partnerji in partnerkami *(4)*. Medtem ko moški na potovanju pogosto iščejo spolne odnose s prostitutkami, so ženske največkrat v romantični zvezi in celo doprinesejo k emigraciji lokalnih partnerjev *(38)*.

Dejavniki, ki vplivajo na naključni spolni odnos na potovanju, so starost, moški spol, potovanje brez spremstva ali potovanje v istospolni skupini, anamneza naključnih spolnih odnosov ali promiskuitete v domačem okolju, ponavljajoči se obiski istega geografskega področja, predhodno prebolele SPO in višji socialno-ekonomski status *(21, 34)*. Nevarnostni dejavniki pa so tudi prekomerno uživanje alkohola, nedovoljenih drog in drugih spodbujevalnih učinkovin pri obeh spolih. Vse kaže, da je že brez dodatnih spodbujevalcev potovanje samo po sebi dovolj stimulativno in da spodbuja naključne spolne odnose pri velikem številu popotnikov, kar opisujejo kot »sindrom sonca, stimulansov in spolnosti« oz. »situacijsko dezinhibicijo« *(38–40)*.

Žal pa kar 11–75 % potnikov nima zaščitenih naključnih spolnih odnosov, kar se najpogosteje zgodi med daljšim službenim bivanjem v tujini ali med mladimi odraslimi na turističnem potovanju. Zanimivo je, da ima v Avstraliji kar 40 % popotnikov z nahrbtnikom naključne spolne odnose in da četrtina le-teh nikoli ne uporablja kondoma *(41)*. Potnice iz Velike Britanije na potovanju uporabljajo kondom, ko gre za lokalnega partnerja, precej redkeje pa se zanj odločijo pri naključnem partnerju iz lastne dežele *(21)*. Tudi nizozemske potnice uporabljajo kondom pri 64 % naključnih odnosov z lokalnimi partnerji in le pri 48 % s partnerji iz lastne dežele *(4)*. Skupina, ki je še posebej izpostavljena SPO v tujini, so t. i. ekspatriati (ljudje, ki so daljši čas na začasnem delu v tujini, popotniki, ki se vračajo v domovino na obisk k družini ali sorodnikom, pomorščaki in vojaško osebje) ter MSM *(43–45)*.

ZNAČILNOSTI SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB NA POTOVANJU

Nedavne raziskave so pokazale, da tvegan naključni spolni odnos na počitnicah postaja eden naraščajočih, če ne celo glavnih vzrokov obolevnosti potnikov *(3)*. Na Finskem so med leti 1995 in 2000 ugotovili, da je bila kar polovica vseh novih primerov sifilisa pridobljena v Rusiji in nekaterih drugih vzhodnih državah, večinoma pri moških ob spolnem odnosu z naključnimi partnerkami ali prostitutkami *(46)*. V Veliki Britaniji je bilo leta 1992 in leta 1995 12 % novoodkritih SPO pridobljenih v tujini, leta 2003 pa so zabeležili, da je bilo tam pridobljenih 21 % primerov sifilisa, 9 % gonoreje, 69 % primerov heteroseksualne okužbe s HIV pri moških in 25 % primerov heteroseksualne okužbe s HIV pri ženskah *(43)*. Raziskava je pokazala, da ženske na Švedskem pogosteje zbolijo za gonorejo, klamidijsko okužbo in genitalnimi bradavicami, če potujejo v tujino *(21)*.

V številnih raziskavah je bila ocenjena stopnja tveganja za SPO pri nezaščitenem heteroseksualnem spolnem stiku v povprečju 0,001 % za HIV, 20–40 % za HBV in 0–0,6 % za HCV *(16, 47, 48)*. Prisotnost genitalnih razjed lahko dramatično zveča tveganje za okužbo s HIV in najverjetneje tudi z drugimi SPO. V Keniji je bilo pri moških, ki so se okužili s *H. ducreyi* od HIV-pozitivnih prostitutk, tveganje za prenos okužbe s HIV pri enem naključnem spolnem stiku 43 % *(4)*. Prenos gonoreje in klamidijske okužbe je enako učinkovit tako pri heteroseksualnem spolnem stiku kot pri MSM. Tveganje za okužbo tako moškega kot ženske pri enem samem nezaščitenem vaginalnem spolnem odnosu za gonorejo je od 20–50 % *(49)*. Učinkovitost prenosa klamidijske okužbe pri heteroseksualnem spolnem stiku je od 0,8–8,0 % *(50)*. Zelo visoka je tudi stopnja tveganja za okužbo s *T. pallidum* in *H. ducreyi (51)*. V široko zasnovani raziskavi med švicarskimi popotniki so

ocenili, da se od 1.000 popotnikov v enem mesecu štirje okužijo s HBV, trije z *N. gonorrhoeae* in približno en s *T. pallidum (37)*. Popotniki, ki več kot en mesec živijo v tujini (angl. *long-term travellers*), imajo letno 4–7 % tveganje za okužbo s HBV *(4)*.

Posledice okužbe s SPO na potovanju so lahko kratkoročne in/ali dolgoročne. Med kratkoročne sodijo predvsem akutni simptomi in znaki bolezni (genitalne razjede, uretritis, cervicitis), med dolgoročne pa predvsem zapleti nezdravljenih ali prepozno zdravljenih SPO, ki lahko celo ogrozijo življenje (npr. neplodnost in zunajmaternična nosečnost, medenična vnetna bolezen, okužba plodu ali novorojenca, prenos okužbe na partnerja, zapleti virusnega hepatitisa s cirozo in hepatocelularnim karcinomom, cervikalna displazija in rak materničnega vratu, aids). Pri iskanju zdravniške pomoči v tujini potnik lahko naleti na drugačne medicinske, terapevtske in sanitarno-higienske pogoje kot v rodni deželi, kakor tudi drugačne značilnosti posameznih mikrobov. Številne SPO, pridobljene na potovanju, lahko v domačem okolju ostanejo neopažene, neprepoznane ali nepravilno zdravljene, saj domači zdravniki z njihovimi posebnostmi niso seznanjeni (npr. mehki čankar).

PRIPOROČILA ZA ODKRIVANJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB PRI POTNIKIH

Po podrobni anamnezi glede kraja in časa bivanja med potovanjem, načina spolnih odnosov in morebitnih vedenjskih posebnosti spolnega partnerja ali partnerke ter kliničnih simptomov in znakov, se priporoča pregled in presejalno testiranje brisov spolovil in vzorca krvi na SPO (tabela 2).

PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB PRI POTNIKIH

Priporoča se, da se SPO zdravi usmerjeno glede na rezultate mikrobioloških preiskav, ki vključujejo tudi občutljivost spolno prenosljivih mikrobov na protimikrobne učinkovine, aktualno misleč predvsem na gonorejo (tabela 3). Za razliko od sindromnega zdravljenja tak pristop omogoča prilagajanje nacionalne strategije zdravljenja glede na lokalni nadzor pojavnosti odpornih sevov.

Pri zdravljenju okužbe z *N. gonorrhoeae*, ki ima dokazano slabo občutljivost na priporočene antibiotike ali kadar nimamo možnosti

Tabela 2. *Priporočila za odkrivanje spolno prenosljivih okužb pri potnikih (4, 52, 53). DIF – direktna imunofluorescenca, VDRL – angl. venereal diseases research laboratory test, RPR – angl. rapid plasmin reagin, TPHA – angl. Treponema pallidum hemagglutination assay, FTA-ABS – angl. fluorescent treponemal antibody absorbed, HSV-1 – virus herpesa simpleksa tipa 1, HSV-2 – virus herpesa simpleksa tipa 2, PCR – angl. polymerase chain reaction, SPO – spolno prenosljive okužbe, HIV – človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus), HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C.*

Klinični sindrom (povzročitelji)	Preiskave
Razjeda na spolovilu z/brez povečanih bezgavk (sifilis, genitalni herpes, mehki čankar, *lymphogranuloma venereum*, *granuloma inguinale*)	***T. pallidum*:** • mikroskopiranje brisa razjede v temnem polju ali DIF • serološki testi: netreponemalni (VDRL, RPR) in/ali treponemalni (TPHA, FTA-ABS) **HSV-1, HSV-2:** • bris razjede za PCR, izolacijo ali antigenski test • serološki testi: IgM, IgG HSV-1, HSV-2 (če ni razjed ali je kužnina neprimerna) ***C. trachomatis* (L1–3):** • bris razjede ali gnoja iz bezgavk za PCR ali izolacijo ***H. ducreyi*:** • bris razjede ali kužnine iz obodnih bezgavk za izolacijo ali PCR (redki laboratoriji) ***Calymmatobacterium granulomatis*:** • mikroskopiranje tkiva razjede ali granulacijskega tkiva za Donovanova telesca • izolacija iz kužnine (težko!) **Testiranje na anti-HIV in ostale SPO**

Klinični sindrom (povzročitelji)	Preiskave
Uretritis/cervicitis (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. hominis, M. genitalium, U. urealyticum*, HSV-1, HSV-2)	***N. gonorrhoeae*:** • bris sečnice/cerviksa za mikroskopiranje direktnega razmaza (po Gramu), izolacijo (posebno gojišče!), PCR ***C. trachomatis*:** • bris sečnice/cerviksa za izolacijo, PCR • prvi jutranji urin za PCR ***M. hominis*[a], *U. urealyticum*[a], *M. genitalium*[a]:** • bris sečnice/cerviksa za PCR **HSV-1[a], HSV-2[a]:** • bris sečnice/cerviksa za PCR, izolacijo, antigenski test
Bolnik brez izraženih simptomov po tveganem spolnem odnosu (neznano stanje naključnega partnerja glede SPO)	***N. gonorrhoeae*:** • bris z vseh mest penetracije: • sečnice/cerviksa za direktno mikroskopiranje, izolacijo, PCR, • žrela/zadnjika za direktno mikroskopiranje, izolacijo ***C. trachomatis*:** • bris z vseh mest penetracije: • sečnice/cerviksa za izolacijo, PCR, • žrela/zadnjika za izolacijo • in/ali prvi jutranji urin za PCR ***M. hominis*[a], *U. urealyticum*[a], *M. genitalium*[a]:** • bris sečnice/cerviksa za PCR ***Trichomonas vaginalis*:** • mikroskopiranje prvega jutranjega urina • bris sečnice/cerviksa za izolacijo **Serološki testi na:** • HIV (anti-HIV-1/2) • HBV (anti-HBs za cepljene, HBsAg in anti-HBc za necepljene) • HAV (IgM, IgG anti-HAV) (če analno-oralni odnos) • HCV (anti-HCV, HCV RNA) (če i. v. uživalec drog)
Posilstvo	***N. gonorrhoeae, C. trachomatis*:** • z vseh mest delne ali popolne penetracije bris za izolacijo, bris sečnice/cerviksa tudi za PCR • ponoviti bris za izolacijo 1–2 tedna po odnosu • prvi jutranji urin za PCR ***M. hominis*[a], *U. urealyticum*[a], *M. genitalium*[a]:** • bris sečnice/cerviksa za PCR ***Trichomonas vaginalis*:** • mikroskopiranje sedimenta prvega jutranjega urina • bris sečnice/cerviksa za izolacijo ***T. pallidum*:** • serološki testi: netreponemalni (VDRL, RPR) in treponemalni (TPHA, FTA-ABS) • po zelo tveganem odnosu: ponoviti čez 2–4 tedne • po manj tveganem odnosu: ponoviti čez 12, 24 tednov **HIV:** • anti-HIV izhodiščno, ponavljaj 6, 12, 24 tednov po odnosu **HBV:** • če ni cepljen: HBsAg, anti-HBc • če je cepljen: anti-HBs **HCV:** ni nujno; da, če je bila poškodba med odnosom • anti-HCV izhodiščno • anti-HCV in PCR 12 in 24 tednov po odnosu

[a] v določenih primerih

Tabela 3. *Priporočila za zdravljenje spolno prenosljivih okužb potnikov (4, 52–55). TMP/SMX – trimetoprim/sulfametoksazol, SPO – spolno prenosljive okužbe, HBIG – hiperimuni gamaglobulini B, PEPSE – angl. post-exposure prophylaxis after sexual exposure, HBV – virus hepatitisa B, HIV – angl. human immunodeficiency virus, E – enot, HSV-1 – virus herpesa simpleksa tipa 1, HSV-2 – virus herpesa simpleksa tipa 2.*

Spolno prenosljiva okužba (povzročitelj)	Zdravljenje
gonokokni uretritis/cervicitis (*N. gonorrhoeae*)	ceftriakson 1 × 250 mg ali 1 × 500 mg i. m.[a] plus azitromicin 1 × 1 g ali 1 × 2 g p. o.[a] **alternativa:** • če ceftriakson ni na voljo: • gentamicin 1 × 240 mg i. m.[a] plus azitromicin 1 × 2 g p. o.[a] plus nadzorni bris čez 7 dni • če obstaja alergija na ceftriakson: • spektinomicin 2 g i. m.[a] plus azitromicin 1 × 2 g p. o.[a] plus nadzorni bris čez 7 dni
razsejana gonokokna okužba	ceftriakson 1 × 1 g i. m. ali i. v. vsaj 7 dni **alternativa:** • spektinomicin 2 × 2 g i. m. vsaj 7 dni
negonokokni uretritis/cervicitis (*C. trachomatis, M. genitalium, U. urealyticum*)	azitromicin 1 × 1 g p. o. ali doksiciklin 2 × 100 mg p. o. 7 dni **alternativa:** • eritromicin 4 × 500 mg p. o. 7 dni ali • ofloksacin 2 × 300 mg 7 dni ali • levofloksacin 1 × 500 mg 7 dni
sifilis (*T. pallidum*)	benzatin penicilin G 1 × 2,4 milij. E i. m. ali doksiciklin 2 × 100 mg p. o. 14 dni ali tetraciklin 4 × 500 mg p. o. 14 dni ali ceftriakson 1 × 1 g i. m. 8–10 dni **alternativa:** azitromicin 1 × 2 g p. o.[b]
mehki čankar (*H. ducreyi*)	azitromicin 1 × 1 g p. o. ali ceftriakson 1 × 250 mg i. m. ali ciprofloksacin 2 × 500 mg p. o. 3 dni ali eritromicin 3 × 500 mg p. o. 7 dni
klamidijski limfogranulom (*C. trachomatis* L1–3)	doksiciklin 2 × 100 mg p. o. 21 dni **alternativa:** • eritromicin 4 × 500 mg 21 dni ali • azitromicin 1 g/teden p. o. 21 dni[c]
ingvinalni granulom (*Calymmatobacterium granulomatis*)	doksiciklin 2 × 100 mg p. o. vsaj 21 dni **alternativa:** azitromicin 1 g/teden p. o. vsaj 21 dni ali ciprofloksacin 2 × 750 mg p. o. vsaj 21 dni ali eritromicin 4 × 500 mg p. o. vsaj 21 dni ali TMP/SMX 2 × 160 mg / 800 mg p. o. vsaj 21 dni
trihomonoza (*T. vaginalis*)	metronidazol 1 × 2 g p. o. ali 2 × 500 mg p. o. 5 dni

Spolno prenosljiva okužba (povzročitelj)	Zdravljenje
genitalni herpes (HSV-1, HSV-2)	**prvi zagon:** • aciklovir 5 × 200 mg p. o. ali 3 × 400 mg p. o. 7–10 dni ali • valaciklovir 2 × 1 g p. o. 7–10 dni ali • famciklovir 3 × 250 mg p. o. 7–10 dni **ponavljajoči se zagoni:** • aciklovir 3 × 400 mg p. o. ali 2 × 800 mg p. o. 5 dni ali • aciklovir 3 × 800 mg p. o. 2 dni ali • valaciklovir 2 × 500 mg p. o. 3 dni ali 1 × 1 g p. o. 5 dni ali • famciklovir 2 × 125 mg p. o. 5 dni ali 2 × 1.000 mg p. o. 1 dan
Posilstvo	Ceftriakson 1 × 250 mg ali 1 × 500 mg i. v. ali i. m.[a] plus metronidazol 1 × 2 g p. o. plus azitromicin 1 × 1 g ali 1 × 2 g p. o.[a] plus HBIG in cepljenje proti hepatitisu B (pri še necepljenih) po shemi 0, 1–2, 4–6 plus protiretrovirusno zdravljenje 4 tedne
Bolnik brez izraženih simptomov po tveganem spolnem odnosu (neznano stanje naključnega partnerja glede SPO; ni možnosti ustreznih preiskav)	**Razmisli o PEPSE po odnosu za:** • bakterijske SPO • HBV • HIV

[a] odvisno od občutljivosti bakterije na ceftriakson
[b] izjemoma, *T. pallidum* ni dobro občutljiva
[c] izjemoma, ni ustreznih kliničnih raziskav

testiranja občutljivosti bakterije na protimikrobne učinkovine, se glede na najnovejša evropska priporočila odločimo za ceftriakson 1 × 500 mg i. m. v kombinaciji z azitromicinom 1 × 2 g p. o. *(55)*.

Pri podatku o tveganem naključnem spolnem odnosu v tujini se ne priporoča rutinsko predpisovanje »jutranjega antibiotika«, tako zaradi možnosti prekomerne uporabe oz. zlorabe antibiotikov kot tudi zaradi lažnega občutka varnosti in možne zvečane izpostavljenosti SPO in tveganemu spolnemu vedenju, kar so opazili v nekaterih raziskavah *(4)*.

V določenih primerih izpostavitve nekaterim spolno prenosljivim mikroorganizmom se svetuje t. i. poekspozicijska profilaksa po spolnem odnosu (angl. *post-exposure prophylaxis after sexual exposure*, PEPSE). Le-ta se priporoča znotraj omejenega časa po tvegani izpostavitvi okužbama s HBV (do 14 dni) in HIV (do 72 ur) *(43)*. Obstaja tudi možnost predekspozicijske profilakse pred tveganim spolnim odnosom s HIV-pozitivno osebo, ki v visokem odstotku zmanjša možnost prenosa okužbe s HIV.

PRIPOROČILA ZA PREPREČEVANJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB PRI POTNIKIH

Najboljši način obvladovanja SPO na potovanju je seveda njihovo preprečevanje. Nedavna švicarska raziskava je pokazala, da ustrezna motivacija s strokovnim pogovorom o SPO, njihovi razširjenosti na področju potovanja, spolnem vedenju in navadah potnika, njegovih pričakovanjih glede intimnih stikov na potovanju vključujoč morebitno tveganje in strah pred okužbo ter izročitev škatlice kondomov pred potovanjem, nista spremenila tveganega spolnega vedenja mlajših potnikov, sta pa nekoliko zmanjšala pričakovano frekvenco neustrezno zaščitenih spolnih odnosov *(56)*.

Osnovna načela obvladovanja SPO na potovanju, ki jih je treba upoštevati, so:

- zaščiteni spolni odnosi s pravilno in dosledno uporabo kondoma iz lateksa so nujna, a ne 100 % zaščita proti vsem SPO,

- preventiva je učinkovitejša od zdravljenja,
- pravočasna diagnoza in zdravljenje lahko zmanjšata zaplete in razširjanje okužbe,
- če je le mogoče, naj odločitev o načinu zdravljenja temelji na dokazu povzročiteljev v kužnini in njegove občutljivosti na zdravljenje (izogibamo se sindromnemu zdravljenju),
- pri izbiri protimikrobnega zdravljenja je treba upoštevati globalno in lokalno stanje odpornih sevov mikroorganizmov,
- ob dokazani prisotnosti ene SPO je treba opraviti tudi razširjene diagnostične preiskave na druge možne SPO, ki so lahko še brez izraženih simptomov in
- zelo je pomembno pravočasno obveščanje spolnega partnerja in ustrezno ukrepanje.

ZAKLJUČEK

Varno spolno življenje oz. monogamno partnerstvo z zdravim, neokuženim partnerjem oz. partnerko še vedno sodita med osnovna priporočila potnikom pred njihovim potovanjem. Potniku ali potnici, ki se predaja tveganemu spolnemu življenju, svetujemo predvsem redno, dosledno in pravilno uporabo kondomov iz lateksa. Še pravočasno svetujemo tudi cepljenje proti hepatitisu B, če gre za MSM, pa tudi proti hepatitisu A (lahko z dvovalentnim cepivom). Ob pojavu kakršnih koli simptomov in znakov SPO je potreben takojšen obisk zdravnika, ki bo na osnovi podane anamneze in kliničnega statusa opravil ustrezne diagnostične preiskave in po potrebi uvedel zdravljenje. Ustrezen pregled v ambulanti za SPO naj opravijo tudi potniki brez izraženih simptomov, ki so imeli naključne nezaščitene spolne odnose v tujini.

LITERATURA

1. Watt J. Lettsomian lectures. Medical perspectives of some voyages of discovery. Trans Roy Soc Lond. 1978–1979; 95: 61–91.
2. Field V, Gautret P, Schlagenhauf P, et al. Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. BMJ Infect Dis. 2010; 10: 330–42.
3. UNWTO: Tourism highlight [internet]. Madrid: World Tourism Organisation; 2003 [citirano 2013 Jul 15]. Dosegljivo na: http://www.world-tourism.org/market_research/facts/menu.html
4. Ward BJ, Plourde P. Travel and sexually transmitted infections. J Travel Med. 2006; 13 (5): 300–17.
5. Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travelers. Clin Infect Dis. 2001; 32 (7): 1063–7.
6. Ansart S, Hochedez P, Perez L, et al. Sexually transmitted diseases diagnosed among travelers returning from the tropics. J Travel Med. 2009; 16 (2): 79–83.
7. Abdullah AS, Ebrahim SH, Fielding R, et al. Sexually transmitted infections in travelers: implications for prevention and control. Clin Infect Dis. 2004; 39 (4): 533–8.
8. Matičič M. Spolno prenosljive okužbe pri popotnikih. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 105–16.
9. Ansart S, Perez L, Vergely O, et al. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. J Travel Med. 2005; 12 (6): 312–8.
10. Ryan ET, Wilson ME, Kain CK. Illness after international travel. N Engl J Med. 2002; 347 (7): 505–16.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010. Stockholm: ECDC; 2012. p. 1–10.
12. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. Lancet. 1998; 351 Suppl 3: 2–4.
13. Anon: Sexually transmitted infections – 2011 [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2012 [citirano 2013 Jul 15]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/
14. Anon. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Ženeva: World Health Organization; 2012. p. 1–20.
15. Aral SO, Holmes KK. Epidemiology of sexual behaviour and sexual diseases. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw Hill; 1990. p. 19–36.
16. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Viral hepatitis. In: Evans AS, Kaslow RA, eds. Viral infections of humans. 4th ed. New York: Plenum Medical Book Co.; 1997. p. 363–418.

17. WHO: Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: Overviews and estimates [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2001 [citirano 2013 Jul 15]. Dosegljivo na: http://who.int/hiv/pub/sti/who.hiv.aids2001.02.pdf
18. WHO: AIDS Epidemic Update [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2007 [citirano 2013 Jul 15]. Dosegljivo na: http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007.epiupdate.en.pdf
19. WHO: Prevention and control of sexually transmitted infections: Draft global strategy 2006.
20. The Independent: Women who travel for sex: Sun, sea and gigolos [internet]. 2006 [citirano 2013 Jul 15]. Dosegljivo na: http://www.independent.co.uk/news/uk/home-news/women-who-travel-for-sex-sun-sea-and-gigolos-407202.html
21. Anon. Canadian STI best practice guidelines. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005; 16: 1–98.
22. Erbelding E, Quinn TC. The impact of antimicrobial resistance on the treatment of sexually transmitted diseases. Infect Dis North Am. 1997; 11 (4): 889–903.
23. Ng LK, Martin I, Lau A. The National Gonococcal Surveillance Program Members. Trends of chromosomally mediated antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in Canada: 1994–1999. Sex Transm Dis. 2003; 30 (12): 896–900.
24. Ray K, Bala M, Kumari S, et al. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in selected World Health Organization Southeast Asia Region countries: an overview. Sex Transm Dis. 2005; 32 (3): 178–84.
25. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae: origin, evolution, and lessons learned for the future. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1230: E19–28.
26. Takahata S, Senju N, Osaka Y, et al. Amino acid substitutions in mosaic penicillin-binding protein 2 associated with reduced succeptibility to cefixime in clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (11): 3638–45.
27. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhea? Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (7): 3538–45.
28. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 (3): 1273–80.
29. Cámara J, Serra J, Ayats J, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae isolates detected in Catalonia, Spain. J Antimicrob Chemother. 2012; 67 (8): 1858–60.
30. Tapsall J, Read P, Carmody C, et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. J Med Microbiol. 2009; 58: 683–7.
31. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. Euro Surveill. 2011; 16 (6): 1–3.
32. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, et al. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. Euro Surveill. 2012; 17 (25): 2–5.
33. Rutanarugsa A, Vorachit M, Polnikorn N, et al. Drug resistance of Haemophilus ducreyi. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1990; 21 (2): 185–93.
34. Nkengasong JN, Adje-Toure C, Weidle PJ. HIV antiretroviral drug resistance in Africa. AIDS Rev. 2004; 6 (1): 4–12.
35. Bellis MA, Hughes K, Thomson R, et al. Sexual behavior of young people in international tourist resorts. Sex Transm Infect. 2004; 80 (1): 43–7.
36. Mewhinney DM, Herold ES, Matica-Tyndale E. Sexual scripts and risk taking of Canadian university students on spring break in Daytona beach, Florida. Can J Hum Sex. 1995; 3: 273–88.
37. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, et al. Health problems after travel to developing countries. J Infect Dis. 1987; 156 (1): 84–91.
38. Herold ES, Van Kerkwijk C. AIDS and sex tourism. AIDS Soc. 1992; 4 (1): 1–8.
39. Apostolopoulos Y, Sonmez S, Yu CH. HIV-risk behaviours of American spring break vacationers: a case of situational disinhibition? Int J STD AIDS. 2002; 13 (11): 733–43.
40. Batalla-Duran E, Oakeshott P, Hay P. Sun, sea and sex? Sexual behavior of people on holiday in Tenerife. Fam Pract. 2003; 20 (4): 493–4.
41. Egan C. Safe in the sack: A wake up call for backpackers [internet]. 2004 [citirano 2013 Sep 5]. Dosegljivo na: http://www.fpahealth.org.au/news/20040825.sack.html.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases surveillance, 2006. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2007. p. 1–56.
43. Fenton KA, Mercer C, Johnson AM, et al. Reported sexually transmitted disease clinic attendance and sexually transmitted infections in Britain: Prevalence, risk factors, and proportionate population burden. J Infect Dis. 2005; 191 Suppl 1: S127–38.

44. Hawkes S, Hart GJ, Bletsoe E, et al. Risk behaviour and STD acquisition in genitourinary clinic attenders who have traveled. Genitourin Med. 1995; 71 (6): 351.
45. Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travelers: a review. Travel Med Infect Dis. 2006; 4: 184–95.
46. Hiltunen-Back E, Haikala O, Koskela P, et al. Epidemics due to imported syphilis in Finland. Sex Transm Dis. 2002; 29 (12): 746–51.
47. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, et al. Cost-effectiveness of postexposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. Arch Intern Med. 2004; 164 (1): 46–54.
48. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. Hepatology. 2002; 36 Suppl 1: 99–105.
49. Hook EW, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. New York: MCGraw-Hill; 1990. p. 181–93.
50. Stamm W, Holmes KK. Chlamydia trachomatis infection in adults. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. New York: MCGraw-Hill; 1990. p. 181–3.
51. Thin RN. Syphilis in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw-Hill; 1990. p. 221–62.
52. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-12): 1–110.
53. Radcliffe K. European STD Guidelines. Int J STD AIDS. 2001; 12 Suppl 3: 4–87.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cefalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61 (31): 590–4.
55. Bignelli C, Unemo M. 2012 European guidelines on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2013; 24: 85–92.
56. Senn N, de Valliere S, Bedoz D, et al. Motivational brief intervention for the prevention of sexually transmitted infections in travelers: a randomized controlled trial. BMC Infect Dis. 2011; 11: 300–7.

Tomaž Vovko[1], Janez Tomažič[2]

Človeški virus imunske pomanjkljivosti na potovanju

Human Immunodeficiency Virus and Travel

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: človeški virus imunske pomanjkljivosti, potovanje, tropske bolezni, preventivni ukrepi, cepljenje, malarija

Številni popotniki se odpravljajo v kraje, kjer narašča pojavnost okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti. Narašča tudi število oseb, okuženih s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti, ki zahajajo v tropska in subtropska območja. Popotniki, ki niso okuženi s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti, morajo upoštevati preventivne ukrepe varne spolnosti, izogibati se prenosu z iglami in prenosu v zdravstvu. Za izpostavljene popotnike in popotnike s simptomi in znaki okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti priporočamo testiranje na okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti. Kako nevarno je potovanje za osebe, okužene s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti, je najbolj odvisno od njihovega imunskega stanja. Pred potovanjem je treba preveriti dobro prenašanje protiretrovirusnega zdravljenja, svetovati o cepljenju, varni spolnosti in izogibanju izpostavljenosti črevesnim in drugim okužbam. Malarija, tuberkuloza in druge v tropih pogoste bolezni so za tovrstne bolnike bolj nevarne tako zaradi imunske pomanjkljivosti kot zaradi neželenega součinkovanja zdravil, zato je preprečevanje teh bolezni še toliko bolj pomembno.

ABSTRACT

KEY WORDS: human immunodeficiency virus, travel, tropical diseases, prevention, vaccination, malaria

Increasing number of people are travelling to human immunodeficiency virus endemic areas and increasing number of people, living with human immunodeficiency virus, are travelling to tropical and subtropical areas. Human immunodeficiency virus negative travellers should follow preventive measures to reduce the risk of human immunodeficiency virus transmission, including safe sex, use of safe needles and avoiding healthcare related transmission. Upon returning home testing for human immunodeficiency virus infection is recommended to all exposed travellers, especially those showing symptoms and signs of human immunodeficiency virus infection. When travelling to tropical and subtropical areas, human immunodeficiency virus infected travellers are exposed to many dangers to their health, depending mainly to their immune status. A good efficacy of antiretroviral treatment should be ensured before travelling. We suggest consultations about the required vaccinations, vector-borne diseases especially malaria, gastrointestinal infections and sexually transmitted diseases.

[1] Tomaž Vovko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tomaz.vovko@gmail.com

[2] Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Število okuženih s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficieny virus*, HIV), ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (aids), v svetovnem merilu še vedno narašča, pojavnost te okužbe je največja v krajih, kamor vse pogosteje zahajajo popotniki. Po drugi strani pa uspešno zdravljenje okuženih omogoča, da sami vse pogosteje zahajajo v tropska in subtropska področja, kjer so izpostavljeni dodatnim nevarnostnim za njihovo zdravje. V prvem delu članka so priporočila za HIV-negativne popotnike, ki potujejo v subtropska in tropska področja, ki so endemska za okužbo s HIV, v drugem delu pa so priporočila za HIV-pozitivne popotnike, ki potujejo v tovrstna endemska področja.

POPOTNIKI V KRAJIH, ENDEMSKIH ZA OKUŽBO S ČLOVEŠKIM VIRUSOM IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI

Epidemiologija okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti

Leta 2011 je bilo na svetu 34 milijonov oseb, okuženih s HIV in le polovica jih je vedela, da so okuženi. V tem letu se je na novo okužilo 2,5, umrlo pa 1,7 milijona ljudi *(1)*. Največje breme okužbe je še vedno v podsaharski Afriki in Aziji. Delež okuženih je v tveganih skupinah prebivalstva (npr. spolne delavke ali zelo promiskuitetni moški in moški, ki imajo spolne odnose z moškimi) v določenih afriških državah tudi do 50 %. V omenjenih državah se v zadnjem obdobju incidenca okužb zmanjšuje zaradi vse večje dostopnosti protiretrovirusnega zdravljenja (PRZ). Zaskrbljujoče stanje je v vzhodni Evropi in centralni Aziji, kjer incidenca še vedno narašča. V teh državah so največji problem intravenozni uživalci nedovoljenih drog *(1)*.

Tveganje za popotnike ni odvisno samo od pogostosti okužbe na določenem področju, bistveno bolj je pomembno njihovo tvegano obnašanje, predvsem nezaščiteni spolni odnosi in uživanje prepovedanih drog. V državah v razvoju je testiranje krvi in krvnih pripravkov in uporaba sterilnih zdravstvenih pripomočkov manj kakovostna, zato je možen prenos tudi pri zdravljenju obolelega popotnika *(2)*.

Preventivni ukrepi za popotnike

Učinkovitega cepiva za preprečevanje okužbe s HIV še ni na voljo *(3)*. Popotnike je treba opozoriti, da so izpostavljeni okužbi, kadar *(2)*:

- imajo nezaščitene spolne odnose (heteroali homoseksualne; analne, vaginalne ali oralne) z okuženo osebo,
- pridejo v stik z okuženimi, nesterilnimi brizgami, iglami ali drugimi pripomočki za vbrizgavanje, pri prebadanju kože, vključno z akupunkturo, uporabo prepovedanih drog, tetoviranjem ali prebadanjem telesa (angl. *body piercing*), pri zdravstvenih ali zobozdravstvenih posegih ali
- prejmejo transfuzijo okužene krvi ali krvnih pripravkov.

Preventivni ukrepi za zmanjšanje tveganja so *(2, 4, 5)*:

- Abstinenca: treba se je izogibati spolnim odnosom z osebami, okuženimi s HIV, ali tistimi, čigar HIV statusa ne poznajo, sodijo pa v tvegane skupine za okužbo s HIV (spolni delavci, moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, intravenski uživalci drog ali osebe z več spolnimi partnerji).
- Kondom: v primeru spolnega odnosa (vaginalnega, analnega ali oralnega) je treba dosledno uporabljati moški kondom: učinkovitost preprečevanja heteroseksualnega prenosa je približno 80 %, učinkovitost analnega okrog 64 %. Kadar to ni možno, pa naj se uporablja ženski kondom. Uporaba spermicidov ali druge (nebarierne) kontracepcije ne zmanjša tveganja za prenos HIV.
- Moška obreza: zmanjša tveganje za heteroseksualni prenos pri moškem za do 66 % (prenos z okužene ženske na moškega pri vaginalnih spolnih odnosih).
- Varne igle: igle za odvzem krvi ali vbrizganje zdravilnih učinkovin morajo biti sterilne, za enkratno uporabo in za eno osebo. Osebe s sladkorno boleznijo na inzulinu, hemofiliki ali druge osebe, ki potrebujejo parenteralni vnos zdravil, morajo imeti s seboj zadostno količino igel, zdravil, razkužilnih robčkov itd. za celotno potovanje.

- Varne transfuzije in drugi krvni pripravki: če je le možno, naj se popotnik v državah v razvoju izogiba prejetju tovrstnih pripravkov ali naj prosi/zahteva dokumentacijo o opravljenem testiranju in nadzoru tovrstnih pripravkov.
- Preprečevanje prenosa v zdravstvu: zdravstveni delavci (npr. prostovoljci zdravniki, medicinske sestre, študenti medicine itd.) morajo pri svojem delu uporabljati osebno zaščitno opremo (rokavice iz lateksa, zaščitna očala, maske, zaščitna oblačila), kadar bi lahko prišli v stik s kužnimi tekočinami. V primeru incidenta (npr. perkutanega stika s kužnino, stika kužnine s sluznicami ali s poškodovano kožo) je možna tudi zaščita po izpostavitvi (poekspozicijska profilaksa (PEP)) (glej spodaj).

Testiranje

Vse osebe, ki bi lahko bile v stiku s HIV, je treba testirati na HIV. V Sloveniji uporabljamo kombinacijo presejalnih testov tretje in četrte generacije, s katerimi dokažemo protitelesa IgG in IgM proti antigenu p24 (virusna beljakovina) in tudi navzočnost samega antigena p24. Protitelesa proti HIV se pri večini pojavijo po dveh do osmih tednih po okužbi, antigen p24 pa približno en teden pred tem (diagnostično okno). V prvih 12 tednih se pri 97 % okuženih oseb pojavijo protitelesa, zelo redko pa šele po šestih mesecih po okužbi. Če za presejalno testiranje uporabljamo samo test tretje generacije (odkrivanje specifičnih protiteles), v Sloveniji upoštevamo 12-tedensko diagnostično okno, pri uporabi obeh testov (dokazovanje specifičnih protiteles in samega virusa – antigena p24) pa traja diagnostično okno šest tednov. Izjemoma, kadar je tveganje za prenos zelo veliko, upoštevamo več kot 12-tedensko diagnostično okno *(2, 6)*.

Testirati moramo tudi osebe, ki imajo simptome in znake, značilne za okužbo s HIV. Še posebno moramo biti pozorni na akutni retrovirusni sindrom. Po inkubaciji, ki navadno traja od dveh do šestih tednov, se pri več kot polovici okuženih pojavijo znaki akutnega retrovirusnega sindroma *(7)*. Najpogosteje se pojavi vročina, bolečine pri požiranju, povečane obodne bezgavke, glavobol, utrujenost, izpuščaj po zgornjem delu telesa, afte v ustih, hujšanje itd. Zelo pomembno je, da vemo, da je bolnik v tem obdobju lahko še v diagnostičnem oknu in so zato presejalni testi (posebno tretje generacije) lahko še negativni. Pri sumu na akutni HIV sindrom pri osebi s tveganim vedenjem in negativnimi presejalnimi testi, jih moramo zato ponavljati *(7)*.

Zdravljenje

Osebe, pri katerih se ugotovi okužba s HIV, je treba poslati k infektologu zaradi ustrezne diagnostike in zdravljenja (angl. *linkage to care*) *(5)*.

Zaščita z zdravili po izpostavitvi virusu

Po morebitnem stiku oz. začetni »okužbi« s HIV lahko z zgodnjo kemoprofilakso preprečimo razvoj sistemske okužbe (PEP). Dajemo jo do največ 72 ur po morebitni okužbi, čim bolj zgodnja je, bolj je učinkovita. Včasih jo damo celo pred prejemom izvida testiranja »indeks bolnika« (oseba, ki predstavlja morebitni izvor okužbe). V zdravstvu se najpogosteje priporoča po stiku z bolnikovimi kužnimi telesnimi tekočinami, zunaj zdravstva pa po nezaščitenem spolnem odnosu z okuženo osebo (tabela 1) *(8)*. Oseba prejema kemoprofilakso 28 dni. V primeru, da je bila PEP uvedena v tujini, je treba po vrnitvi popotnika napotiti k infektologu. Veliko potovalnih destinacij (še zlasti v Afriki in jugovzhodni Aziji) spada v področja z veliko prevalenco HIV okužbe.

POPOTNIKI, OKUŽENI S ČLOVEŠKIM VIRUSOM IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI

V zadnjem desetletju se je v razvitem svetu kakovost življenja oseb, okuženih s HIV, zaradi učinkovitega PRZ močno izboljšala in verjetno je to eden od najpomembnejših vzrokov, da se letno 10–15 % oseb, okuženih s HIV, odloča za potovanje v dežele v razvoju *(6)*. Nevarnost za zdravstvene težave na potovanju je najbolj odvisna od bolnikovega imunskega stanja. Če gre za napredovalo imunsko pomanjkljivost (koncentracija limfocitov T pomagalk (celic CD4) pod 200/µl, kar je najpogosteje na začetku PRZ), se potovanje v tropske in sub-

Tabela 1. *Priporočila za uvedbo poekspozicijske kemoprofilakse glede na vir okužbe in način izpostavitve (9, 10). k/ml – število kopij HIV RNA v enem mililitru plazme, P – se priporoča, R – razmisliti, NP – se ne priporoča, IVUD – intravenski uživalci drog.*

Način izpostavitve	Vir okužbe (»indeks« primer)			
	HIV+		neznano	
	virusno breme: >50 k/ml	virusno breme: <50 k/ml	skupina z velikim tveganjem[a]	skupina z majhnim tveganjem
receptivni analni odnos	P	P	P	NP
insertivni analni odnos	P	NP	R[b]	NP
receptivni vaginalni odnos	P	NP[b]	R[b]	NP
insertivni vaginalni odnos	P	NP[b]	R[b]	NP
receptivni oralni odnos z ejakulacijo	R	NP[b]	NP	NP
receptivni oralni odnos brez ejakulacije	NP	NP	NP	NP
prejetje semenske tekočine v oči	R	NP	NP	NP
souporaba igel (IVUD)	P	NP	R	NP
človeški ugriz (poškodba kože)	NP	NP	NP	NP
zbod z iglo v skupnosti			NP	NP

[a] veliko tveganje (Slovenija): moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, tujci iz držav z veliko prevalenco

[b] po priporočilih Evropskega kliničnega združenja za AIDS (angl. *European AIDS Clinical Society*, EACS) iz leta 2012 se priporoča poekspozicijska kemoprofilaksa

tropske dežele odsvetuje. V tem obdobju so bolniki zelo ogroženi zaradi oportunističnih in s potovanjem povezanih okužb, slabša je tudi učinkovitost cepljenja in to je obdobje, ko je treba skrbno nadzorovati bolnikovo zdravstveno stanje in zdravljenje (npr. prenašanje in učinkovitost PRZ, neželeni učinki PRZ, pojav novih okužb, adherenca itd.). Pri osebah, ki so že dlje časa na PRZ in imajo dobro imunsko stanje (koncentracija celic CD4 nad 500/µl), pa se ne pričakuje bistvenih razlik glede zdravstvenih zapletov na potovanju v primerjavi z osebami, ki niso okužene s HIV. Kaj je pomembno vedeti pred potovanjem osebe, okužene s HIV (včasih tudi več mesecev pred odhodom)?

Protiretrovirusno zdravljenje

Vsaj tri mesece po uvedbi ali spremembi PRZ potovanja ne priporočamo. Treba je preveriti, ali bolnik dobro prenaša vsa zdravila, ali je zdravljenje učinkovito in ali se bolnik drži vseh navodil za zdravljenje – ali je dobra adherenca *(6)*. Glede na trajanje in glede na razmere na popotovanju se včasih (izjemoma) lahko odločimo za načrtovano kratkotrajno prekinitev zdravljenja. Pri bolniku, ki prejema PRZ, moramo pred potovanjem:

- zagotoviti dovolj zdravil za celotno potovanje (v primeru potovanja z letalom najbolje v osebni prtljagi) oz. preveriti dostopnost ustreznih zdravil na kraju popotovanja,
- svetovati glede odmerjanja posameznih zdravil pri prestopanju časovnih pasov, hranjenju zdravil v obdobju popotovanja (npr. v hladilniku),
- svetovati v primeru nenačrtovane prekinitve zdravil in
- v angleškem jeziku pripraviti kratek povzetek zdravljenja, seznam zdravil, njihovih neželenih učinkov, najpomembnejša sočinkovanja z drugimi zdravili ter podati informacije glede morebitne zdravstvene pomoči med potovanjem *(6)*.

Cepljenja

Učinkovitost in varnost cepljenja je pri osebah, okuženih s HIV, odvisna od njihovega imunskega stanja. Pri zelo napredovali bolezni (koncentracija celic CD4 pod 100/µl) je učinkovitost cepiv zelo slaba. Ne glede na to vseeno priporočamo cepljenje proti pnevmokoknim okužbam; če je le možno, je treba uporabiti konjugirano 13-valentno pnevmokokno cepivo. Uporaba živih cepiv je kontraindici-

rana v primeru hujše imunske okvare (koncentracija celic CD4 pod 200/µl). Priporočila za posamezna cepiva so podana v tabeli 2 *(11)*.

V kolikor ustrezno cepljenje ni možno (ali uspešno), lahko določene okužbe (npr. hepatitis A), preprečujemo tudi s pasivno imunizacijo *(11)*. V primeru nujnega potovanja v dežele, kjer je cepljenje proti rumeni mrzlici obvezno in je le-to zaradi hujše imunske oslabelosti kontraindicirano (glej zgoraj), je možno napisati zdravniško pismo z ustrezno razlago in dodatno svetovati izogibanje komarjem *(11)*.

Tabela 2. *Priporočila za cepljenja oseb okuženih s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti pred potovanjem. PRZ – protiretrovirusno zdravljenje, BCG – bacil Calmette-Guérin.*

Živa oslabljena cepiva	**Koncentracija celic CD4**	
	>200/µl in asimptomatska okužba ali prejema PRZ z dobro obnovo imunosti	<200/µl in simptomatska okužba, vključno z anamnezo aidsa ali prejema PRZ s slabo obnovo imunosti
• BCG	kontraindicirano	
• živo atenuirano cepivo proti gripi	kontraindicirano	
• kombinirano cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam	z dokazano nezadostno zaščito po cepljenju	kontraindicirano
• oralno cepivo proti tifusu	kontraindicirano	
• cepivo proti rumeni mrzlici	če je indikacija	
Mrtva inaktivirana cepiva	**Koncentracija celic CD4**	
	>200/µl in asimptomatska okužba ali prejema PRZ z dobro obnovo imunosti	<200/µl in simptomatska okužba, vključno z anamnezo aidsa ali prejema PRZ brez dobre obnove imunosti
cepivo proti koleri	živo atenuirano je kontraindicirano, uporaba mrtvega rekombinantnega cepiva, če je dokazano tveganje	živo atenuirano je kontraindicirano, uporaba mrtvega rekombinantnega cepiva, če je dokazano tveganje
kombinacija cepiva proti tetanusu in davici ali tetanusu, davici in oslovskem kašlju	če je indikacija	če je indikacija
cepivo proti *Haemophilusu influenzae*	če je indikacija	če je indikacija
cepivo proti hepatitisu A	priporočljivo	priporočljivo
cepivo proti hepatitisu B	priporočljivo	priporočljivo
trivalentno inaktivirano cepivo proti gripi	priporočljivo	priporočljivo
inaktivirano cepivo proti poliomielitisu	če je indikacija	če je indikacija
cepivo proti japonskem encefalitisu	priporočljivo v primeru izpostavljenosti	priporočljivo v primeru izpostavljenosti
konjugirano meningokokno cepivo	v primeru, če se priporoča ali zahteva za popotovanje	v primeru, če se priporoča ali zahteva za popotovanje
13-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo	če je indikacija	če je indikacija
cepivo proti steklini	če je indikacija	če je indikacija
polisaharidno cepivo proti trebušnem tifusu	če je indikacija	če je indikacija

Vstop v državo in zavarovanje

Kljub nasprotovanju Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) in Skupnega programa Združenih narodov za HIV/aids (angl. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*, UNAIDS), so za osebe, okužene s HIV, v številnih državah omejitve glede vstopa v državo ali daljšega bivanja (npr. za pridobitev delovne vize, študentske izmenjave itd.). Pred potovanjem je zato treba dobiti podatke za ustrezno državo, najbolje na: *http://www.hivrestrictions.org/ (6)*. Nekatera zdravstvena zavarovanja za tujino ne vključujejo kroničnih bolezni, vključno okužbe s HIV, zato je treba vsebino zavarovanja natančno preveriti *(6)*.

Preprečevanje izpostavitve

Črevesne okužbe so pri osebah, okuženih s HIV, pogostejše kot v splošni populaciji. Večkrat lahko povzročajo kronične okužbe (npr. *Cryptosporidium*, *Isospora belli* in mikrosporidiji) ali pa so povezane s hujšim potekom bolezni, s pogostimi ponovitvami (npr. salmoneloza, šigeloza, okužba s kampilobaktrom) in večjo umrljivostjo *(12)*. Preprečevanje tovrstnih okužb je možno z izogibanjem zaužitja *(12)*:

- neolupljenega surovega sadja ali zelenjave,
- surovega ali premalo termično obdelanega mesa ali rib,
- oporečne vode, ledu, nepasteriziranega mleka ali mlečnih izdelkov,
- hrane, pripravljene v slabših higienskih razmerah (npr. na ulici) in
- vode med plavanjem v sladki vodi ali med umivanjem zob.

Pri osebah, okuženih s HIV, malarija in druge bolezni, ki jih prenašajo živalski vektorji, lahko potekajo huje. Pomembna je zaščita z učinkovitimi repelenti, npr. koncentracija N,N-dietil-meta-toluamida (DEET) 30–50 %, nošnja obleke z dolgimi rokavi in hlačami, uporaba kakovostnih mrež proti komarjem, nanosom permetrina na obleke in mreže itd. Izogibati se je treba neposrednemu stiku z zemljo, onesnaženo s človeškimi ali živalskimi iztrebki (možna okužba s *Strongyloides stercoralis*) in stiku z živalmi *(6, 8)*.

Potovalna driska

Preventivnega prejemanja antibiotikov za preprečevanje potovalne driske ne priporočamo. Le v primeru izjemno hude imunske pomanjkljivosti in velikega tveganja za okužbo, je možno preventivno prejemati kinolone (npr. ciprofloksacin 500 mg dnevno), v JV Aziji pa zaradi velike odpornosti na kinolone azitromicin ali rifaksimin. Z istimi protimikrobnimi zdravili je možno tudi samozdravljenje srednje do hude driske *(6)*.

Malarija

Večina raziskav temelji na bolnikih z dvojno okužbo iz endemskih področij in zato tovrstnih podatkov ni mogoče povsem prenesti na HIV pozitivne popotnike. Osebe, okužene s HIV, imajo pogostejše ponovitve malarije, hujši potek bolezni, zmanjšano (delno) imunost in večjo smrtnost *(13)*. Sama malarija pa negativno vpliva na potek okužbe s HIV. Znana so številna neželena sočinkovanja med PRZ in zdravili za malarijo, kljub temu da ni veliko tovrstnih raziskav *(6, 14)*.

Glede na podatke iz maloštevilnih raziskav in glede na klinične izkušnje, kaže, da so najpogostejša zdravila, ki jih uporabljamo za zaščito (kemoprofilakso) proti malariji (klorokin, meflokin (Lariam®), atovakon/progvanil (Malarone®), doksicilin (Doxyciklin®)) dokaj varna pri osebah, ki prejemajo PRZ *(6)*. Meflokin zmanjša koncentracijo ritonavira za 30 % (verjetno zaradi zmanjšane količine žolča). Zaradi podobnih stranskih učinkov je potrebna previdnost pri sočasnem prejemanju meflokina in efavirenza. Atovakon zmanjša koncentracijo nekaterih zaviralcev proteaze (npr. indinavira), kliničnih podatkov za druga zdravila pa ni. Doksiciklin se ne presnavlja preko istih encimskih poti citokroma p450 kot večina PRZ, zato ni pričakovati pomembnih sočinkovanj *(6, 13)*.

Po priporočilih SZO za zdravljenje malarije se ne glede na HIV status uporablja kombinacija zdravil, ki vsebuje tudi artemizinski preparat (angl. *artemisinin combination therapy*, ACT). Artemizin se metabolizira preko istih encimskih poti citokroma p450 kot PRZ; sočinkovanje je zapleteno in ni dovolj raziskano *(14)*. V področjih, kjer je tveganje za malarijo majhno, se lahko odločimo za t. i. sa-

mozdravljenje malarije (angl. *standby emergency treatment*). Klorokin lahko uporabljamo na področjih, kjer ni na klorokin odpornih *Plasmodium falciparum*, sicer pa uporabljamo meflokin, atovakon/progvanil ali artemeter/lumefantrin (Riamet®). Za osebe, ki prejemajo PRZ, omenjene učinkovine niso kontraindicirane. Riamet® pripada skupini ACT, vsebuje pa tudi lumefantrin, katerega koncentracija se ob sočasnem prejemanju zaviralcev proteaze pomembno poveča in lahko povzroča neželene učinke (npr. kardiotoksičnost). Zaradi povečane hepatotoksičnosti je sočasno prejemanje amodiakina (v kombinaciji z artesunatom) in efavirenza kontraindicirano, zaradi povečane nevarnosti za nevtropenijo pa tudi kombinacija amodiakina in zidovudina *(5, 6)*.

Vsa zdravila, ki se uporabljalo za zdravljenje zapletene malarije, se presnavljajo preko istih encimskih poti citokroma p450 kot številna PRZ, zato so pričakovana številna součinkovanja zdravil. Potreben je intenzivni nadzor, merjenje terapevtskih koncentracij zdravil, prilagajanje odmerkov ali morebitna začasna prekinitev PRZ *(6)*.

Ošpice

Čeprav se zaradi učinkovitega cepiva še vedno zmanjšuje število primerov ošpic, je na svetu leta 2010 zaradi ošpic, ene izmed najbolj nalezljivih infekcijskih bolezni, še vedno umrlo okrog 150.000 ljudi *(15)*. Pri osebah, okuženih s HIV, okužba z virusom ošpic poteka z večjo stopnjo obolevnosti in večjo smrtnostjo. Pri osebah z napredovalo imunsko okvaro je smrtnost lahko tudi do 40 %, predvsem zaradi gigantoceličnega pnevmonitisa *(6)*. Necepljene osebe in tiste, pri katerih je cepivo kontraindicirano, morajo pred popotovanjem v področja z veliko prevalenco ošpic (še zlasti JV Azija in Indija) prejeti pasivno imunizacijo *(6, 15)*.

Lišmanioza

Visceralna lišmanioza (oz. kala azar) lahko pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo poteka z veliko smrtnostjo. Še posebno so ogrožene osebe s hudo imunsko okvaro (koncentracija celic CD4 pod 100/µl). Prenaša jo peščena muha (iz rodu *Phlebotomus* v »starem svetu« ali *Lutzomyia* v Južni Ameriki). Poleg tropskih področij Afrike, Južne in Srednje Amerike ter Azije je bolezen navzoča tudi v mediteranskih deželah *(16)*. Najbolj ogroženi so popotniki, ki dalj časa bivajo v endemskih področjih. Zaradi dolge inkubacije in nespecifičnih težav (pancitopenija, vročina, hujšanje in hepatosplenomegalija) je diagnoza običajno pozna. Kožna lišmanioza pri osebah, okuženih s HIV, ni pogostejša v primerjavi z neokuženo populacijo. Bolezen preprečujemo predvsem z zaščito pred pikom peščene muhe z repelenti in uporabo impregniranih mrež z majhnimi luknjicami *(6)*.

Tuberkuloza

V svetovnem merilu je okužba z *Mycobacterium tuberculosis* najbolj pogosta oportunistična okužba, ki prizadene osebe, okužene s HIV. Tuberkuloza je v primerjavi s splošno populacijo pogostejša pri vseh stopnjah imunske prizadetosti, pri napredovali imunski okvari pa poteka z manj značilno klinično sliko, večkrat kot izven pljučna, razsejana (diseminirana) oblika z veliko smrtnostjo *(17)*.

Osebam, okuženim s HIV, ki za dalj časa potujejo v subtropska in tropska področja ali druge kraje, kjer je tuberkuloza pogosta, svetujemo, da pred in po popotovanju opravijo test specifičnega izločanja interferona gama (npr. test Quantiferon TB Gold®) *(17)*. V primeru, da test po potovanju postane pozitiven, je treba izključiti aktivno tuberkulozo oz. zdraviti latentno tuberkulozo. Zdravljenje tuberkuloze pri osebah, ki prejemajo PRZ, je zahtevno zaradi številnih součinkovanj med zdravili (posebno z rifampicinom) in večje možnosti za nastanek večkratno odporne *M. tuberculosis*.

Endemske mikoze

Pri osebah, okuženih s HIV z napredovalo imunsko okvaro, lahko endemske glive, kot so *Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* in *Peniccillium marneffei*, povzročijo življenje ogrožajočo razsejano okužbo *(6, 8)*. Pri osebah z ohranjeno imunostjo povzročajo predvsem pljučno prizadetost. Izven endemskih področjih so tovrstne glivne okužbe redke. S *P. marneffei* (JV Azija, južna Kitajska) in s *C. immitis* (jugozahodne ZDA, deli Srednje

in Južne Amerike) se je možno okužiti z vdihovanjem prahu in zemlje, zato priporočamo izogibanje področjem gradnje, kmetijskim področjem, vrtnarjenju ali izkopavanju na omenjenih endemskih področjih *(6)*. V endemskih področjih za *H. capsulatum* (predeli centralnih in južnih ZDA, Srednje Amerike in Afrike) so v zemlji, onesnaženi z iztrebki ptic ali netopirjev, navzoče mikrokonidije, ki jih izpostavljeni vdiha. Svetujejo predvsem izogibanje nevarnim oblikam turizma (t. i. eko ali »adventure« turizem) in obiskovanju jam (netopirji) *(6)*. V izjemnih primerih je pri osebah z napredovalo okvaro imunostjo možno omenjene okužbe preprečevati s kemoprofilakso: itrakonazol za *H. capsulatum in P. marneffei* ter flukonazol za *C. immitis*.

Spolno prenosljive okužbe

Tvegano spolno vedenje je pogostejše med potovanjem *(11)*. Več kot 20 % HIV pozitivnih popotnikov navaja spolni odnos z novim partnerjem med potovanjem, manj kot 60 % jih pri tem uporablja pregradno zaščito (kondom) *(18)*. Poleg drugih spolno prenosljivih okužb (hepatitis B, C, sifilis, gonoreja, klamidijska okužba) se lahko osebe, okužene s HIV, okužijo z drugim tipom ali podtipom HIV, lahko se prenese tudi na PRZ odporen virus. Svetujejo se enaka priporočila za varno spolnost kot pri splošni populaciji (glej zgoraj).

Strongiloidoza

S *Strongyloides stercoralis* se okužimo, ko ličinke (larve) zajedavca prehajajo skozi nepoškodovano kožo, ki je v neposrednem stiku z zemljo, onesnaženo s človeškimi ali živalskimi iztrebki. Zajedavec je navzoč v večina tropskih in subtropskih področij *(6)*. Pri osebah, okuženih s HIV, lahko pride do hiperinfekcijskega sindroma (navzočnost večjega števila ličink v pljučih, črevesju in tudi v drugih organih), ki ima veliko smrtnost. Povezujejo ga s povečano stopnjo avtoinfekcije (prehajanje velikega števila filariformnih ličink iz črevesja nazaj v obtok).

Tripanosomiaza

Okužba s praživaljo *Trypanosoma cruzi* povzroča Chagasovo bolezen. *T. cruzi* prenašajo stenice, pojavlja se predvsem v Južni, manj pa v Srednji in Severni Ameriki. Za obvladovanje okužbe ima velik pomen celična imunost, zato je bolezen pri osebah, okuženih s HIV, pogostejša, poteka s hujšimi in neobičajnimi kliničnimi slikami *(19)*. Običajno izražanje bolezni (kardiomiopatija, razširitve votlih organov) pri osebah, okuženih s HIV, predstavljajo le četrtino kroničnih izražanj. Za razliko od imunsko kompetentnih je najdba zajedavcev v periferni krvi pogosta: pozitiven mikroskopski pregled, kultura in velik delež okuženih stenic pri uporabi ksenodiagnostike *(20)*. Pri kronični okužbi je najbolj pogosta prizadetost osrednjega živčevja, ki se kaže z meningoencefalitisom, zato priporočajo lumbalno punkcijo ter pregled likvorja *(20)*. Zdravljenje je pri osebah, okuženih s HIV, slabo učinkovito, bolezen se pogosto konča s smrtnim izidom *(19)*.

Okužba s *T. brucei*, ki jo prenaša muha cece v centralni in zahodni Afriki (*T. brucei gambiense*) in vzhodni Afriki (*T. brucei rhodesiense*), povzroča spalno bolezen. V primerjavi s splošno populacijo ni pomembnih razlik v kliničnem poteku okužbe pri osebah, okuženih s HIV *(21)*.

ZAKLJUČEK

Z vsako osebo, okuženo s HIV, se je pred potovanjem treba pogovoriti in ji svetovati, ker je tveganje za morebitno poslabšanje temeljne bolezni ali pojav dodatne okužbe zelo individualno in je odvisno predvsem od imunskega stanja popotnika ter cilja potovanja. Tovrstnega popotnika lahko ogrožajo številne infekcijske, tropske in druge bolezni, delno tudi zaradi morebitne slabše zdravstvene oskrbe med potovanjem. Tropske bolezni se pri osebi z imunsko pomanjkljivostjo pogosto kažejo z neznačilno klinično sliko, zato je treba po vrnitvi iz popotovanja skrbno obravnavati vsako osebo, pri kateri posumimo na tovrstne bolezni. Po daljšem potovanju je vedno potreben pregled pri infektologu, ki zdravi bolnika, okuženega s HIV.

LITERATURA

1. UNAIDS World AIDS Day Report 2012 [internet]. Ženeva: UNAIDS; c2012 [citirano 2013 Jul 24]. Dosegljivo na: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/JC2434_WorldAIDSday_results_en.pdf
2. Brooks JT. HIV & AIDS. In: Brunette GW, Kozarsky PE, eds. CDC Yellow Book [internet]. New York: Oxford University Press; c2012 [citirano 2013 Jul 24]. Dosegljivo na: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/
3. Harrer T. Preventive HIV-1 Vaccine. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2012/2013 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; c2012 [citirano 2013 Jul 24]. p. 44–8. Dosegljivo na: http://www.hivbook.com
4. Weller SC, Davis-Beaty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. 2009 Jan 19 [citirano 2013 Sep 1]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2013. 279K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003255/full. Številka vpisa: CD003255.
5. WHO: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [internet]. Ženeva: World Health Organization; c2013 [citirano 2013 Jul 24]. Dosegljivo na: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/epub/en/index.html
6. Weitzel T. Traveling with HIV. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2012/2013 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; c2012 [citirano 2013 Jul 24]. p. 613–20. Dosegljivo na: http://www.hivbook.com
7. Streeck H, Alteld M. Acute HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2012/2013 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; c2012 [citirano 2013 Jul 24]; p. 49–57. Dosegljivo na: http://www.hivbook.com
8. Gorišek Mikšić N, Tomažič J. Starostniki, bolniki s kroničnimi obolenji in bolniki s hujšimi imunskimi okvarami. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 43–54.
9. Bentrup N. German-Austrian Recommendations for HIV Postexposure Prophylaxis. Eur J Med Res. 2008; 13 (12): 539–45.
10. EACS: European AIDS Clinical Society Guidelines 2012 [internet]. Paris: European AIDS Clinical Society; c2012 [citirano 2013 Jul 24]. Dosegljivo na: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org
11. Franco-Paredes C, Hidron A, Tellez I, et al. HIV Infection and Travel: Pretravel Recommendations and Health-Related Risks. Top HIV Med. 2009; 17 (1): 2–11.
12. Hayes C, Elliot E, Krales E, et al. Food and Water Safety for Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis. 2003; 36 (Suppl 2): S106–9.
13. Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2011; 11 (7): 541–56.
14. HIV drug interactions [internet]. Liverpool: The University of Liverpool; c1999–2013 [citirano 2013 Jul 24]. Dosegljivo na: http://www.hiv-druginteractions.org
15. Simons E, Ferrari M, Fricks J, et al. Assesment of the 2010 global measles mortality goal: results from a model of surveillance data. Lancet. 2012; 379: 2173–8.
16. WHO: Leishmaniasis [internet]. Ženeva: World Health Organization; c2013 [citirano 2013 Jul 24]. Dosegljivo na: http://www.who.int/leishmaniasis/en/
17. Lange C, Hermann C, Migliori GB, et al. Tuberculosis. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2012/2013 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; c2012 [citirano 2013 Sep 1]. p. 358–73. Dosegljivo na: http://www.hivbook.com
18. Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-Positive Traveler. Am J Med. 2007; 120 (7): 574–80.
19. Almeida EA, Ramos Junior AN, Correia D, et al. Co-infection Trypanosoma cruzi/HIV: systematic review (1980–2010). Rev Soc Bras Med Trop. 2011; 44 (6): 762–70.
20. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. Ann Trop Med Parasitol. 2007; 101 (1): 31–50.
21. Harms G, Feldmeier H. HIV infection and tropical parasitic diseases – deleterious interactions in both directions? Trop Med Int Health. 2002; 7 (6): 479–88.

Milan Rajtmajer[1]

Obravnava popotnika v ambulanti družinskega zdravnika

Aproach to the Traveller in the Family Medicine Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: družinska medicina, potovalna medicina, tropske bolezni

Potovalna medicina je multidisciplinarna veda, v kateri vse bolj pomembno vlogo igra družinska medicina. Večina popotnikov se pred potovanjem najpogosteje obrne na svojega izbranega osebnega zdravnika v zvezi z morebitnimi zdravstvenimi težavami. Zdravnik družinske medicine sodeluje pri posvetu pred potovanjem, cepljenjih, sestavi potovalne lekarne, pomoči med samim potovanjem in skrbi za popotnika po prihodu domov. Obravnava popotnika z zdravstvenimi težavami po prihodu domov zahteva od družinskega zdravnika postopke dobre klinične prakse, ki temeljijo na izčrpni anamnezi, natančnem kliničnem pregledu in racionalnih laboratorijskih preiskavah. Pomembno je tudi sodelovanje s kolegi strokovnjaki s področja potovalne in tropske medicine.

ABSTRACT

KEY WORDS: family medicine, travel medicine, tropical diseases

Travel medicine is a multilateral science in which the role of family medicine is becoming more and more important. The great majority of travellers consult their family practitioners about possible health risk factors. The family practitioner participates in giving advice before travelling, informs travellers about vaccination, traveller's medical kit, travel assistance and takes care of the traveller after the travel. The treatment of the traveller with health problems after his arrival back home requires from family practitioners to be well informed about principles of clinical practice which are based on detailed anamnesis, careful clinical examination and rational laboratory tests. Cooperation with their colleagues specialized in travel and tropical medicine is also of great importance.

[1] Milan Rajtmajer, dr. med., Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; milan.rajtmajer@zd-celje.si

UVOD

Turizem in s tem posledično povezana potovanja v bližnje in oddaljene dežele sveta predstavljajo nov trend v življenju sodobnega človeka. Turizem je danes tudi najpomembnejša gospodarska panoga v svetu. Število turistov se iz leta v leto povečuje. Vse več popotnikov se v želji po izjemnih in nenavadnih dogodivščinah odloča za z zdravstvenega vidika tvegana potovanja ter obiske eksotičnih dežel, kjer žive prebivalci z drugačnimi kulturnimi vrednotami in pogosto v revščini in nezdravih življenjskih razmerah. Povečala se je tudi povprečna življenjska starost popotnikov in turistov, potovanja pa postajajo dostopna tudi za ljudi s težjimi kroničnimi obolenji in telesnimi okvarami. Popotniki se počutijo zelo nelagodno, kadar zbolijo v tujih krajih in daleč od domače zdravstvene oskrbe. Tudi v Sloveniji se povečuje zanimanje za potovanja in počitnice, s tem pa tudi število ljudi, ki potrebujejo nasvet pred potovanjem zaradi morebitnih zdravstvenih težav, povezanih s samim potovanjem ali pa zaradi strahu pred poslabšanjem že obstoječih zdravstvenih težav. Za nasvet se večina obrne na svojega izbranega osebnega zdravnika v ambulantah družinske medicine ali na ambulante za popotnike, ki delujejo v okviru Zavodov za zdravstveno varstvo. Vloga in pristojnosti družinskih zdravnikov se na področju potovalne medicine povečujejo in so naslednje *(1)*:

- svetovanje popotnikom ali bolnikom pred potovanjem,
- cepljenja (priporočila, izvedba nekaterih cepljenj in posveti s kolegi v ambulantah za popotnike),
- zaščita z zdravili oz. predpis potovalne lekarne,
- nasveti in pomoč potnikom med samim potovanjem v primeru zdravstvenih težav,
- spremljanje in kontrola popotnika (kroničnega bolnika) po potovanju,
- obravnava popotnika z akutnimi zdravstvenimi težavami v zvezi s samim potovanjem in
- udeležba zdravnika družinske medicine kot sopotnika in vodje zdravstvene oskrbe organiziranih skupin na potovanju.

Zdravniki družinske medicine potrebujejo osnovno znanje načel potovalne medicine, imeti morajo dostop do podatkov s tega področja in korektno sodelovati s kolegi drugih specialnosti.

POSVET PRED POTOVANJEM V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Svetovanje popotnikom in turistom pred potovanjem je eden izmed najpomembnejših delov v kakovostni pripravi na potovanje, katerega cilj je, da se popotnik vrne domov zdrav. Popotniki in turisti se seveda morajo tudi zavedati, da je njihovo zdravje na poti v veliki meri odvisno od njih, njihovega obnašanja med potovanjem in upoštevanja navodil in nasvetov pred potovanjem. Večina se za nasvete pred potovanjem obrne na svojega družinskega zdravnika. To je razumljivo, saj ta pozna njihovo zdravstveno stanje, zmožnost potovanja, način odzivanja v stresnih situacijah in zanesljivost upoštevanja navodil in nasvetov, ki jih je dobil pri zdravniku v svoji ambulanti. Popotniki morajo dobiti jasne, izčrpne in točne podatke v skladu z najnovejšimi priporočili medicinske stroke. Zdravnik družinske medicine bo po posvetu s popotnikom priporočil ali odsvetoval udeležbo na potovanju. Najpogostejša vprašanja zdravnikom v ambulanti družinske medicine v zvezi s potovanji so s področja cepljenj, sestave in uporabe potovalne lekarne, zaščite pred malarijo in drugimi tropskimi obolenji, pikov žuželk in ugrizov nevarnih živali, višinske bolezni, potovanja z otroki, varne spolnosti, časovne razlike, preprečevanja potovalne slabosti, prehrane na poti, potovanja v času nosečnosti, uporabe repelentov, udeležbe v določenih adrenalinskih dejavnostih, zdravstvenega zavarovanja z asistenco na potovanju ter z morebitnimi poslabšanji že obstoječih bolezni.

Turisti in popotniki se na potovanju obnašajo različno. Za prvo skupino velja, da so manj izkušeni in slabše pripravljeni na potovalna doživetja, potujejo relativno varno v spremstvu turističnih vodnikov, bivajo in prehranjujejo se v hotelih, uporabljajo varnejša prevozna sredstva in se največkrat srečujejo z domačini le v turističnih trgovinah v bližini turističnih zanimivosti. Popotniki pa imajo več izkušenj s preteklih potovanj, potujejo

sami ali v manjših skupinah brez vodnika, za pot se pripravijo sami, bivajo v preprostih namestitvah, jedo pogostokrat pri domačinih in uživajo poulično prehrano.

Približno več kot polovica turistov in popotnikov v razvitem svetu se pred potovanjem posvetuje z zdravnikom. V večini so to zdravniki družinske medicine, ostali pa so strokovnjaki s področja potovalne medicine ali pa zdravniki – znanci popotnikov. Precej podatkov v zvezi z zdravstveno problematiko pridobijo tudi preko spletnih strani in spletnih forumov popotnikov, kjer pa so podatki pogostokrat napačni ali celo zavajajoči. Posvet pred potovanjem se priporoča čim prej ali najkasneje štiri do šest tednov pred potjo, tako da se pred potjo lahko opravijo tudi morebitna cepljenja. Problem predstavljajo potovanja v zadnjem trenutku. Boljše je opraviti posvet z zdravnikom zadnji dan pred potjo, kot pa oditi na pot brez ustreznih podatkov. Pred potovanjem je treba cilj potovanja opredeliti z zdravstvenega vidika. Ta obsega *(2)*:

- podnebne razmere,
- zdravstveno problematiko področja, kamor popotnik potuje,
- dostopnost in organizacijo zdravstvene službe na ciljni destinaciji,
- obvezna in priporočena cepljenja,
- zdravstveno zakonodajo,
- nevarnost za poškodbe in nesreče in
- politične razmere, kriminal, terorizem itd.

Ocena tveganja za konkretnega popotnika je odvisna od starosti popotnika, njegovega zdravstvenega stanja in psihofizične kondicije, načina in trajanja potovanja, prehrane na poti, potovalnih izkušenj ter izvedbe preventivnih ukrepov pred potovanjem, kot so cepljenja, kemoprofilaksa, osnovni higienski in zaščitni ukrepi, najem zdravstvenega zavarovanja z asistenco na poti itd. Posebno pozornost mora družinski zdravnik posvetiti tveganim skupinam popotnikov, kot so starostniki, kronični bolniki, invalidi, majhni otroci, imunokompromitirane osebe, nosečnice, udeleženci adrenalinskih dejavnosti in ekstremnih športov ter članom humanitarnih in vojaških misij.

Bolniki s težjimi kroničnimi obolenji se še pred leti niso mogli udeležiti daljših in napornih potovanj. Z uporabo sodobnih in udobnih prevoznih sredstev, novih zdravil, boljše dostopnosti do medicinske oskrbe, prilagojenih programov potovanj za določene tvegane skupine popotnikov in napredku na področju znanja in razvoja potovalne medicine pa se tudi tej skupini ljudi odpira možnost najrazličnejših potovanj. Zdravnik družinske medicine mora korektno pretehtati prednosti in slabosti morebitnega potovanja za kroničnega bolnika ter prilagoditi način potovanja njegovim psihofizičnim sposobnostim in omogočiti prijetno in varno potovanje. Vsak bolnik s kroničnim obolenjem potrebuje na potovanju zadostno zalogo zdravil, ki jih redno uporablja, spremno pismo lečečega zdravnika v angleškem jeziku o bolnikovih kroničnih obolenjih, alergijah, rednem zdravljenju in operativnih posegih v preteklosti. Posebno pozornost moramo pri kroničnih bolnikih posvetiti pravilni prehrani na poti, saj pri potovanjih v oddaljenih in eksotičnih krajih naletijo na hrano, na katero se težje prilagodijo tudi sicer zdravi popotniki. Opozorimo jih tudi na zadosten vnos tekočine, posebno v tropskih krajih, med poletom z letalom in ob težjih fizičnih naporih.

Vedno več je tudi starejših popotnikov. Ti so na potovanjih bolj ogroženi kot mlajši ljudje. Svetujemo, da prilagodijo ritem in tempo potovanja svojim fizičnim sposobnostim in da imajo na poti mlajšega spremljevalca.

Potovanja v nosečnosti načeloma niso odsvetovana ali prepovedana, vendar obstajajo določena tveganja. Relativne kontraindikacije za potovanja so bolnice s porodniškimi dejavniki tveganja (npr. po ponavljajočih se spontanih splavih, večplodna nosečnost, stanje po operaciji maternice, stanje po dolgoletni neplodnosti itd.) in nosečnice z drugimi boleznimi (srčna obolenja, huda anemija, trombembolija v preteklosti, kronična ledvična bolezen ali kronično vnetna črevesna bolezen itd.). Najprimernejši čas za potovanje nosečnic z letalom je drugo trimesečje.

Nekateri družinski zdravniki skrbijo tudi za otroke. Pri načrtovanju potovanja z otroki je treba s starši razmisliti o sami destinaciji potovanja in njeni primernosti za otroka, preveriti tekoča redna cepljenja, poskrbeti za morebitno kemoprofilakso in dati nasvet glede predpisa potovalne lekarne. Staršem otrok

je treba natančno opisati, kako se odzvati v primeru zdravstvenih težav njihovih otrok.

Pogosta so tudi vprašanja popotnikov glede potovanja z letali. Fiziologija letenja pogojuje specifične pogoje v letalski potniški kabini. Mednarodni pravilniki urejajo ustrezno usposobljenost letalskega osebja in standardizirano opremo za nujno medicinsko pomoč na letalu. Posebno pozornost je treba posvetiti zaščiti pred nastankom globoke venske tromboze in kasnejše posledične pljučne trombembolije. Za vsakega popotnika je treba oceniti stopnjo tveganja za potovanje z letalom. Potnikom osebni zdravnik svetuje gibanje (izometrične vaje), zadosten vnos tekočine, izogibanje alkoholnim napitkom, osebam z visokim tveganjem pa tudi zaščito pred strjevanjem krvi in elastičen povoj oz. nogavice. Zdravnik družinske medicine mora poznati kontraindikacije za potovanje z letalom. Prav tako je treba opozoriti kronične bolnike, da zdravila, ki jih redno jemljejo, shranjujejo v ročni prtljagi, ki gre z njimi v potniško kabino upoštevajoč vsa varnostna pravila in omejitve na letalu. Družinski zdravnik svetuje tudi glede dietne prehrane na letalu, uporabe invalidskega vozička ali aparata za dovajanje kisika in o vsem tem pravočasno obvesti letalskega prevoznika z ustreznimi potrdili.

CEPLJENJA V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE

Cepljenja so v potovalni medicini zelo pomemben dejavnik, še zlasti pomemben za potnike, ki so v tujih okoljih izpostavljeni različnim povzročiteljem nalezljivih bolezni. Pri načrtovanju cepljenja pred potovanjem je treba upoštevati naslednje kriterije:

- čas do potovanja,
- trajanje poti,
- zdravstveno stanje popotnika,
- tveganje za posamezne nalezljive bolezni na poti,
- stranske učinke cepiv,
- kompatibilnost in
- ceno cepiv.

V ambulantah družinske medicine danes izvajajo praktično vsa cepljenja, razen cepljenja proti rumeni mrzlici, ki ga izvajajo v ambulantah Zavodov za zdravstveno varstvo. Zdravniki družinske medicine morajo preveriti pri otrocih stanje rutinskih cepljenj, ki jih slednji opravijo redno po cepilnem programu.

Med priporočljiva cepljenja glede na oceno tveganja za posameznega popotnika uvrščamo cepljenje proti virusu hepatitisa A in hepatitisa B, meningokoknemu meningitisu, tetanusu, steklini, gripi, japonskemu encefalitisu in klopnemu meningoencefalitisu *(3)*. Pri cepljenju proti gripi ne smemo pozabiti, da se bolezen v tropskih krajih pojavlja vse leto, v zmernih podnebjih južne poloble pa med aprilom in septembrom.

ZAŠČITA Z ZDRAVILI IN PREDPIS POTOVALNE LEKARNE

Zdravnik družinske medicine popotnikom in turistom svetuje tudi glede vsebine potovalne lekarne. Nasvet glede zdravil v potovalni lekarni mora biti osebno prilagojen vsakemu potniku glede na njegovo starost, klinično stanje, destinacijo potovanja, dostopnost do lokalne zdravstvene službe in pričakovano kakovost te oskrbe *(4)*. Popotniku se svetuje tako glede zdravil, ki jih bo dobil predpisane na recept, kot tudi glede zdravil, ki jih lahko kupi v lekarni brez recepta (angl. *over the counter*). Raziskave so pokazale, da približno 90 % zdravil v potovalni lekarni sestavljajo zdravila brez recepta, ostalo pa predpišejo osebni izbrani zdravniki ali pa jih dobijo v ambulantah potovalne medicine (antimalariki).

Popotniki kupujejo zdravila tudi v tujini. Predvsem v azijskih državah je možno kupiti zdravila, za katera je v Evropi in ZDA potreben recept. Velikokrat so ta zdravila cenejša, brez navodil o uporabi in sumljivega izvora. Problematičen je tudi nakup zdravil preko spletnih forumov od drugih potnikov. Vloga osebnega zdravnika je, da opozori popotnika o nevarnosti jemanja takšnih zdravil.

Zdravstveni problemi in bolezni, ki se na potovanju najpogosteje zdravijo s samozdravljenjem s pomočjo potovalne lekarne, so potovalna driska, prehlad, nespečnost, zaprtje, bolečine v kosteh in mišicah, potovalna slabost, manjše rane in tope poškodbe ter malarija v endemskih področjih, kjer ni dostopnosti do zdravnika v skladu s pisnimi navodili zdravnika. Osnovna pravila, ki jih moramo spoštovati pri samozdravljenju s pomočjo potovalne lekarne, so *(5)*:

- dati moramo natančna ustna in pisna navodila popotnikom o uporabi in odmerku zdravil,
- določimo čas, ko je treba poiskati zdravniško pomoč,
- poučimo popotnika o stranskih učinkih zdravil,
- prednost damo zdravilom, ki jih je popotnik že jemal in
- izogibamo se zdravljenju, ki ga popotnik ne bi razumel in uporabil v skladu z našimi navodili.

Ločimo osnovno potovalno lekarno, ki je namenjena za krajša, manj zahtevna potovanja, in razširjeno ali dopolnilno potovalno lekarno za daljša potovanja, kjer je slab dostop do medicinske oskrbe. Ne smemo pozabiti na vsa zdravila, ki jih popotnik redno jemlje, in to v zadostni količini za vsaj teden dni rezerve ob nepredvidenih dogodkih. Za vsa zdravila, ki jih bolnik redno jemlje, in sestavljeno potovalno lekarno naj bi imel popotnik s sabo pismo osebnega zdravnika v angleškem jeziku s kratkim opisom diagnoz, zdravil, alergij in seznamom zdravil v potovalni lekarni.

Poleg zdravil zdravnik družinske medicine svetuje tudi glede sanitetnega materiala in dodatne opreme, v katero sodijo krema za sončenje, kondomi, kemična zaščitna sredstva proti vbodom žuželk, zaščitne mreže, insekticidi za zrak in impregnacijo zaščitnih mrež, tleče spirale proti komarjem, razkužila za roke in morebitne tablete za razkuževanje vode v ekstremnih razmerah.

Vsa zdravila na potovanju naj bodo v originalnih omotih z navodili za uporabo. Hranimo jih v posebnih torbicah ali priročnih škatlah, ki ne prepuščajo svetlobe in vlage. V osebno prtljago sodijo tudi mednarodno potrdilo o opravljenih cepljenjih, zavarovalna polica, telefonski seznam s številkami v nujnih primerih (telefonska številka najbližje bolnišnice ali ambulante, naše ambasade, policije itd.).

NASVETI IN POMOČ POPOTNIKOM MED SAMIM POTOVANJEM

Med samim potovanjem se popotniki v primeru zdravstvenih težav pogosteje obrnejo na svojega osebnega družinskega zdravnika, kot pa obiščejo lokalno ambulanto ali bolnišnico. Sporazumevanje poteka preko telefona ali s pomočjo elektronske pošte. V primeru manjših problemov zdravnik svetuje, katero zdravilo iz potovalne lekarne pride v poštev in kako dolgo lahko popotnik odloži obisk lokalnega zdravnika. Pogosto tudi svetuje, kje je najbolj ustrezna in primerna zdravstvena ustanova, kjer bo oboleli ali poškodovani popotnik nadaljeval zdravljenje.

V primeru sprejema v bolnišnico osebni zdravnik vzpostavi stik z medicinskim osebjem te ustanove. S svojimi podatki bo lahko pogosto pripomogel k hitri postavitvi pravilne diagnoze in pravočasnega zdravljenja. Družinski zdravnik sodeluje tudi pri odpustu iz bolnišnice in urejanju prevoza obolelega popotnika v domovino. Tukaj se vzpostavi tudi povezava z operativnim centrom zavarovalnice, ki je popotniku uredila dodatno zdravstveno zavarovanje z asistenco na potovanju. Pomembno je, da družinski zdravnik dobi dokončno odpustnico iz bolnišnice in navodila za nadaljnje zdravljenje še pred vrnitvijo popotnika domov *(6)*.

ZDRAVNIK DRUŽINSKE MEDICINE KOT SOPOTNIK IN VODJA ZDRAVSTVENE OSKRBE NA POTOVANJU

Zdravniki dokaj pogosto tudi sami potujejo. Tako na zasebnih počitnicah kot na službenih potovanjih rešujejo zdravstvene probleme svojcev, sopotnikov in domačinov. Kadar zdravnik na potovanju predstavlja uradnega spremljevalca in osebo odgovorno za zdravje določene skupine ljudi (športniki, vojaki, alpinisti, člani misij, romarji, invalidi, otroci), mora natančno opredeliti in oceniti cilj potovanja, opraviti posvet s kolegi strokovnjaki s področja potovalne medicine, sodelovati pri izobraževanju vodstva potovanja in spremljevalcev (predavanja, publikacije, predhodna študijska potovanja, izkušnje predhodnikov itd.), napisati obvestilo udeležencem potovanja glede obveznih in priporočljivih cepljenj, posredovati podatke o podnebju, telesni pripravljenosti, potrebni za pot, potrebi po posvetu z osebnim družinskim zdravnikom ter potrebni opremi na potovanju *(7)*. Po izvedbi potovanja mora zdravnik izvesti zaključke

o potovanju z medicinskega vidika in ukrepe za izboljšanje nadaljnjega dela.

Obseg in sestava zdravil in opreme, ki jih zdravnik potrebuje na potovanju, je odvisna od tega, ali gre za zasebno potovanje ali pa je skrb namenjena večji oz. posebni skupini ljudi. Lahko se zgodi, da je zdravnik v pomoč tudi pri zdravstvenih težavah med poletom z letalom. Pogosto je odvisen le od opreme in zdravil, ki so prisotna v kompletu za prvo pomoč na letalu, in je tako potrebna tudi improvizacija. Zdravnik se v soglasju s posadko odloči, ali se bo dodatno posvetoval s strokovnjaki po radijski zvezi ali pa bo treba letalo preusmeriti na najbližje letališče. Pri prestopanju državnih meja je priporočljivo, da ima zdravnik s seboj zdravniško izkaznico ter potrjen seznam zdravil in opreme.

OBRAVNAVA BOLNIKA PO POTOVANJU V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE

Popotniki v večini primerov po vrnitvi s potovanja obiščejo svojega osebnega zdravnika le ob nastopu zdravstvenih težav, ki so se pojavile med potovanjem ali pa po njem. Po več tednih ali celo mesecih velikokrat svoje zdravstvene težave ne povezujejo s samim potovanjem, zato je potrebna skrbna anamneza. Sledeči popotniki naj bi se po potovanju obvezno oglasili pri svojem osebnem zdravniku *(8)*:

- bolniki s težjimi kroničnimi obolenji,
- popotniki s simptomi in znaki obolenja, ki so nastopili med samim potovanjem ali do nekaj tednov po njem,
- popotnik, ki je mnenja, da je bil na potovanju izpostavljen resnejši nalezljivi bolezni,
- popotniki, ki so se na potovanju poškodovali,
- popotnik, ki je preživel več kot tri mesece v nerazviti ali tropski deželi in
- udeleženci humanitarnih ali vojaških misij.

Popotniki v nujnih primerih po prihodu s potovanja obiščejo tudi ambulante nujne medicinske pomoči v okviru osnovne zdravstvene dejavnosti. Problem je velikokrat v tem, da dežurni zdravnik zaradi pomanjkanja časa ne dobi ustreznih podatkov o potovanju ali pa je anamneza pomanjkljiva in se lahko spregleda tudi resnejša tropska bolezen. Dejstvo je tudi to, da se po navadi zdravnik v tej ambulanti z obolelim popotnikom sreča prvič in ga z medicinskega vidika ne pozna.

Na tropskih in subtropskih področjih so endemične malarija, denga, hepatitisi, tifus in druge invazivne salmoneloze, tuberkuloza, okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) ter črevesna in izvenčrevesna ameboza. Najpogostejši bolezenski znaki in simptomi pri popotnikih po povratku domov so prebavne težave v smislu bruhanja in driske (10 %), povišana telesna temperatura (5–20 %), spremembe na koži (8 %), kašelj in težave z dihanjem (5–13 %), povečane bezgavke, zlatenica, utrujenost ter pekoč urin *(9)*. Zelo redki pa so tudi alarmantni znaki, npr. motnje zavesti. Obstajajo pa geografske razlike, in sicer spremembe na koži so najpogostejše pri potovanjih po Karibih in Južni Ameriki, prebavne težave pa pri popotnikih, ki so potovali po jugovzhodni Aziji. Ne smemo pa pozabiti, da popotniki na potovanju ali tik po njem lahko zbolijo tudi za tistimi nalezljivimi obolenji, ki so prisotna tudi v našem okolju, ali pa prisotni klinični znaki sodijo k bolezni neinfekcijskega izvora.

Anamneza

Anamneza je v potovalni in tropski medicini izredno pomembna in pogosto edina diagnostična metoda. Poleg podatka o aktualnih bolezenskih težavah nas zanimajo tudi potovalni načrt, trajanje in datum potovanja, vrsta namestitve, prisotnost na množičnih prireditvah, življenjske razmere na potovanju, hrana, cepljenja pred potovanjem in antimalarična zaščita z zdravili, uporaba repelentov in druge zaščite pred vbodi žuželk, podatek o naključnih nezaščitenih spolnih odnosih, plavanje v sladkih vodah, morebitne poškodbe, ugrizi živali ali stiki z glodavci, pitje oporečne vode ali drugih pijač. Pomemben je tudi podatek o stanju kroničnih bolezni ter uporabi zdravil iz potovalne lekarne.

Seveda pa zdravnik družinske medicine potrebuje ustrezno znanje s tega področja, saj lahko že na podlagi geografskih podatkov, cepljenj in inkubacijske dobe ter značilnosti temperaturne krivulje za posamezna nalezljiva obolenja izključi nekatere bolezni. Zelo pomembno je tudi dejstvo, da kljub uporabi antimalaričnega profilaktičnega zdravila

vseeno obstaja možnost, da popotnik zboli za malarijo.

Klinični pregled

Klinični pregled mora biti opravljen natančno. Poleg težav, ki so popotnika privedle v ambulanto družinske medicine, je pozornost treba posvetiti tudi iskanju morebitnih spremljajočih znakov bolezni, npr. sprememb na koži, sluznicah, dihalih, prebavilih in mononuklearnem fagocitnem sistemu. Pri kožnih spremembah je zdravnik pozoren na izpuščaje, rozeole, zlatenico, brazgotine in tetovaže. Pri sluzničnih spremembah je treba opredeliti enantem, konjunktivitis in morebitne razjede. Opisujemo natančno lokacijo in strukturo povečanih bezgavk, jeter in vranice. Povečano vranico lahko najdemo pri različnih tropskih boleznih, npr. pri malariji, dengi, brucelozi, tifusu, tripanosomozi, kala-azarju in povratni mrzlici. Pri postavitvi ustrezne diagnoze so pomembni tudi novo nastali srčni šumi, tipljive rezistence v trebuhu, boleči in otekli sklepi ter morebitni meningealni znaki *(10)*. Pozorni moramo biti tudi na spremembe vedenja in obnašanja popotnika.

Malarija je ena izmed redkih bolezni, ki se lahko v nekaj urah konča smrtno in zato predstavlja nujno stanje, ki zahteva takojšnjo postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje. Ob vsakem bolniku s povišano telesno temperaturo, ki ima v anamnezi potovanje po malaričnih področjih, mora zdravnik družinske medicine pomisliti na malarijo. Pri bolnikih z malarijo je pogost trias kliničnih znakov: mrzlica, zelo povišana telesna temperatura in potenje. Vendar ni vedno tako in malarija se lahko kaže z zelo raznovrstnimi kliničnimi znaki in simptomi. Lahko so prisotne bolečine v mišicah, sklepih in kosteh, glavobol, slabost, bruhanje, driska, temen urin, zlatenica, suh kašelj in pospešeno dihanje. Zelo pomembno je, da zdravnik prepozna zaplete, ki govorijo v prid težkemu poteku bolezni in se pojavljajo praktično le pri malariji tropiki (motnje zavesti, hipoglikemija, huda anemija, znaki ledvične odpovedi, znaki šoka in pljučnega edema) *(11)*. Potreben je takojšen posvet z infektologom in napotitev v bolnišnico.

Laboratorijske in druge preiskave

Laboratorijske in druge preiskave v ambulanti družinske medicine predstavljajo pomemben del pri postavitvi pravilne diagnoze obolelega popotnika. Seveda pa je zdravnik družinske medicine omejen na določen nabor preiskav, ki jih lahko odredi na primarnem nivoju. Za bolj zahtevne preiskave napoti bolnika na sekundarni ali celo terciarni nivo. Laboratorijske preiskave, ki jih lahko opravi zdravnik družinske medicine v svoji ambulanti pri sumu na tropsko bolezen, so preiskava krvne slike (eritrociti, nevtrofilni granulociti, eozinofilni granulociti, trombociti), vnetni parametri (C-reaktivni protein, sedimentacijska reakcija), določitev jetrnih encimov, vrednosti celokupnega in konjugiranega bilirubina, kreatinin, krvni sladkor, pregled seča, dokaz povzročiteljev iz kužnin (kri, blato, urin, rane), določene serološke preiskave in ugotavljanje protiteles *(10)*. Poleg laboratorijskih preiskav so v osnovni zdravstveni dejavnosti možne napotitve na ultrazvočne preiskave, predvsem trebuha, ter rentgenološke preiskave.

Zdravnik v ambulanti nujne medicinske pomoči se mora ob obisku obolelega popotnika odločiti, ali gre za resnejšo obolenje, ki zahteva napotitev na sekundarni nivo ali pa bo bolnik dobil ustrezno zdravljenje in bo naročen na kontrolni pregled pri svojem izbranem osebnem zdravniku. V ambulanti družinske medicine pa lahko zdravnik izvede več diagnostičnih metod, vendar se mora pravočasno odločiti, ali je potrebna nadaljnja diagnostika in zdravljenje pri ustreznih specialistih v bolnišnici. Pomembna vloga družinskega zdravnika je tudi ugotavljanje in zdravljenje poslabšanja kroničnih obolenj med samim potovanjem in neposredno po njem.

ZAKLJUČEK

Potovalna medicina iz leta v leto vse bolj postaja sestavni del dela zdravnika družinske medicine, kar je razumljivo, saj se popotnik ali turist najprej z vprašanji v zvezi zdravjem na poti obrne na svojega zdravnika, kateremu zaupa in je prepričan, da ga le-ta najbolje pozna. Obravnave popotnika pred potovanjem se mora zdravnik družinske medicine

lotiti načrtno, upoštevajoč vse dejavnike tveganja na potovanju. Med nasvete spada tudi nasvet glede potovalne lekarne. Ta ne sme biti popotniku v breme, ampak mu mora predstavljati izhod v sili, kadar ni možno pravočasno dobiti ustrezne zdravstvene oskrbe. Naloga zdravnika družinske medicine pa je tudi, da po prihodu popotnika s potovanja oceni stanje njegovega morebitnega kroničnega obolenja in z vso previdnostjo in kakovostno diagnostiko obravnava morebitno akutno obolenje, ki bi lahko bila tudi tropska bolezen.

V Sloveniji se zdravniki družinske medicine pogosto udeležijo izobraževanj in tečajev s področja potovalne in tropske medicine in so pri tem osvojili precej strokovnega znanja, ki ga s pridom uporabljajo v vsakdanji praksi. V vsakem zdravstvenem domu oz. zavodih na primarnem nivoju bi morali imeti vsaj enega zdravnika, ki bi poglobljeno spremljal področje potovalne in tropske medicine in pomagal kolegom z nasveti pri njihovem delu. Zelo pomembno je sodelovanje med kolegi s področja družinske medicine ter kolegi, ki stalno spremljajo in delajo na področju potovalne medicine. Zanimivo je tudi vprašanje uvedbe preverjanja znanja za zdravnike v Sloveniji s področja potovalne medicine ter uvedbo koncesij za delo na tem področju in izobraževanja tudi za druge zdravstvene delavce.

LITERATURA

1. Steffen R, Dupont H, Wilder Smith A. Travel medicine and health. Hamilton: BC Decker; 2003. p. 7–96.
2. Jong E, Mcmullen R. The travel and tropical medicine manual. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 3–26.
3. Jones N. Travel Health. London: Penguin Books; 2010. p. 124–46.
4. Brunette G. CDC Health information for international travel 2012. New York: Oxford University Press; 2012. p. 28–130.
5. Rajtmajer M. Potovalna lekarna – želje naših popotnikov in naša priporočila. In: Rotar - Pavlič D, Petek D, Kopčaver - Guček N, eds. Kakovostna obravnava bolnikov v družinski medicini. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2004. p. 68–71.
6. Rajtmajer M. Zdravnik na potovanju. In: Kersnik J. Zdravnikovo delo izven ambulante. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2001. p. 139–43.
7. Trampuž A. Splošni nasveti popotnikom. Med Razgl. 1999; 38 Suppl 8: 50–82.
8. Rajtmajer M. Potovalna in tropska medicina v ambulanti zdravnika družinske medicine. Med Razgl. 2004; 43 Suppl 3: 21–9.
9. Brunette G. Health information for international travel 2010. New York: Oxford University Press; 2010. p. 270–85.
10. Pikelj F. Obravnava bolnika po vrnitvi s tropov: vročina, hepatopatije. Med Razgl. 2004; 43 Suppl 3: 123–9.
11. Kotar T. Malarija. Med Razgl. 2004; 43 Suppl 3: 75–81.

Tadeja Kotar[1]

Potovalna medicina in obravnava popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike

Approach to Returned Traveller in Travel Health and Tropical Diseases Center

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tropska medicina, popotnik, tropske bolezni

Oddaljene tropske bolezni zaradi množičnosti in hitrosti potovanj niso več izven našega dosega, zato jih je treba poznati in se zavedati možnosti vnosa tudi v Slovenijo. Ista bolezen se lahko pri popotniku kaže drugače kot pri domačinih. Tega se moramo pri obravnavi zavedati, saj učbeniki večinoma opisujejo bolezni, kot se kažejo pri domačinih. Tudi diagnostični in terapevtski ukrepi, ki so nam na voljo v razvitem svetu, so drugačni. Ob postavitvi diagnoze ne smemo pozabiti na prijavo bolezni na Zavod za zdravstveno varstvo. Zaključek obravnave popotnika naj bo namenjen tudi svetovanju za prihodnja potovanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: tropical medicine, travel, tropical diseases

Travelling in modern world is more frequent and faster than ever before. This means that the tropical diseases are no longer confined to the tropics and we can come in contact with such patients any moment. We have to be aware that tropical diseases are within our reach, therefore we have to have the knowledge about possible imported diseases. The same disease can present differently in the traveller than in the indigenous population. Therapeutic and diagnostic tools in Western world are often different than in the tropics. The diseases must be reported to national surveillance center (Institute of Public Health).

[1] Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med., DTM&H, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tadejakotar@hotmail.com

UVOD

Prosti čas ni samo priložnost za nova doživetja, ampak tudi priložnost za bližnja srečanja z različnimi, v zahodnem razvitem svetu manj običajnimi mikroorganizmi. Čas dopustov si zamišljamo kot priložnost za plavanje, potovanje, taborjenje, jadranje, pohodništvo, preizkušanje eksotične hrane itd., kar je seveda čudovito, vendar moramo poznati nevarnosti, ki nam pretijo in se pred njimi ustrezno zaščititi.

Zaradi hitrosti, večjih zmogljivosti in pogostosti modernega potovanja obstaja večja verjetnost, da se bodo popotniki vrnili domov še znotraj inkubacijske dobe bolezni. To pomeni, da oddaljene bolezni niso več izven našega dosega, ampak jih je treba poznati in se zavedati možnosti vnosa teh bolezni tudi v Slovenijo.

TROPSKE BOLEZNI PRI DOMAČINIH IN TROPSKE BOLEZNI PRI POPOTNIKIH

Klasični opisi tropskih bolezni so se pričeli v 19. stoletju, v obdobju imperialističnih pohodov v Indijo, jugovzhodno Azijo in kasneje podsaharsko Afriko. Vojaki, poslovneži, misijonarji in novi priseljenci so postali žrtve tropskih bolezni, kar je spodbudilo raziskovanje teh bolezni. Že zelo zgodaj so kliniki opažali, da so klinične slike bolezni pri belcih (ki so bili sicer zdravi, dobro hranjeni odrasli, brez imunskih pomanjkljivosti) drugačne od kliničnih slik iste bolezni pri domačinih. Razlog za to so našli predvsem v razlikah v pogostnosti izpostavljenosti okužbam ter pomanjkanju predhodne imunosti. Poleg tega so bile pri domačinih, v odsotnosti zdravstvene oskrbe in ob pomanjkljivi prehrani, pogosto prisotne še druge bolezni, podhranjenost, številne dodatne kronične okužbe in bolj napredovale oblike bolezni.

Pri neimunem popotniku akutno klinično sliko bolezni spremlja močneje izražena imunska reakcija, simptome pa običajno povzroči že bistveno manj mikroorganizmov. Simptomi pri domačinih so pogosto zaznani šele po več letih večkratnih okužb, z visokim bremenom mikroorganizmov, sistemsko prizadetostjo več organov zaradi več let trajajočega vnetja in kronično prizadetostjo. Nenazadnje je tudi genetsko ozadje popotnikov drugačno kot pri domačinih, ki so se spreminjali in razvijali skupaj z okužbami, kot npr. pri malariji. Akutna in kronična shistosomoza sta odlična primera – pri popotnikih večinoma vidimo akutni sindrom, ki ga lahko povzroči le enkratna izpostavitev sladki vodi in ga povzroča le nekaj odraslih parazitov. Zaradi imunskega odgovora na parazite pride do akutnega sindroma – »vročice Katayama«. Pri popotnikih je posledično kasnejša klinično izražena bolezen pogosto povezana z ektopičnim odlaganjem jajčec, ki lahko vodi v katastrofalne posledice, kožno manifestacijo in druge bizarne sindrome. Kronična shistosomoza, predvsem pri domačinih, se pojavi šele po več letih izpostavitve, prisotnosti stoterih odraslih parazitov in kontinuiranega odlaganja jajčec v portalni obtok, kar vodi v cirozo in portalno hipertenzijo oz. raka na mehurju pri urinarni obliki. To sta dve zelo različni obliki iste bolezni, ki se kažeta pri popotniku in domačinu *(1–3)*.

Potovalna medicina je relativno nova veja medicine, ki se predvsem osredotoča na potrebe popotnika pred odhodom na pot in manj na obravnavo bolnih popotnikov po vrnitvi domov. Večina učbenikov opisuje tropske bolezni, kot jih najdemo pri domačinih, in šele v zadnjih desetih letih se vrstijo opisi bolezni, kot potekajo pri popotnikih oz. ob kratkotrajni izpostavitvi dejavnikom tveganja oz. mikroorganizmu. V razvitem svetu imamo na voljo tudi boljša diagnostična orodja (mikrobiološka, molekularna, slikovna diagnostika itd.), ki nam pomagajo bolje spoznavati bolezni. Tudi zdravljenje, ki nam je tu na razpolago, je velikokrat boljše. Po drugi strani pa na tropske bolezni premalokrat pomislimo in preiskav zato ne naročimo, včasih so nam tudi najcenejša in najenostavnejša zdravila, ki pa so zelo učinkovita, težje dosegljiva (kot npr. v Afriki). Tako naletimo pri obravnavi tropskih bolezni v razvitem svetu na povsem drugačne težave kot v tropih.

EPIDEMIOLOGIJA BOLEZNI PRI POPOTNIKIH

Potovanje nedvomno poveča tveganje za obolevnost, še posebej če potujemo v predele, kjer je veliko nalezljivih bolezni, slaba precepljenost prebivalstva in slabe higienske razmere.

Ob pomanjkanju podatkov o obolevnosti popotnikov sta Mednarodno združenje za potovalno medicino (angl. *International Society of Travel Medicine*, ISTM) in ameriški Center za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) leta 1995 povezala potovalne klinike in tropske centre na šestih celinah v mrežo GeoSentinel, ki spremlja globalne trende bolezni in obolevnost med popotniki *(4, 5)*. Epidemiološki podatki o različnih okužbah nas vodijo pri obravnavi obolelih popotnikov po vrnitvi domov ter pri svetovanju pred potovanjem, vendar pa je včasih zaradi neenotnosti zbiranja podatkov v objavljenih študijah rezultate težko prenesti v prakso *(6, 7)*.

Glede na rezultate raziskav ima med enomesečnim potovanjem po tropskih in subtropskih krajih zdravstvene težave 20–75 % popotnikov. Večina teh težav je blagih, 5 % jih zaradi tega poišče zdravniško pomoč, pri 1 % pa je potrebno zdravljenje v bolnišnici. V od 0,01 do 0,1 % je potrebna urgentna zračna evakuacija in eden od 100.000 popotnikov umre *(8–15)*.

Vodilni infekcijski vzrok obolevnosti med popotniki je driska (36 %), sledijo ji okužbe dihal (21 %) in druge okužbe (5 %), neinfekcijski vzroki (2 %), nesreče (7 %) ter piki žuželk (12 %) *(10)*. Vsako leto na potovanjih za drisko zboli več kot 7 milijonov ljudi (20–50 % popotnikov), ki potujejo v tropska in subtropska območja. Ponavadi se bolezen pojavi v prvih dveh tednih potovanja. Driska na potovanju mine brez zdravljenja v treh do petih dneh, vendar so pri skoraj 40 % zbolelih simptomi tako izraženi, da morajo spremeniti načrt potovanja, 20 % mora nekaj dni ostati v postelji in približno 1 % jih potrebuje sprejem v bolnišnico *(3–6, 8, 16)*.

Popotniki so tako lahko tudi prvi znanilci (angl. *sentinel*) pojava novih vrst mikroorganizmov – v zadnjih letih predvsem virusov, oz. porasta pojavnosti neke bolezni v posameznih predelih, kjer nimajo dobre epidemiološke službe in ustrezne diagnostike. Novi patogeni se pogosto prvič pojavijo v nerazvitih, revnih predelih sveta, identificirajo in natančno opišejo pa jih v bogatih industrializiranih državah s sodobno diagnostično opremo, katere v državah, kjer se je bolezen pojavila, ni. Najboljši primer je verjetno človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV), za katerega so ugotovili, da se je pri ljudeh pojavil prvič v Afriki okoli leta 1950. V revnih državah nimajo sistema za nadzor bolezni, diagnostičnih možnosti oz. laboratorijske in mikrobiološke potrditve bolezni, preprosto zato, ker ni ne zdravstvenega osebja in ne zdravil, kaj šele kapacitet za diagnostiko ter mrežo nadzora bolezni. Popotniki so prav tako izpostavljeni patogenom, vendar pa takoj, ko zbolijo, pridejo v moderne ustanove, kjer je mogoče opazovanje bolnika, številne preiskave, spremljanje bolezni, zelo natančna diagnostika in ustrezno zdravljenje ter identifikacija novih mikroorganizmov. V moderni dobi interneta se te informacije centralno zbirajo (npr. GeoSentinel), tako da dobimo globalno sliko obolenj pri popotnikih, hkrati pa tudi posredno informacijo o tem, kaj se dogaja pri domačinih *(17)*. Te informacije se nato vračajo tudi v države, od koder so popotniki prišli, v obliki epidemioloških ukrepanj za preprečevanje širjenja bolezni in zdravljenja. S tem pomagamo tudi domačinom pri obvladovanju bolezni na mestu, kjer je bolezni pravzaprav največ.

Hitro internetno širjenje podatkov nam pomaga pri hitri in usmerjeni diagnostiki obolenj pri popotnikih. Eden prvih takih primerov je bil izbruh leptospiroze med udeleženci avanturističnega tekmovanja (Eco-Challenge) na Borneu avgusta 2000. Po prvem diagnosticiranem primeru v Londonu so v šestih urah poročali še o primerih iz New Yorka in Toronta. Zaradi dostopnosti informacij je bila tako obravnava obolelih udeležencev tekmovanja na Borneu bistveno hitrejša in brez zamud v uvedbi zdravljenja, kar je še posebej pomembno, saj lahko leptospirozo učinkovito zdravimo *(18)*.

Primer zaznave nove različice virusa in bolezni je tudi izbruh čikungunje leta 2005 v regiji Indijskega oceana in Indije, ko se je več obolelih popotnikov vrnilo domov v Evropo in ZDA *(19, 20)*. Sekvenčna analiza vzorcev krvi pri popotnikih je odkrila novo različico virusa čikungunje *(21)*. Od leta 2005 je v tej regiji zbolelo milijone domačinov in več kot 1.000 popotnikov. Spremljanje obolelih popotnikov je tudi poglobilo znanje o klinični sliki in kroničnem poteku hude oblike artritisa, povezanega s čikungunjo.

Analiza podatkov obolenj pri popotnikih, ki jo je naredil Freedman s sodelavci, lepo prikazuje povezavo med celinami oz. regijami potovanja in verjetnostjo bolezni oz. povzročitelja *(15)*. V tabeli 1 je zbranih nekaj podatkov o krajih z visokim tveganjem za posamezne bolezni (tako imenovana »vroča mesta – *hot spots*« glede na podatke o obolevnosti popotnikov) *(17)*.

Nadzor bolezni, odgovor na zdravljenje ter analiza kužnin, odvzetih pri popotnikih, je tudi eden od mehanizmov za zaznavo pojava proti antibiotikom odpornih bakterij ter sledenje širjenja le-teh po svetu. Več je o tem napisano v prispevku Širjenje večkratno odpornih bakterij – pomen za popotnika in Slovenijo.

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA OBOLENJE, POVEZANO S POTOVANJEM, V SPECIALISTIČNI AMBULANTI

Na Kliniki za Infekcijske bolezni in vročinska stanja pregledamo letno med 300 in 400 bolnikov, pri katerih je postavljen sum na bolezen, povezano s potovanjem. Obravnavamo tudi čedalje več otrok, posvojenih iz tropskih dežel, in ljudi, ki so dalj časa bivali v tropih in si želijo izključiti morebitne kronične okužbe, katerih klinična slika še ni izražena. Nekateri preiskovanci želijo pregled zaradi zaskrbljenosti po dogodku v tropih (vbod z iglo, ugriz psa, operacija v tujini, parenteralna aplikacija zdravil, tvegani spolni odnos) oz. želijo pregled za izključitev okužbe s paraziti po vrnitvi iz tropskih krajev zaradi zaskrbljenosti, da ne bi okužili okolice. Vedno več popotnikov si želi pregleda po vrnitvi iz tropov, ker so mnenja, da so bili v stiku z nalezljivimi boleznimi, vendar pregledi v takih primerih niso potrebni oz. smiselni *(22)*. V večini primerov zadostuje pogovor s popotnikom. Pri posameznih skupinah, ki so posebej izpostavljene, pa je pregled smiseln (glej prispevek Protokol obravnave mednarodno posvojenih otrok in Testiranje po vrnitvi iz tropov – za koga in kdaj?). Izrednega pomena je komunikacija med zdravniki, saj včasih zadostuje tudi samo telefonski posvet.

Večina obolelih popotnikov je najprej pregledanih v urgentni ambulanti, drugi se

Tabela 1. *Dodatni predeli z visokim tveganjem za določene bolezni glede na podatke obolevnosti popotnikov v zadnjih letih (17).*

Bolezen	Predeli z visokim tveganjem za bolezen
Plasmodium vivax malarija	porečje reke Omo (Etiopija) Papua Nova Gvineja podeželski predeli Indije Amazonija
Lišmanioza	narodni park Madidi (Bolivija) narodni park Manu (Peru) Kostarika Surinam
Denga	otoki v zalivu Siam (Tajska), predvsem Koh Phangan
Trebušni tifus	Indija, Nepal
Rikecioze, ki jih prenašajo klopi *(Rickettsia africae)*	Južnoafriška republika
Afriška tripanosomoza	Tanzanija
Sarkocistoza	otok Tioman (Malezija)
Shistosomoza	jezero Malawi Viktorijino jezero Dogon (Mali) reka Mekong (Laos)

naročijo na pregled v Ambulanto za tropske bolezni in popotnike. Bistvena je prepoznava ogroženih bolnikov, ki zahtevajo takojšnjo pomoč in morebiten sprejem v bolnišnico. Pri ostalih imamo več časa za diagnostiko in zdravljenje ter jih lahko vodimo ambulantno. Ti bolniki predstavljajo svojevrsten izziv, saj zahtevajo poznavanje tropskih bolezni in trenutno epidemiološko stanje v različnih delih sveta.

V skladu s tujimi raziskavami je najpogostejša zdravstvena težava slovenskih popotnikov med potovanjem in po vrnitvi potovalna driska (bakterijske okužbe, paraziti – najpogosteje *Giardia*) *(23–26)*. Na drugem mestu je malarija, sledijo prizadetost kože in podkožja, okužbe dihal, okužbe sečil, denga, trebušni tifus in paratifus, virusni hepatitisi in spolno prenosljive bolezni.

Vročinska stanja predstavljajo najresnejši del spektra bolezni pri popotnikih, zato je pri njih običajno potreben sprejem v bolnišnico za dodatno diagnostiko in čimprejšnje zdravljenje oz. opazovanje. Najpogostejši tropski vzroki vročine so malarija, denga, trebušni tifus in paratifus, invazivni bakterijski gastroenterokolitisi in rikecioze. Ob vsem tem je treba upoštevati, da so popotniki med potovanjem ali po vrnitvi domov dovzetni tudi za vse »običajne domače« bolezni, kot so navaden prehlad, gripa, okužba z virusom Epstein-Barr in citomegalovirusom, vnetje žrela, vnetje sečil ter pljučnica *(7, 8, 11, 15)*.

Pri tretjini popotnikov etiologije ne opredelimo, temperatura spontano mine, kar je v skladu s podatki iz literature in izsledki tujih raziskav. Najpogostejši povzročitelji so predvsem različni arbovirusi (9–25 %). Od približno 160 poznanih arbovirusov jih večina izvira prav iz tropskih in subtropskih področij.

Obravnava se, tako kot pri vseh bolnikih, prične z natančno anamnezo, ki je v potovalni medicini največjega pomena. Osnovni podatki o državah potovanja nam že takoj na začetku skrajšajo seznam možnih bolezni oz. oblikujejo lestvico verjetnosti za neko bolezen *(15)*. Poleg običajnih anamnestičnih podatkov moramo pridobiti še dodatne informacije, ki nam pomagajo pri diferencialno diagnostičnem razmišljanju. Pregled vprašanj, ki jih je popotniku z zdravstvenimi težavami treba zastaviti, je predstavljen v tabeli 2.

Nekatere bolezni se klinično izrazijo šele več mesecev do več let po vrnitvi iz tropov, zato moramo vzeti skrbno anamnezo tudi glede potovanj v preteklosti, saj nanje bolniki pogosto pozabijo oz. jih ne povezujejo s trenutnimi težavami. Vprašanja moramo zastaviti ciljano, saj popotnik velikokrat spontano ne pove vsega, ker določenim stvarem ne pripisuje pomena oz. jih pozabi. K anamnezi se moramo vračati ves čas diagnostičnega procesa, saj se klinična slika razvija in dodatni izvidi spreminjajo diferencialno diagnostične možnosti. V prispevku Obravnava popotnika s povišano telesno temperaturo so predstavljeni nekateri dejavniki tveganja oz. izpostavljenost in aktivnosti v povezavi z možnimi boleznimi.

Sledi natančen pregled, ki je podoben kot pri kliničnem pregledu drugih bolnikov. Posebno pozornost moramo nameniti pregledu celotne kože, ne samo izpostavljenim delom. Že ena sama značilna kožna sprememba nam lahko razkrije pravilno diagnozo (npr. eshara pri afriški rikeciozi). Natančneje so poudarki pri pregledu predstavljeni v drugih prispevkih tega zbornika.

Nekatere tropske bolezni imajo lahko tudi zelo buren potek in zapoznela diagnostika ter zamuda pri uvedbi ustreznega zdravljenja se lahko konča s smrtnim izidom. Bolniki imajo lahko tudi več okužb in ne samo ene. Pri driskah najdemo večkrat dva ali tri povzročitelje, kar je pravzaprav razumljivo, saj je ob uživanju oporečne hrane oz. pijače vir pogosto okužen z več mikroorganizmi. Vzeti moramo tudi ustrezno anamnezo glede spolnega vedenja. Pri nepojasnjeni vročini ne pozabimo na testiranje na HIV.

Velja pa tudi obratno. Ob pregledu popotnika z vročino, ki se je ravnokar vrnil iz tropskih krajev, imamo pogosto na vrhu diferencialno diagnostičnega seznama dengo ali malarijo. Pozabimo pa, da se v zadnjih letih epidemiologija spreminja. Leta 1974 je bila Grčija uradno razglašena za področje brez malarije in vse do leta 2008 so opisovali le vnesene (importirane) primere malarije. Leta 2009, s povečanim številom imigrantov, pa so s pomočjo izolatov zaznali domač prenos (avtohtona malarija) in od takrat velja malarija za porajajočo bolezen v Grčiji. Predvsem v letu 2012 in 2013 so poročali o naraš-

čanju števila primerov avtohtone *P. vivax* malarije (predvsem predel vzhodne Atike). Ob popotniku z vročino, ki prihaja iz Grčije, moramo pomisliti tudi na malarijo in vzeti dodatno anamnezo *(27)*. Prav tako moramo vedeti, da je denga prisotna tudi pri naših sosedih na Hrvaškem, z virusom čikungunje pa se lahko okužimo tudi v Franciji ali Italiji *(28)*.

Pri obravnavi obolelega popotnika moramo ob nejasni klinični sliki misliti tudi na pojav nove bolezni oz. pojav stare bolezni na novi lokaciji. Take bolnike večinoma sprejmemo v bolnišnico za opazovanje in dodatno diagnostiko. Pri bolnikih, ki so bili med potovanjem na bolnišničnem zdravljenju oz. večkrat pri zdravniku, moramo misliti tudi na proti številnim antibiotikom odporne bakterije, zato tem bolnikom vedno ob sprejemu odvzamemo ustrezne nadzorne brise. Pri naročanju mikrobioloških preiskav moramo vedno napisati tudi državo, od koder je bolnik prišel. Tudi pri izkustvenem zdravljenju moramo poznati odpornost mikroorganizmov v posameznih predelih sveta in začetno zdravljenje temu primerno izbrati, po prejemu izvida o občutljivosti bakterij pa zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Ob postavitvi diagnoze ne smemo pozabiti na prijavo bolnika na območni Zavod za zdravstveno varstvo. Poleg tega sodelujemo tudi v širši mreži potovalnih klinik in tropskih centrov, ki zbirajo podatke o boleznih pri popotnikih (GeoSentinel). Svetovni nabor teh podatkov je izjemnega pomena, saj tako hitro pridemo do podatkov o izbruhih oz. žariščih bolezni. Ti podatki so pri obravnavi popotnika neprecenljivi.

Obisk popotnika pri zdravniku moramo vedno izkoristiti za svetovanje glede bodočih

Tabela 2. *Ključna vprašanja potovalne anamneze.*

Podatki o potovanju	• datum pričetka in konca potovanja • obiskane države, predeli znotraj države • kdaj in koliko časa v posameznem predelu • obisk mest ali vasi • način potovanja (agencija, na lastno pest itd.) • razlog za obisk/potovanje (poslovni, turistični, delo itd.)
Aktivnosti in možne izpostavljenosti med potovanjem	• način prehranjevanja (hoteli, lokalne restavracije, na ulici itd.) ter vrsta zaužite hrane (nepasterizirani mlečni izdelki, surovo meso, ribe, školjke, solate itd.) in pijače (neustekleničena pijača itd.) • način prenočevanja • stik z glodalci in drugimi živalmi, ugrizi • piki komarjev, vbodi klopov ali drugih žuželk • stik s stoječo sladko vodo (kopanje, športne aktivnosti itd.) • stik z zemljo oz. prahom (arheološka izkopavanja, jame, safari itd.) • izpostavljenost iglam in stik s krvjo (tetoviranje, intravensko uživanje drog, akupunktura, piercing, nenameren vbod z iglo, transfuzija, parenteralna aplikacija zdravila itd.) • spolni odnosi
Zaščita pred malarijo	• uporaba repelentov in zaščitnih mrež • vrsta antimalarika • kje je bilo zdravilo kupljeno • način in rednost jemanja, začetek in konec jemanja
Cepljenja	• rutinska in dodatna cepljenja • kdaj, kje in s koliko odmerki
Zdravstvene težave med potovanjem	• kakšne, kdaj in koliko časa • so iskali zdravniško pomoč, bili zdravljeni v bolnišnici, kje • zdravljenje, parenteralna aplikacija zdravil

potovanj, saj gre običajno za ljudi, ki večkrat potujejo, poleg tega pa so ob koncu zdravljenja tudi bolj dovzetni za nasvete in jih po naših izkušnjah na naslednjih potovanjih tudi upoštevajo (npr. jemanje antimalarikov, cepljenja itd.).

ZAKLJUČEK

Področje potovalne medicine se je z vse večjim številom ljudi, ki potujejo v eksotične in odročne kraje, močno povečalo. Zaradi hitrosti, večjih kapacitet in pogostosti modernega potovanja se popotniki vedno pogosteje vračajo domov še znotraj inkubacijske dobe bolezni. To pomeni, da oddaljene bolezni niso več izven našega dosega, ampak je vedno več t. i. importiranih (vnesenih) bolezni.

Zgodnja etiološka pojasnitev vročinskega stanja, ki je pogosto možna tudi s sorazmerno enostavnimi diagnostičnimi postopki, je ključnega pomena za uspešno zdravljenje obolelih povratnikov iz endemičnih področij. Bistvena je skrbno vzeta anamneza, ki nas usmerja pri diferencialno diagnostičnem razmišljanju. Predvsem je nujno, da pomislimo na bolezni, ki so pomembne zaradi možnega širjenja in življenjsko ogrožajoče tropske (in bolj običajne) bolezni ter da prvo diagnostiko usmerimo v potrditev oz. izključitev teh obolenj. Pri močnem kliničnem in epidemiološkem sumu začnemo z izkustvenim zdravljenjem po odvzemu kužnin. Zbiranje podatkov o obolenjih popotnikov v širši mreži klinik, kot je npr. GeoSentinel, je izjemnega pomena, saj posamezni zdravniki oz. klinike zaradi razpršenosti popotnikov vidimo le drobce globalne slike obolenj pri popotnikih.

LITERATURA

1. Leder K, Torresi J, Brownstein JS, et al. Travel-associated illness trends and clusters, 2000–2010. Emerg Infect Dis. 2013; 19 (7): 1049–73.
2. Schwartz E. The Art of Travel Medicine a Century Ago. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 5–12.
3. Schwartz E. Introduction. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 3–5.
4. Rendi-Wagner P, Schwartz E. Epidemiology of Post-Travel Illnesses. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 13–26.
5. Freedman DO, Kozarsky PE, Weld LH, et al. GeoSentinel: the global emerging infections sentinel network of the International Society of Travel Medicine. J Travel Med. 1999; 6 (2): 94–8.
6. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med. 2006; 354 (2): 119–30.
7. Harvey K, Esposito DH, Han P, et al. Surveillance for travel-related disease – GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997–2011. MMWR Surveill Summ. 2013; 62 (SS-03): 1–23.
8. Kozarsky PE, Keystone JS. Body of knowledge for the practice of travel medicine. J Travel Med. 2002; 9 (2): 112–20.
9. Humar A, Keystone J. Fortnightly review: Evaluating fever in travellers returning from tropical countries. BMJ. 1996; 312 (7036): 953–6.
10. Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, et al. Epidemiology of travel related hospitalization. J Travel Med. 2005; 12 (3): 136–41.
11. Antinori S, Galimberti L, Gianelli E, et al. Prospective observational study of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997–2001. J Travel Med. 2004; 11 (3): 135–42.
12. Keystone JS, Kozarsky PE. Health risk to travelers. In: Fauci AS, Braunewald E, Isselbacher KJ, et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 772–5.
13. Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. N Engl J Med. 2000; 342 (23): 1716–25.
14. Ahlm C, Lundberg S, Fessé K, et al. Health problems and self-medication among Swedish travellers. Scand J Infect Dis. 1994; 26 (6): 711–7.
15. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. N Engl J Med. 2002; 347 (7): 505–16.
16. Bruni M, Steffen R. Impact of travel related health impairments. J Travel Med. 1997; 4 (2): 61–4.
17. Freedman DO, Schwartz E. Travelers as Sentinels for Disease Occurrence in Destination Countries. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 27–36.

18. Stone SC, McNutt E. Update: outbreak of acute febrile illness among athletes participating in Eco-Challenge-Sabah 2000 – Borneo, Malaysia, 2000. Ann Emerg Med. 2001; 83 (81): 83–4.
19. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. Emerg Infect Dis. 2007; 13 (5): 764–7.
20. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, et al. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. Emerg Infect Dis. 2008; 14 (3): 416–22.
21. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, et al. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. Emerg Infect Dis. 2006; 12 (10): 1493–9.
22. Herman JS, Chiodini PL. Post-Tropical Screening. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 45–50.
23. Ansart S, Perez L, Vergely O, et al. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. J Travel Med. 2005; 12 (6): 312–8.
24. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. J Travel Med. 2000; 7 (5): 259–66.
25. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. N Engl J Med. 2002; 347 (7): 505–16.
26. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis. 2007; 44 (12): 1560–8.
27. Loupa CV, Tzanetou K, Kotsantis I, et al. Autochthonous Plasmodium vivax malaria in a Greek schoolgirl of the Attica region. Malar J. 2012; 11: 52.
28. Golubić D, Dobler G. Flavivirusi u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Infektološki glasnik. 2012; 32 (4): 153–7.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 77–81

Maša Klešnik[1], Tadeja Kotar[2]

Obravnava popotnika s povišano telesno temperaturo

Approach to Febrile Traveller

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *status febrilis*, potovanje, tropska medicina

Popotniki se domov pogosto vrnejo bolni. V največ primerih je razlog za iskanje zdravniške pomoči prav vročina brez pridruženih težav. Spekter možnih povzročiteljev je širok. Od tropskih do t. i. običajnih bolezni, za katerimi pogosto zbolimo tudi doma. Ključno je natančno poznavanje epidemioloških značilnosti, zgodnje prepoznavanje nevarnih bolezni in hitro zdravljenje. Pri obravnavi febrilnega popotnika je, kot pri vsakem bolniku, potreben sistematičen pristop s ciljano jemano anamnezo, skrbnim pregledom in načrtovanjem laboratorijskih in slikovnih preiskav.

ABSTRACT

KEY WORDS: status febrilis, travelling, tropical medicine

Many travellers return home feeling ill. The most common cause for seeking medical attention is fever with or without accompanying symptoms. The possible list of causes for fever in travellers, returning home, is long, from infections related to travelling to routine causes of febrile illness. It is essential to be aware of the epidemiological situation and initial attention should be focused most urgently on infections that are treatable but can cause serious sequelae or death, if treatment is delayed. A systematic approach to the evaluation of these patients is necessary, with detailed history and physical examination, basic laboratory and radiographic studies. Additional studies depend upon exposures and other factors.

[1] Maša Klešnik, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; masa.klesnik@gmail.com

[2] Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med, DTM&H, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Povišana telesna temperatura brez pridruženih simptomov in znakov (lat. *status febrilis*) pri popotniku predstavlja precejšen diagnostični izziv. Lahko je namreč posledica blago potekajoče, samoomejujoče okužbe, lahko pa je prvi znak resne, življenje ogrožujoče bolezni. Spekter diferencialno diagnostičnih možnosti je širok. Ob vseh epidemiološko verjetnih tropskih infekcijskih boleznih ne smemo pozabiti na povzročitelje in bolezni, s katerimi se redno srečujemo tudi v domačem okolju.

Posebno pozornost je treba nameniti okužbam, ki so prenosljive, lahko zapuščajo dolgotrajne posledice ali povzročijo smrten izid, jih pa ob hitri prepoznavi lahko uspešno vzročno zdravimo. Pogostost pojavljanja povišane telesne temperature brez pridruženih simptomov in znakov pri popotnikih so v večih študijah ocenili na od dva do tri odstotke. Najpogostejša vzroka zanjo sta malarija in denga, pogosto (pri okoli četrtini primerov) pa vzroka vročinskemu stanju ne najdemo *(1, 2)*.

PRISTOP K BOLNIKU

Anamneza

Pomembno je vedeti, ali so se zdravstvene težave pojavile že med potovanjem ali po vrnitvi domov. V primeru, da so se težave pojavile med potovanjem, nas zanima, kakšne so bile, ali je zaradi njih poiskal zdravniško pomoč, ali je prejel kakšna zdravila in katera ter koliko časa. V pomoč nam je včasih tudi izvid zdravnika, ki ga je na potovanju pregledal. Poleg običajne anamneze o simptomih in znakih bolezni je potrebna natančna potovalna anamneza (glej prispevek Potovalna medicina in obravnava popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike).

Inkubacijska doba je dragocen podatek pri obravnavi febrilnega bolnika. Natančnega dne, ko je pri bolniku prišlo do okužbe, v večini primerov ne moremo določiti. Pri vsakem popotniku pa lahko ocenimo najkrajšo in najdaljšo možno inkubacijsko dobo, glede na datume pričetka in konca potovanja, ter čas možne izpostavitve dejavnikom tveganja (tabela 1).

Pri iskanju etiologije bolnikovih težav nas usmerjajo tudi podatki o deželah, ki jih je popotnik obiskal. Zanima nas, katere predele znotraj države je obiskal, saj se razširjenost bolezni znotraj posamezne države v različnih predelih lahko močno razlikuje. Med pogovorom z bolnikom pridobimo podatke o možni izpostavljenosti določenim boleznim. Določeni načini izpostavljenosti nas namreč usmerijo k določenim bolezenskim povzročiteljem. Izprašamo ga o aktivnostih med potovanjem, še zlasti o izpostavljenosti sladkovodnim aktivnostim, načinu prehranjevanja in prenočevanja, izpostavljenosti žuželkam in morebitnih vbodih, stiku z glodavci in drugimi živalmi ter morebitnih spolnih stikih med potovanjem. Vprašanja moramo zasta-

Tabela 1. *Inkubacijske dobe pri nekaterih okužbah (1). HIV – človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus).*

Inkubacijska doba	Virusni povzročitelji	Bakterijski povzročitelji	Paraziti
kratka (< 14 dni)	denga čikungunja virus zahodnega Nila akutni HIV hemoragične mrzlice	driska tifus in paratifus leptospiroza rikecioze povratna vročica meningokokcemija	malarija (vse vrste) akutna histoplazmoza
srednje dolga (14–60 dni)	hepatitis A in E akutni HIV	tifus in paratifus bruceloza vročica Q	malarija (vse vrste) akutna shistosomoza
dolga (> 60 dni)	hepatitis B steklina	tuberkuloza	malarija (ne-*falciparum*) amebni jetrni absces visceralna lišmanioza

Tabela 2. *Nekatere možne okužbe pri popotnikih glede na izpostavljenost (3). HIV – človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus).*

Izpostavljenost	Možne bolezni
uživanje nepasteriziranih mlečnih izdelkov	bruceloza, salmoneloza, tuberkuloza (*Mycobacterium bovis*)
uživanje surovih ali premalo kuhanih rakcev	okužba s paraziti (*Paragonimus* spp., *Gnathostoma* spp.)
sladke vode (vodni športi ipd.)	shistosomoza, leptospiroza
transfuzija, injiciranje drog, i. v. aplikacija zdravil, tetoviranje	hepatitis B in C, HIV
pik komarja	malarija, denga, čikungunja
vbod klopa, pik stenice	rikecioze, tularemija, povratna mrzlica, babezioza, krimska hemoragična mrzlica
pik peščene muhe	lišmanioza
pik muhe cece	afriška tripanosomoza
stik nepokrite kože s peskom, z zemljo	kožna *larva migrans*, strongiloidoza, tungioza
spolni stik	gonoreja, sifilis, hepatitis B, herpes simpleks, HIV
stik z bolniki	davica, meningokokne okužbe, tuberkuloza, virusne hemoragične mrzlice

viti ciljano, saj popotnik sam od sebe velikokrat ne pove vsega, ker določenim stvarem ne pripisuje pomena oz. jih pozabi. Nekatere možne okužbe glede na izpostavljenost so predstavljene v tabeli 2. Pomemben del anamneze so tudi podatki o cepljenjih in jemanju antimalarikov. Pri cepivih je treba vprašati, s koliko odmerki, kdaj in kje so bili cepljeni. Tudi pri jemanju anamneze glede jemanja antimalarikov moramo bolnika natančno izprašati, katero vrsto antimalarikov je jemal, koliko časa pred potovanjem je z jemanjem pričel, ali jih je tekom potovanja redno jemal in koliko časa je z jemanjem nadaljeval po vrnitvi s potovanja. Treba se je pozanimati, kje je bilo zdravilo kupljeno *(1–3)*.

Pregled

Pri pregledu smo pozorni na morebitne izpuščaje ali druge kožne spremembe, povečane bezgavke, jetra ali vranico, spremembe veznice, pregledamo spolovilo in opravimo okvirni nevrološki pregled. Običajno pri kliničnem pregledu razen visoke vročine in prizadetosti bolnika ne najdemo nobenih diagnostičnih namigov. Klinični znaki, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje, so *(2)*:

- znaki krvavitev,
- dihalna stiska,
- hemodinamska nestabilnost in
- zmedenost, zaspanost ter žariščni nevrološki izpadi.

Preiskave

Pri vseh bolnikih s povišano telesno temperaturo, ki so bili v malaričnem področju, moramo domnevati, da imajo malarijo, dokler je ne izključimo. Zlati standard za diagnozo je še vedno gosta kaplja oz. razmaz krvi. En sam negativen razmaz še ne izključuje malarije. Krvne vzorce moramo pregledovati 3 dni vsakih 6–12 ur oz. do prvega pozitivnega rezultata *(4)*. Pri sumu na malarijo naredimo tudi hitri test na malarijo *(5)*. Poleg tega bolniku odvzamemo še kri in urin za osnovne laboratorijske preiskave (C-reaktivni protein, sedimentacija eritrocitov, hemogram, diferencialna krvna slika, elektroliti, dušični retenti, jetrni encimi, urin). Od kužnin rutinsko odvzamemo hemokulture, urin po Sanfordu, blato na parazite in koprokulturo. Glede na anamnestične podatke in klinično sliko se odločimo še za dodatne, usmerjene, mikrobiološke in laboratorijske preiskave (tudi pregled likvorja). Od slikovnih preiskav opravimo rentgenogram prsnih organov in ultrazvočni pregled trebuha, po potrebi dodatne priskave *(1–3)*.

Diferencialna diagnoza

Na bolezen je treba najprej pomisliti! To je še posebej pomembno pri tropskih boleznih, s katerimi se redkeje srečamo. V tabeli 3 so predstavljene nekatere tropske bolezni, ki povzročajo vročinsko stanje.

Tabela 3. *Nekatere bolezni, ki povzročajo vročinsko stanje pri popotnikih (3). HIV – človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus).*

Pogoste, široko razširjene bolezni	Manj pogoste, široko razširjene bolezni	Manj pogoste bolezni, z omejeno razširjenostjo
malarija	amebni jetrni absces	visceralna lišmanioza
trebušni tifus in paratifus	infekcijski hepatitisi	leptospiroza
arbovirusne bolezni (denga)	bruceloza	povratna mrzlica
	shistosomoza	afriška tripanosomoza
	filarioza	hemoragične mrzlice
	toksoplazmoza	(Ebola, Lassa, Marburg, hantavirus)
	okužba z virusom HIV	melioidoza
		rumena mrzlica
		kuga

Tabela 4. *Pogosti vzroki vročine glede na geografsko izpostavljenost (3).*

Področje potovanja	Pogoste tropske bolezni, ki povzročajo vročino	Druge infekcijske bolezni (pogosto pri več popotnikih)
podsaharska Afrika	malarija (predvsem *Plasmodium falciparum*), rikecioze, akutna shistosomoza, filarioze	afriška tripanosomoza
jugovzhodna in južna Azija	denga, trebušni tifus, malarija (ne-*falciparum*)	čikungunja, leptospiroza
Karibi	denga, malarija	akutna histoplazmoza, leptospiroza
Srednja Amerika	denga, malarija (predvsem *Plasmodium vivax*)	histoplazmoza, leptospiroza, kokcidioidomikoza
Južna Amerika	denga, malarija (predvsem *Plasmodium vivax*)	bartoneloza

Določene bolezni so pogostejše na določenih kontinentih, kar nas lahko usmerja pri vodenju bolnika (tabela 4).

Vročinsko stanje brez prisotnih drugih znakov bolezni je v akutni fazi značilno tudi za nekatere najnevarnejše bolezni. Hiter dokaz ali izključitev je potrebna pri tistih okužbah, pri katerih je potek praviloma neugoden, izhod pogosto naglo smrten, možno pa jih je sicer uspešno vzročno zdraviti. Sem sodijo predvsem *(3)*:

- malarija tropika (*Plasmodium falciparum*),
- meningitis (meningokokni serogrupi A in C),
- sepsa,
- trebušni tifus (in paratifus B in A),
- izvenčrevesna ameboza in
- afriška tripanosomoza.

Poleg vseh možnih tropskih povzročiteljev febrilnega stanja ne smemo pozabiti, da tudi v tropih lahko popotnik zboli za običajnimi okužbami. Nekatere od njih se pri popotnikih pojavljajo pogosteje, na primer virusne okužbe dihal (gripa!), okužbe sečil, okužba z virusom Epstein-Barr in citomegalovirusom, stafilokokne okužbe kože in mehkih tkiv *(2)*.

Po podatkih GeoSentinel so najpogostejši vzroki febrilnega stanje pri popotnikih *(6)*:

- malarija,
- denga,
- infekcijska mononukleoza,
- rikecioze in
- tifus ter paratifus.

Poleg širokega spektra možnih infekcijskih vzrokov febrilnega stanja imejmo v mislih, da lahko popotnik zboli tudi z vročinskim stanjem neinfekcijskega vzroka.

ZAKLJUČEK

Število ljudi, ki potuje v odročne kraje, se iz leta v leto povečuje. Mnogi od njih se domov vrnejo bolni. Strah pred neznanjem oz. nepoznavanjem tropskih bolezni pogosto predstavlja »največji problem«. Kot pri vsakem bol-

niku je tudi pri bolnem popotniku potreben sistematičen pristop. Pogosto nas že skrbno vzeta anamneza uspešno usmerja pri diferencialno diagnostičnem razmišljanju. Klinični pregled in usmerjeno načrtovane preiskave nam pri tem dodatno pomagajo. Ključno je, da prepoznamo življenjsko ogrožujoče bolezni, v primeru močnega kliničnega suma je potrebno čimprejšnje usmerjeno zdravljenje!

LITERATURA

1. Schwartz E. Approach to patients with fever. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009.
2. Wilson ME. Evaluation of fever in the returning traveler [internet]. UpToDate; 2010 [citirano 2013 Aug 27]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-fever-in-the-returning-traveler
3. Kotar T. Obravnava bolnika po vrnitvi iz tropov. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 133–40.
4. Lah LL, Vincek K. Malarija. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 67–76.
5. Kobe JM. Laboratorijska diagnostika malarije in hitri presejalni testi za malarijske parazite. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 91–4.
6. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis. 2007; 44 (12): 1560–8.

Tatjana Lejko Zupanc[1]

Eozinofilija pri popotniku

Eosinophilia in Returning Traveller

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eozinofilija, diagnostika, *Schistosoma*

Pri zdravem odraslem človeku predstavljajo eozinofilci le majhen delež krvne slike. Eozinofilijo (povečano število eozinofilcev) tradicionalno povezujemo s parazitarnimi boleznimi. Vendar je število drugih bolezni, ki lahko sprožajo eozinofilijo, bistveno večje. Obravnava bolnika z eozinofilijo je zato pogosto ekstenzivna, dolgotrajna in na koncu brez jasnega zaključka. V razvitih deželah so helminti redek vzrok eozinofilije, prav nasprotno pa je v nerazvitem svetu, kjer parazitarne okužbe predstavljajo poglaviten vzrok eozinofilije. Popotniki predstavljajo poseben problem, saj obstaja možnost, da so se na poti okužili z enim od parazitov. Nekatere od okužb, npr. *Schistosoma*, se lahko nezdravljene spremenijo v kronične okužbe in povzročajo dolgotrajne težave. Prispevek obravnava vzroke eozinofilije na splošno in pri popotnikih ter se loteva racionalnega pristopa k popotniku z eozinofilijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: eosinophilia, diagnostics, *Schistosoma*

In healthy adults eosinophils constitute a small percentage of peripheral blood leukocytes. The association of eosinophilia with helminthic diseases is well known, but other diseases were found to cause eosinophilia as well. Evaluation of a patient with eosinophilia can be extensive, protracted, and inconclusive. In developed countries helminths are infrequent even in patients with eosinophilia. In developing countries, however, helminths are the main cause. Travellers are a unique population and a possibility of parasitic infection should be kept in mind. Some of those infections, such as *Schistosoma*, can become chronic, if left untreated. In this paper the etiologies of eosinophilia in general and in travellers will be discussed, together with a rational approach to post-travel eosinophilia.

[1] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

UVOD

Tradicionalno eozinofilijo (povečano število eozinofilcev) povezujemo s parazitarnimi boleznimi, vendar je število drugih bolezni, ki lahko sprožajo eozinofilijo, bistveno večje. V razvitih deželah so helminti redek vzrok eozinofilije, prav nasprotno pa je v nerazvitem svetu, kjer parazitarne okužbe predstavljajo poglaviten vzrok eozinofilije. Pri obravnavi popotnika moramo upoštevati možnost, da se je na potovanju okužil z eno od parazitarnih okužb, ne smemo pa pozabiti na druge neinfekcijske vzroke eozinofilije. Zaradi široke diferencialne diagnoze mora biti pristop k bolniku z eozinofilijo metodičen in racionalen.

PATOFIZIOLOGIJA EOZINOFILCEV

Eozinofilci nastanejo v kostnem mozgu, njihov razpolovni čas v periferni krvi je približno 18 ur. V tkivih preživijo dalj časa, zato se večina nahaja v različnih organih. Pri zdravem odraslem človeku predstavljajo eozinofilci le majhen delež krvne slike. Proizvodnja je odvisna od aktivacije citokinov, ki je lahko posledica reaktivnega vnetnega procesa ali klonalne oz. neoplastične bolezni. Pomembno vlogo igrajo aktivirani limfociti Th2 CD4, ki jih najdemo pri tkivno invazivnih okužbah s helminti, atopičnih in alergičnih boleznih in pri boleznih, ki so posledica nastanka imunskih kompleksov. Zaradi sproščanja citokinov iz malignih celic lahko eozinofilijo srečamo tudi pri limfomih, levkemijah, limfoproliferativnih ali mielodisplastičnih boleznih *(1)*.

Glukokortikoidi so močni inhibitorji eozinofilije, zato se pri stanjih, povezanih z akutnom stresom, pojavi eozinopenija. Velja celo pravilo, da prisotnost eozinofilcev v periferni krvni sliki izključuje akutno okužbo, kot je npr. trebušni tifus. V rekonvalescenčnem obdobju se število eozinofilcev dvigne, govorimo o »zori« eozinofilcev. Kronično močno povečane vrednosti eozinofilcev ponavadi najdemo pri hipereozinofilnem sindromu. S tem imenom označujemo skupino redkih, običajno idiopatskih, bolezni z visokimi vrednostmi eozinofilcev *(2)*. Vzroki eozinofilije so navedeni v tabeli 1. Vrednosti eozinofilcev do neke mere odražajo etiologijo eozinofilije. Blaga eozinofilija (pod $1,5 \times 10^9$/l) je običajno povezana z atopičnimi stanji. O hudi eozinofiliji govorimo, kadar je število eozinofilcev večje od 5×10^9/l. Nekatere parazitne okužbe (npr. trakuljavost) eozinofilije skoraj ne povzročajo, pri drugi, kjer pride do vdora parazitov v tkiva (npr. migracija človeške gliste), pa lahko srečamo izrazito eozinofilijo. Pri

Tabela 1. *Vzroki eozinofilije.*

Etiologija	Glavne skupine	Primeri/opombe
okužbe – helminti	metljaji, okrogli črvi in trakulje	shistosmoza, gliste, filarije in eozinofilija redko
okužbe – glive	ekstrinzična alergična bronhoalveolarna aspergiloza, kokcidioidomikoza in parakokcidioidomikoza	
atopične bolezni	astma, alergični rinitis in atopični dermatitis	
bulozne dermatoze	bulozni pemfigoid	
zdravila	antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, zlato, antihipertenzivi in antidepresivi	beta-laktami, sulfonamidi in nitrofurantoin
sistemske bolezni veziva	revmatoidni artritis in sindrom Churg-Strauss	
neoplazme	mieloproliferativne bolezni, limfom, levkemija in sistemska mastocitoza	
idiopatska	hipereozinofilni sindrom	

kroničnih okužbah s helminti so eozinofilici običajno normalni *(3)*.

V zdravi splošni populaciji v razvitem svetu je eozinofilja redka in je ponavadi posledica alergičnih bolezni, reakcij na zdravila ali dermatoloških bolezni. Kadar je povezana z maligno boleznijo, jo ponavadi vidimo pri bolnikih z znano diagnozo in napredovalo boleznijo in ni znak neodkritega okultnega malignoma. Podobno velja tudi za revmatična obolenja. Parazitarne bolezni v razvitem svetu so redko vzrok eozinofilije, vendar jih je treba izkjučiti (tabela 1) *(4)*.

VZROKI EOZINOFILIJE PRI POPOTNIKIH

Odkritje eozinofilije pri popotniku pogosto sproži napotitev na dodatne preiskave *(5)*. Zelo pogosto diagnoze ni možno postaviti, če pa jo že, so najpogostejši razlog eozinofilije helminti. Za razliko od zdrave populacije, kjer je eozinofilija pogosto asimptomatska, pa imajo popotniki običajno simptome, povezane z okužbo. Najpogostejši razlog za to je akutna shistosomoza, ki je tudi napogostejša okužba s helminti pri popotnikih *(6)*. Popotniki se okužijo pri različnih sladkovodnih aktivnostih. Shistosomoza je najpogostejša pri popotnikih, ki so potovali po Afriki. Velikokrat je v skupini več obolelih popotnikov, zato je tudi diagnostika hitrejša. Klinična slika, diagnostika in zdravljenje shistosomoze so opisani v prispevku Shistosomoza pri popotnikih.

Okužbe, ki jih povzročajo gliste, so druge po pogostnosti. Prednjačijo *Ankylostoma* in *Strongyloides* pri povratnikih iz Azije *(7)*. Okužbe s filarijami, trakuljami in drugimi metljaji so pri popotnikih redke. V tabeli 2 so prikazani pogosti parazitarni vzroki eozinofilije pri popotnikih.

SIMPTOMI, POVEZANI S PARAZITNO OKUŽBO

Ker je eozinofilija pri popotnikih pogosto povezana s parazitno okužbo, moramo poznati najpomembnejše simptome in njihovo časovno pojavljanje. Simptomi so velikokrat posledica potovanja parazita po telesu v okviru razvojnega kroga. V fazi vstopa ima popotnik lahko bolečine v trebuhu (če ličinke prodrejo skozi črevo) ali pa prehodni izpuščaj (vstop larv skozi kožo npr. *Strongyloides*). Ti simptomi so lahko prehodni in jih popotnik hitro pozabi (npr. srbečica plavalcev pri okužbi s *Schistosomo*) ali pa zelo dominirajo v klinični sliki (npr. ankilostoma) *(9)*.

V naslednji fazi parazit potuje po telesu (migracija). Larve lahko potujejo skozi pljuča ali po telesnih votlinah (*Paragonymus* v plevralnem prostoru). Posledica migracije je kombinacija respiratornih in sistemskih simptomov, kot so vročina, bolečine v sklepih in mišicah. Respiratorni simptomi lahko v klinični sliki prevladujejo. Kažejo se kot suh, pogosto nočen kašelj, ki ga spremlja piskanje. Obenem ugotavljamo tranzitorne migrirajoče infiltrate v pljučih. Pojavi se lahko prehodna urtikarija in oteklina obraza ali okončin.

Tabela 2. *Pogosti parazitarni vzroki eozinofilije pri popotnikih (8).*

Ime	Razširjenost	Čas od okužbe do pojava jajčec	Diagnostika	Zdravljenje
Ascaris lumbricoides	povsod po svetu, v glavnem tropski in subtropski predeli	8 tednov	mikroskopija blata	albendazol, mebendazol in ivermektin
Ankylostoma spp.	povsod po svetu, v glavnem tropski in subtropski predeli	5–6 tednov	mikroskopija blata	albendazol in mebendazol
Strongyloides spp.	povsod po svetu, v glavnem tropski in subtropski predeli	4 tedne	mikroskopija blata, serologija	albendazol in ivermektin
Schistosoma spp.	Afrika, Južna Amerika, Azija	4–6 tednov	mikroskopija urina, serologija	prazikvantel

Ko parazit doseže tarčni organ, dozori in prične odlagati jajčeca. Simptomi so povezani s prizadetostjo tega organa. Pri okužbo s *Schistosomo haematobium* so simptomi na sečilih, pri okužbi z glistami pa prebavne težave. Znakov kronične okužbe pri popotnikih ne najdemo, saj večina popotnikov zboli z akutno klinično sliko, ki je pri domačem prebivalstvu ne vidimo.

Bolniki s simptomatsko eozinofilijo se po klinični sliki razlikujejo glede na povzročitelja. Respiratorni simptomi, vročina, izpuščaj in srbečica so bolj značilni za shistosomozo, prebavne težave pa za t. i. geohelminte (gliste, pri katerih je način okužbe stik s kontaminirano zemljo).

KLINIČNI NAMIGI IN DIAGNOSTIKA EOZINOFILIJE PRI POPOTNIKU

Podrobneje je obravnava popotnika opisana v članku Potovalna medicina in obravnava popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike. Pomembna so vprašanja, ki osvetlijo, kje je popotnik bil, kaj je počel in kdaj je to bilo. Zlasti vprašanja o tem, kje je popotnik bil, nam pomagajo zožiti diferencialno diagnozo. Shistosomozo vidimo pri popotnikih v Afriki, endemična področja so še porečje reke Mekong in severovzhod Brazilije. Večina drugih parazitov je prisotna povsod. Tu je bolj pomemben podatek o možni ekspoziciji (npr. bolj pustolovski način potovanja – slabše higienske razmere, bosonoga hoja po peščenih plažah ipd). Diagnostika okužb, ki jih povzročajo helminti, je opisana v člankih Serološke preiskave pri popotnikih s sumom na parazitsko obolenje in Laboratorijska diagnostika parazitov v blatu.

K popotniku z eozinofilijo je treba pristopiti sistematično. Če je bolnik akutno bolan, je treba izključiti najresnejšo in potencialno smrtno okužbo, tj. malarijo. Malarija in druge resne okužbe so v glavnem povezane z eozinopenijo, vendar se geografska področja razširjenosti malarije in shistosomoze velikokrat prekrivajo. Izključiti je treba tudi druge potencialno nevarne okužbe. Shistosomozo izključimo z natančno potovalno anamnezo in pri sumu na možno izpostavljenost tudi s specifičnimi testi. V posameznih primerih prevladuje kožna simptomatika, ki je dokaj značilna (npr. *larva migrans*), tako da bolniku uvedemo specifično zdravljenje že na podlagi klinične slike. Opravimo tudi osnovno laboratorijsko testiranje in testiranje na parazite v blatu. Če so testi negativni, shistosomoza izključena, bolnik pa še simptomatski, je smiselno empirično zdravljenje z albendazolom v odmerku 400 mg dvakrat dnevno 5–7 dni. S tem učinkovito delujemo na večino geohelmintov, nekoliko manj pa na *Strongyloides (8)*.

Paraziti, ki jih je treba dodatno iskati v primeru značilnih kliničnih znakov, so filarije in tkivni metljaji. Široka diagnostika drugih vzrokov eozinofilije je smiselna pri simptomatskih bolnikih z eozinofilijo, kjer kljub mikrobiološkemu testiranju nismo dokazali vzroka, težave pa vztrajajo mesec dni. V teh primerih pomislimo tudi na neinfektivne vzroke, kot so hipereozinofilni sindromi in podobno.

Problem predstavljajo tudi asimptomatski bolniki z eozinofilijo, ki jih naključno odkrijemo ob pregledu njihovih simptomatskih sopotnikov. Tudi pri teh bolnikih je treba izključiti shistosomozo, da preprečimo nastanek kronične okužbe in okužbo z glistami, zlasti strongiloidozo.

ZAKLJUČEK

Eozinofilija pri popotnikih ni tako redka in jo pogosto spremljajo simptomi, ki nam pomagajo pri diagnozi. Za okužbe s helminti je predvsem značilen migratoren vzorec simptomov (respiratornih in kožnih). Pri popotnikih gre v glavnem za akutne okužbe, zato pregled na jajčeca parazitov velikokrat ni pozitiven. Helminti, ki jih najpogosteje dokažemo, so shistosome in gliste. V primerih, ko smo shistosomozo izključili, mikrobiološka diagnostika pa ne da odgovora, je smiselno empirično zdravljenje z albendazolom. Neinfekcijski vzroki eozinofilije so pri popotnikih redki, zato naj bo razširjena diagnostika rezervirana za tiste bolnike, kjer smo izključili parazitozo, težave pa kljub empiričnemu protiparazitnemu zdravljenju vztrajajo.

LITERATURA

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med. 1998; 338 (22): 1592–600.
2. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol. 2006; 133 (5): 468–92.
3. Carranza - Rodriguez C, Pardo - Lledias J, Muro - Alvarez A, et al. Cryptic parasite infection in recent West African immigrants with relative eosinophilia. Clin Infect Dis. 2008; 46 (6): 48–50.
4. Brigden M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. Arch Pathol Lab Med. 1997; 121 (9): 963–7.
5. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, et al. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. Clin Infect Dis. 2002; 34: 407–11.
6. Meltzer E, Percik R, Shatzkes J, et al. Eosinophilia among returning travelers: a practical approach. Am J Trop Med Hyg. 2008; 78 (5): 702–9.
7. Whetham J, Day JN, Armstrong M, et al. Investigation of tropical eosinophilia; assessing a strategy based on geographical area. J Infect. 2003; 46 (3): 180–5.
8. Meltzer E, Schwartz E. Approach to travel-related eosinophilia. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. Hoboken: Blackwell Publishing; 2009. p. 389–402.
9. Jelinek T, Nothdurft HD, Loscher T. Schistosomiasis in travelers and expatriates. J Travel Med. 1996; 3 (3): 160–4.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 89–97

Kristina Praper[1], Tadeja Kotar[2]

Potovalna driska

Travellers' Diarrhoea

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovalna driska, črevesni parazit, perzistentna driska, kronična driska, poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja, odpornost na antibiotike

Driska na potovanju je velik zdravstveni problem, saj prizadene okoli 50 % popotnikov. Bakterije povzročajo 80–90 % potovalnih drisk. Bolezen je v večini primerov blaga, a lahko pokvari počitnice ali celo povzroči dolgotrajne težave. Po povratku popotnika v domačo državo so prebavne težave najpogostejši vzrok za obisk pri zdravniku, med temi težavami je najpogostejša kronična driska. Vzročno jo lahko razdelimo v perzistentno okužbo, hkratno okužbo, začasni poinfekcijski fenomen, malabsorpcijo, gastrointestinalno bolezen in poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja. Kronične trebušne težave ali poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja naj bi razvilo 3–10 % popotnikov, ki so preboleli drisko v tropskem ali poltropskem podnebju. Popotnike, ki potujejo v države v razvoju, je treba seznaniti z ukrepi za preprečevanje potovalne driske in jih izobraziti o uporabi loperamida in antibiotikov, ki naj jih imajo s seboj, da bi jih uporabili za empirično samozdravljenje potovalne driske.

ABSTRACT

KEY WORDS: travellers' diarrhoea, parasites, persistent diarrhoea, post-infectious irritable bowel syndrome, antibiotic resistance

Gastrointestinal infections are a common problem in travellers. Around 50 % of travellers will develop diarrhoea. Bacteria are the causing organism in 80–90% of travellers' diarrhoea. The illness is mild in most cases and resolves rapidly without requiring medical attention, but it can also be disturbing or even cause long-term problems. Gastrointestinal problems are the most common cause of visiting a doctor after returning to home country. Chronical diarrhoea can be caused by: persistent infection, co-infection, temporary post-infectious sequelae, malabsorption, gastrointestinal illness and post-infectious irritable bowel syndrome. According to recent data, chronic bowel disorders or post-infectious irritable bowel syndrome is developed in 3–10% of travellers, who have previously aquired diarrhoea in the tropics. Travellers to areas with higher risk for travellers' diarrhoea should be advised about basic preventive measures and use of loperamid and antibiotics for self-treatment.

[1] Kristina Praper, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; kristina.praper@gmail.com

[2] Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med., DTM&H, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Potovalna driska (PD) je najpogostejši zdravstveni problem pri potovanju v tuje države, prizadene 30–70 % popotnikov, odvisno od potovalne destinacije *(1)*. Obolevajo predvsem ljudje, ki iz razvitejših držav potujejo v države v razvoju *(2)*. Večina raziskav opredeljuje PD kot tri- ali večkratno dnevno odvajanje neformiranega blata ob pridruženem vsaj enem simptomu, kot je npr. bruhanje, slabo počutje, siljenje na bruhanje, trebušni krči, povišana telesna temperatura, tenezmi, odvajanje sluzavega ali krvavega blata. Kadar traja driska več kot dva tedna, govorimo o perzistentni driski *(3)*. Če traja driska več kot štiri tedne, gre za kronično drisko *(4)*. Večina raziskovalcev za drisko, ki traja več kot dva tedna, uporablja izraz kronična ali perzistentna driska, med izrazoma ne ločujejo. V tem članku je uporabljen izraz kronična driska za drisko, ki traja več kot dva tedna.

EPIDEMIOLOGIJA

Glavni samostojni dejavnik tveganja za PD je področje, kamor potujemo. Razlike so tako v etiologiji kot v tveganju. V grobem lahko svet razdelimo na tri področja glede na tveganje za PD *(1)*:

- območja z nizkim tveganjem, kamor spadajo ZDA, Kanada, Avstralija, Nova Zelandija, Japonska, severna in zahodna Evropa,
- območja s srednjim tveganjem, kamor spadajo južna Afrika, vzhodna Evropa in nekateri od Karibskih otokov ter
- območja z visokim tveganjem, kamor spada večji del Azije, deli Srednjega vzhoda, Afrika, Srednja in Južna Amerika.

PD se pojavlja pri vseh popotnikih ne glede na državo, iz katere izhajajo. Znatno višja stopnja PD je pri popotnikih, ki iz razvitega sveta potujejo v države v razvoju, zboli jih kar 50 %. Ocenjeno je bilo, da je leta 2011 v tujino potovalo približno 980 milijonov ljudi *(5)*.

ETIOLOGIJA IN KLINIČNA SLIKA

PD je klinični sindrom, ki je lahko posledica okužbe z različnimi povzročitelji. Med njimi prevladujejo bakterije, ki so vzrok za 80–90 % PD, virusi jih povzročajo 5–8 %, paraziti pa okoli 10 % *(1)*.

Virusna driska je lahko povzročena s številnimi virusi, prevladujejo norovirusi, rotavirusi in astrovirusi. Običajno traja 2–3 dni. Pri norovirusih prevladuje klinična slika z bruhanjem. *Giardia lamblia* je glavni povzročitelj PD med paraziti *(1)*.

Bakterije, ki povzročajo PD, povzročajo tudi endemično drisko pri malih otrocih v državah v razvoju in so razlog za drisko v več kot 60 %. Na istem območju so pri starejših otrocih in odraslih bakterije vzrok za PD v 10–20 %. Bakterije so vzrok za dva poteka bolezni tako pri popotnikih kot pri domačinih v državah v razvoju: kot okužba z inkubacijsko dobo od 14 ur do 9 dni ali kot zastrupitev z zaužitjem bakterijskih toksinov z inkubacijsko dobo od 2 do 7 ur *(3)*.

Med bakterijami je najpogostejši povzročitelj PD enterotoksigena *Escherichia coli* (ETEC), sledijo ji *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp. in *Salmonella* spp., druge vrste *E. coli*, *Aeromonas* spp. in *Plesiomonas* spp. *(1)*. Nezdravljena bakterijska driska traja običajno 3–5 dni.

Klinični vidik bakterijske PD lahko razdelimo v pet sindromov *(3)*:

- Akutni gastroenteritis: bruhanje brez (ali z malo) driske. Pogost vzrok je zaužitje toksina, ki ga izloča *Staphylococcus aureus*, inkubacijska doba je 2–7 ur, bolezen traja 12–18 ur ali manj. Pri zastrupitvi z bakterijo *Clostridium perfringens* ali toksinom, ki ga izloča, se pojavi vodena driska v 8–14 urah. *Bacillus cereus* izloča dva različna toksina, zato sta možni dve klinični sliki: bruhanje v 2–7 urah po zaužitju ali vodena driska v 8–14 urah.
- Dizenterija (krvava driska): pogosto jo spremlja povišana telesna temperatura. Povzročajo jo *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., redkeje *E. coli*, ki proizvaja šiga toksin, *Vibrio* spp., ki ne povzroča kolere in *Aeromonas* spp.
- Akutna vodena driska: lahko je prisotna povišana telesna temperatura. Povzročajo jo vsi organizmi, ki so našteti v tabeli 1. Nezdravljena traja v povprečju pet dni.
- Vročinsko stanje s sistemsko toksičnostjo, ki ustreza vzorcu tifusa: ni nujno, da ima bolnik drisko.
- Kronična driska, ki jo povzročajo *Shigella* spp., enteroagregativna *E. coli*, *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp., *Campylobacter* spp. in *Salmonella* spp.

Tabela 1. *Etiološki povzročitelji potovalne driske in endemske driske v državah v razvoju (3). PD – potovalna driska.*

Povzročitelj	Epidemiologija
Shigella spp.	• pomemben rezervoar so okužene osebe • dizenterija se pojavi pri polovici okuženih • vzrok za 6–10 % potovalnih in endemskih drisk
Salmonella spp., netifusni tip	• pomemben rezervoar so perutnina in kokošja jajca • povzroči akutno drisko, ki se lahko zaplete z bakteriemijo (v 6–8 % pri zdravih in v do 50 % pri ljudeh s pridruženimi boleznimi) • vzrok za 6–10 % potovalnih in endemskih drisk
Campylobacter jejuni	• rezervoar je perutnina • dizenterija se pojavi pri polovici okuženih • je glavni določljiv vzrok za Guillain-Barrejev sindrom • povzroči okoli 10 % PD v Aziji in okoli 5 % v Latinski Ameriki in Afriki
Clostridium difficile	• glavni razlog za z antibiotiki povzročeno vnetje črevesa pri hospitaliziranih pacientih • je tudi vzrok za endemske driske v državah v razvoju
Enterotoksigena *E. coli*	• glavni razlog PD in driske pri otrocih v državah v razvoju (pri odraslih manj pogosto) • občasni izbruhi driske v razvitih državah
Enteropatogena *E. coli*	• tipični sevi povzročajo izbruhe driske v vrtcih • atipični sevi so pomemben povzročitelj potovalnih in endemskih drisk
Enterohemoragična *E. coli* ali *E. coli*, ki proizvaja šiga toksin	• pomemben rezervoar je govedo • lahko povzroči hemolitični uremični sindrom pri okoli 10 % okuženih otrok • redek vzrok za PD
Aeromonas spp.	• pogost vzrok potovalnih in endemskih drisk v Aziji
Plesiomonas spp.	• pomemben vzrok potovalnih in endemskih drisk v povezavi z uživanjem morskih sadežev
Vibrio – tip, ki povzroča kolero in tip, ki je ne povzroča	• tip, ki povzroča kolero, je redek vzrok PD • tip, ki ne povzroča kolere, je pomemben vzrok PD v obmorskih delih južne Azije
Zastrupitev s toksinom, ki ga izloča *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* in *Clostridium perfringens*	• po zaužitju termostabilnega toksina, ki ga izloča *S. aureus*, se bruhanje pojavi v 2–7 urah • pri zaužitju toksina, ki ga izloča *C. perfringens*, se pojavi vodena driska v 12–16 urah • pri zaužitju toksina, ki ga izloča B. cereus, sta možna dva sindroma: bruhanje v 2–7 urah po zaužitju ali vodena driska v 12–16 urah

PREPREČEVANJE POTOVALNE DRISKE

Znani so ukrepi za preprečevanje PD. Ti zmanjšajo možnost pojava PD, vendar kljub strogemu upoštevanju priporočil, ne moremo povsem izključiti možnosti, da zbolimo *(1)*. Pomemben vzrok PD je v državah v razvoju zaradi slabih higienskih navad okužena hrana in občasno tudi pijača *(3)*. Popotnikom svetujemo, da uživajo hrano, ki je sveže pripravljena in postrežena še vroča ali hrano, ki jo olupijo ali pripravijo sami. Suha živila, kot je kruh, se smatrajo za varna *(6)*. Tvegano je jesti surovo ali premalo kuhano meso, sadje in zelenjavo, ki nista olupljena. Veliko je dejavnikov, na katere popotnik nima vpliva, npr. higienske navade osebja v restavraciji *(1)*. Kljub temu da si študije niso enotne glede povezanosti prehrambenih prekrškov in stopnje obolevnosti za PD, se svetuje previdnost pri izbiri in pripravi hrane *(6)*.

Cepljenje je pri preprečevanju PD manj pomembno, saj za večino organizmov, ki povzročajo PD, ni ustreznega cepiva. Izjemi sta cepivo proti rotavirusom za majhne otroke in cepivo proti koleri z aktivnostjo proti ETEC. Oralno cepivo proti koleri daje kratkotrajno zaščito proti driski, povzročeni z ETEC, v 60–67 % in v 85 % proti koleri *(6)*.

Izmed snovi, ki ne delujejo protimikrobno, je najučinkovitejši bizmutov subsalicilat, ki ob pravilni uporabi zmanjša incidenco PD s 40 na 14 %. Po uživanju tega zdravila pomodri jezik in blato postane črno. Ni priporočljiv za otroke, ki so mlajši od 12 let in ni priporočljivo, da se uporablja dlje kot 3 tedne *(1)*.

Antibiotiki so učinkoviti pri preprečevanju PD. Napade driske zmanjšajo s 40 na 4 %. Za večino popotnikov je antibiotična zaščita odsvetovana zaradi možnih neželenih učinkov antibiotikov, alergičnih reakcij in zaradi možnega vpliva na odpornost bakterij *(1, 2)*. Zaščita z antibiotiki je smiselna le pri imunsko oslabljenih bolnikih, ki gredo na potovanje za krajši čas in pri popotnikih, ki gredo na zelo pomembno potovanje in bi tudi kratkotrajna driska ogrozila smisel potovanja *(1)*. Primeri tovrstnih popotnikov so politiki, atleti, glasbeniki in predavatelji na kongresih *(3)*. Najpogosteje se kot antibiotična zaščita pred PD uporabljajo fluorokinoloni, vse več je tudi zanimanja za rifaksimin *(1)*.

PREBAVNE TEŽAVE POPOTNIKOV PO POVRATKU DOMOV

Prebavne težave so najpogostejši vzrok za obisk pri zdravniku po povratku domov, predstavljajo kar 40 % zdravstvenih težav. Med temi diagnozami je najpogostejša kronična driska, predstavlja 10–17 % vseh obiskov pri zdravniku pri popotnikih ob povratku *(7)*.

Pri kronični driski lahko prevladujejo težave, kot so trebušni krči, napihnjenost, vetrovi, slabost in urgenca pri odvajanju blata. Lahko so prisotni tudi glavobol, bolečine v sklepih in huda utrujenost. V treh različnih študijah so dokazali, da je kronična driska pri popotnikih prisotna v približno treh odstotkih, simptome imajo izražene najmanj dva tedna, lahko pa trajajo vrsto mesecev. Etiološko lahko kronično drisko razvrstimo v več kategorij (tabela 2) *(8)*.

Perzistentna okužba

Izključiti je treba okužbo z bakterijami ali paraziti. Najbolj verjeten vzrok kronične driske so paraziti, kadar bolnik opisuje postopen začetek simptomov in ti trajajo več kot dva tedna *(8)*. Najpogosteje dokazan povzročitelj je *G. lamblia*. Pri okužbi z *G. lamblia* lahko prevladujejo simptomi zgornjih prebavil. Če je ne zdravimo, lahko simptomi vztrajajo več mesecev, tudi pri imunokompetentnem gostitelju. Drugi povzročitelji kronične driske so *Cyclospora* spp., *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Isospora belli*, *Dientamoeba fragilis in Microsporidia* spp. *(9)*. Pri mnogih bolnikih s kronično drisko v vzorcu blata povzročitelja ne odkrijemo, kar pa ne pomeni, da okužba ni prisotna. Smiselno je empirično zdravljenje okužbe z *G. lamblio (8)*. *Salmonella* spp. lahko povzroča kronično okužbo, vendar je to redko *(8)*. V literaturi so znani primeri kronične driske, povzročene z enteroagregativno in enteropatogeno *E. coli* pri otrocih *(9)*.

Tabela 2. *Etiološka delitev vzrokov za kronično drisko (8).*

Stanje	Možni vzroki
perzistentna okužba	okužba s praživalmi, okužba s helminti, perzistentna okužba z bakterijami (redko)
hkratna okužba	nedokazan dodatni povzročitelj, *Clostridium difficile* po antibiotičnem zdravljenju
začasni poinfekcijski fenomen	pomanjkanje črevesne disaharidaze, bakterijsko razraščanje v tankem črevesju
malabsorpcija	celiakija, tropska sprua
gastrointestinalna bolezen	kronična vnetna črevesna bolezen, rak debelega črevesa in danke
poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja	kronična bolečina v trebuhu in spremenjene navade v odvajanju blata; organskega vzroka ne odkrijemo

Tabela 3. *Povzročitelji kronične driske pri popotnikih (5, 10).*

Povzročitelj	Način prenosa	Inkubacijska doba	Simptomi	Zdravljenje pri odraslih	Zdravljenje pri otrocih
Giardia lamblia	voda, neposredni stik	7–10 dni	bolečina v trebuhu, slabost, kronična vodena driska	metronidazol 250–400 mg/8 ur, 7–10 dni	metronidazol, 30 mg/kg/8 ur, 7–10 dni
Entamoeba histolytica	voda, neposredni stik	11–21 dni	bolečina v trebuhu, povišana telesna temperatura, kronična vodena driska	metronidazol, 400–750 mg/8 ur, 7–10 dni, sledi zdravljenje s paromomicinom 500 mg/8 ur, 7 dni	metronidazol, 50 mg/kg/8 ur, 7–10 dni
Strongyloides spp.	okužena zemlja	11–21 dni	bolečina v trebuhu, vročina, kronična driska, spremembe na koži	ivermektin, 200 mcg/kg/dan, 2 dni ali albendazol 400 mg/12 h, 7 dni	ivermektin, 200 mcg/kg/dan, 2 dni (telesna teža > 15 kg)
Campylobacter spp.	perutnina, mleko, voda	1–4 dni	akutna vodena driska, vročina	azitromicin, 500 mg/dan, 3 dni	azitromicin, 10 mg /kg/dan, 3–5 dni
Shigella spp.	voda, neposredni stik	1–8 dni	huda driska, dizenterija, vročina	ciprofloksacin, 500 mg/12 ur, 3 dni	azitromicin, 10 mg/kg/dan, 3 dni
Salmonella, sev, ki povzroča tifus	hrana, voda, neposredni stik	5–15 dni	vročina, glavobol, utrujenost, bolečina v trebuhu, driska	ciprofloksacin, 20 mg/kg/dan, 7 dni ali azitromicin 20 mg/kg/dan, 7 dni	ciprofloksacin, 20 mg/kg/dan, 7 dni ali azitromicin 20 mg/kg/dan, 7 dni
Salmonella, sev, ki ne povzroča tifusa	perutnina, jajca, meso	8–24 ur	vročina, glavobol, utrujenost, bolečina v trebuhu, driska	ciprofloksacin, 20 mg/kg/dan, 7 dni ali azitromicin 20 mg/kg/dan, 7 dni	ciprofloksacin, 20 mg/kg/dan, 7 dni ali azitromicin 20 mg/kg/dan, 7 dni

Pri bolnikih, ki so iskali zdravniško pomoč zaradi prebavnih težav po vrnitvi s potovanja, je bil povzročitelj laboratorijsko dokazan le v 30 %. Med njimi je bilo 65 % parazitov, 31 % bakterij in 3 % virusov. V 70 % je prevladovalo šest različnih organizmov: *Giardia* spp., *Campylobacter* spp., *Entamoeba histolytica*, *Shigella* spp., *Strongyloides* in *Salmonella* spp. Podatki o teh povzročiteljih so zbrani v tabeli 3 *(5)*.

Hkratna okužba

Kronična driska je lahko posledica hkrati prisotne okužbe pri bolniku, ki je bil uspešno zdravljen že za enega povzročitelja, okužba z drugim povzročiteljem pa vztraja in povzroča težave *(8)*. Kronična driska je lahko posledica okužbe s *C. difficile* pri popotnikih, ki so bili večkrat zdravljeni z antibiotiki (predvsem fluorokinoloni) zaradi driske in pri tistih, ki so prejemali doksiciklin kot zaščito proti malariji *(8)*. Okužba s *C. difficile* pri popotnikih je najverjetneje podcenjena. Popotnik, ki potuje v države v razvoju, ni ogrožen za okužbo le pri empiričnem jemanju antibiotikov med potovanjem, temveč tudi ob stiku s slabim zdravstvenim sistemom (prenos z bolnika na bolnika je pogost zaradi pomanjkanja zaščitnih sredstev) ali če je v tesnem stiku z živalmi. V državah v razvoju naj bi bilo veliko morebitnih rezervoarjev okužbe, saj je *C. difficile* široko prisoten v okolju – izoliran je bil iz surove zelenjave, vode, pri domačih živalih ter iz zemlje. Poleg tega naj bi bili majhni otroci in zdravi odrasli pogosto asimptomatski prenašalci te bakterije, kar naj bi bilo ključno za pogostejši prenos zunajbolnišnične okužbe s to bakterijo in razlog za pogostejšo okužbo pri popotnikih, ki potujejo v države v razvoju *(4)*.

Začasni poinfekcijski fenomen

Akutna PD lahko povzroči pomanjkanje črevesne disaharidaze (npr. laktaze). Bolniki imajo simptome kronične driske, bolečine v trebuhu in občutek napihnjenosti v trebuhu. Nekateri genetsko nagnjeni bolniki pridobijo trajno laktozno intoleranco.

Akutna črevesna okužba lahko vodi do sprememb v tankem črevesu, če pride do staze in ob tem do pretirane bakterijske razrasti v ozkem črevesju. To je izjemoma vzrok prebavnih težav pri popotnikih, ko se vrnejo domov *(8)*.

Malabsorpcija

Kronična driska z izgubo telesne teže je lahko povezana z malabsorpcijo. Celiakija se lahko izrazi po akutni epizodi PD in se sprva kaže kot perzistentna driska *(8)*. Diagnoza se postavi s serološkimi testi in potrdi z biopsijo. Zdravi se z brezglutensko dieto *(8, 9)*.

Tropska sprua je klinična entiteta neznanega vzroka, povezana je s kronično drisko in malabsorpcijo. Pri popotnikih je izjemno redka, pogosteje se pojavlja pri dolgotrajnih popotnikih in pri ljudeh, ki se iz industrijsko razvite države preselijo v državo v razvoju *(8)*.

Gastrointestinalna bolezen

Po akutni PD se lahko razvije kronična vnetna črevesna bolezen. V literaturi navajajo hipotezo, da endogeni patogen sproži vnetno črevesno bolezen pri genetsko dovzetnih osebah *(8, 9)*. Pri znakih, kot so vročina, krvava driska, driska ponoči in izguba telesne teže, povišani vnetni kazalci in anemija, je potrebna nadaljnja diagnostična obravnava, saj to niso tipični znaki za kronično drisko, ki se pojavi po potovanju. Pri starejših osebah, ki imajo krvavo drisko in anemijo, je treba izključiti rak debelega črevesa in danke *(8)*.

Poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja

Iritabilna črevesna bolezen je prebavna motnja, ki se kaže s kronično bolečino v trebuhu in spremenjenimi navadami v odvajanju, ob tem se organskega vzroka ne odkrije *(11)*. Na diagnozo poinfekcijskega sindroma razdražljivega črevesja pomislimo pri osebi s prebavnimi težavami, ki je imela na potovanju akutno PD in pred tem normalno delovanje črevesja, specifičnega vzroka s testi ne odkrijemo. Domneva se, da bo 3–10 % popotnikov, ki so imeli drisko v tropskem ali poltropskem podnebju, razvilo kronične prebavne težave ali na novo poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja. V dveh študijah so dokazali, da težave, povezane s poinfekcijskim sindromom razdražljivega črevesja, vztrajajo več let *(6)*.

Okužba naj bi vodila v dolgotrajno spremembo delovanja prebavil.

Kriteriji za določitev poinfekcijskega sindroma razdražljivega črevesja (Rim III kriteriji) so:

- vsaj tri mesece trajajoči simptomi brez prekinitve,
- težave trajajo vsaj šest mesecev z neugodjem ali bolečino v trebuhu, z dvema ali več spremljajočima simptomoma: izboljšanje po odvajanju, začetek težav je bil povezan s spremembo v odvajanju blata ali s konsistenco blata,
- težave sledijo epizodi gastroenteritisa ali PD ter
- preiskave, s katerimi se išče mikrobiološkega povzročitelja in gastrointestinalno bolezen, so negativne.

Raziskovalci niso enotnega mnenja, vendar rezultati epidemioloških študij kažejo na to, da je poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja relativno pogost zaplet PD; z učinkovito preventivo in zdravljenjem akutne bakterijske driske bi lahko zmanjšali pojavnost te bolezni. Ko so vsi laboratorijski testi negativni in pregled bolnika brez odstopanj, sta glavni diferencialni diagnozi perzistentna parazitska okužba in poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja. Ker je preiskava blata nespecifična, se priporoča širokospektralno antiparazitsko zdravljenje za izključitev infekcijskega vzroka *(8)*.

Pitzurra s sodelavci je opravil študijo sindroma razdražljivega črevesja pri evropskih popotnikih, ki so potovali v države v razvoju. Ugotovili so, da se po večkratnih epizodah driske možnost za razvoj sindroma razdražljivega črevesja poveča za šestkrat. To podpira že prej znano hipotezo, da je sindrom razdražljivega črevesja povezan s povečano prepustnostjo epitelijske bariere in/ali spremembo črevesne flore. V omenjeni raziskavi so trije odstotki popotnikov po PD znotraj pol leta razvili poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja *(11)*.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje PD je usmerjeno v zmanjševanje težav in trajanja driske. V večini primerov bolezen ni ne huda ne življenje ogrožujoča. Treba je preprečiti dehidracijo, h kateri so bolj nagnjeni otroci, nosečnice in starejši; pri zdravih odraslih je izjemno redka *(2)*.

Zdravljenje PD poteka z vnosom tekočine in elektrolitov, dieto, zdravili za zmanjševanje simptomov in s protimikrobnimi zdravili *(3)*. Tekočine in elektroliti se pri PD izgubljajo, zato jih je treba nadomeščati. Pri sicer zdravih odraslih je dehidracija redka, razen če je prisotno dolgotrajno bruhanje. Posebna skrb za preprečevanje dehidracije je potrebna pri otrocih in ljudeh s pridruženimi boleznimi *(1)*. Večinoma je nadomeščanje tekočin in elektrolitov zadovoljivo s kombinacijo varne tekočine, slanih krekerjev, juh in sadnih sokov. Pri večji izgubi tekočine in pri ogroženih skupinah je potrebno intenzivnejše nadomeščanje z oralnimi rehidracijskimi tekočinami. Če se stanje kljub opisanim ukrepom ne popravlja, naj popotnik poišče zdravniško oskrbo, morda bo potreboval intravensko nadomeščanje tekočin. Posebne omejitve pri hrani niso potrebne. Odrasli naj do kliničnega izboljšanja uživajo lahko prebavljivo hrano, izogibajo naj se mleku in mlečnim izdelkom ter ocvrti ali pekoči hrani *(3)*. Pri odraslih bolnikih s PD v raziskavah niso dokazali, da bi bila stroga dieta boljša od običajne prehrane *(12)*. Pri otrocih, ki se dojijo, naj se pri driski nadaljuje z dojenjem. Pri otrocih, ki se jih hrani z mlečnimi nadomestki, ni potrebna menjava z nadomestki, ki ne vsebujejo laktoze.

Akutno drisko poleg rehidracije simptomatsko zdravimo z loperamidom in bizmutovim subsalicilatom. Loperamid zmanjša število odvajanj blata za okoli 60 %, bizmutov subsalicilat pa za okoli 40 % *(3)*. Loperamid lahko poslabša okužbo z invazivnimi bakterijami, zato je kontraindiciran ob vročini in/ali krvavi driski. Če simptomi vztrajajo ob jemanju loperamida več kot 48 ur, ga je trebaprenehati jemati, prav tako ni priporočljiv za zdravljenje PD pri otrocih zaradi pomanjkljivih podatkov o učinkovitosti in zaradi neželenih učinkov zdravila *(2, 12)*.

Ko so ugotovili, da je ETEC pomemben vzrok PD, so kmalu za tem dokazali skrajšanje bolezni z antibiotično terapijo *(12)*. Antibiotična terapija je priporočljiva pri zmerni ali hudi driski. Protimikrobna zdravila zmanjšajo trajanje driske s 50–95 ur na 16–30 ur in zmanjšajo trajanje spremljajočih simptomov,

kot je bolečina v trebuhu *(13)*. Raziskovalci niso enotni, ali je koristno dodati k antibiotičnemu zdravljenju loperamid. Glede kombiniranja antibiotika in loperamida so enotni, da je kombinacija varna *(12)*.

Antibiotično zdravljenje PD se je od prvih študij do danes precej spremenilo. Trimetoprim/sulfametoksazol ni več priporočen zaradi visoke stopnje odpornosti ETEC in salmonel in ker ni učinkovit pri zdravljenju PD, povzročene s *C. jejuni*, ki je v jugovzhodni Aziji pogost vzrok PD.

Prva linija izkustvenega zdravljenja PD so po zadnjih priporočilih fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, norfloksacin in ofloksacin). Fluorokinoloni so, z loperamidom ali brez njega, zmanjšali trajanje driske za 50 % v primerjavi s placebom. So varni za uporabo, vzdržujejo visoko koncentracijo v blatu in bolniki jih dobro prenašajo *(13)*. Stopnja odpornosti kampilobaktrov na fluorokinolone se povečuje v mnogih državah po svetu. Zaradi naraščajoče odpornosti salmonel in predvsem kampilobaktrov se jemanje fluorokinolonov v jugozahodni Aziji odsvetuje *(6, 12, 13)*. Na območjih, kjer je zdravljenje primerno, zadostuje v večini primerov tridnevno zdravljenje. Pri predpisovanju teh antibiotikov za empirično samozdravljenje PD je treba upoštevati tudi, da obstajajo interakcije z varfarinom in z antiepileptiki. Na območjih, kjer prevladuje kampilobakter, odporen na fluorokinolone, se priporoča zdravljenje PD z azitromicinom, ki je tudi prva linija zdravljenja pri otrocih med drugim in osmim letom ter pri nosečnicah *(13)*. Pri otrocih, mlajših od dveh let, se priporoča zdravljenje z nadomeščanjem tekočin. V kliničnih študijah je bil azitromicin v primerjavi s fluorokinoloni enako učinkovit na Tajskem in v Mehiki. Odpornosti *Campylobacter* spp. na eritromicin v ekonomsko razvitem svetu je manj kot 5 %; višje stopnje odpornosti so na Tajskem, Tajvanu, v Nigeriji, Španiji in Kanadi. Sevi kampilobaktrov, ki so visoko odporni na eritromicin, so najverjetneje odporni tudi na azitromicin *(12)*.

Rifaksimin je oralni rifampicin, ki se praktično ne absorbira iz črevesa, zato so sistemski neželeni učinki redki *(6)*. Dokazano je bilo, da je učinkovit pri zdravljenju PD, povzročene z neinvazivno *E. coli (1, 12)*. V štirih študijah (v Mehiki, Gvatemali, Keniji in na Jamajki) so dokazali, da je v primerjavi s placebom, skrajšal trajanje PD. Te študije so potekale na bolnikih, ki niso imeli krvave driske, zato se rifaksimin ne priporoča pri bolnikih z vročino, krvavo drisko ali sistemsko prizadetostjo *(13)*. V eni izmed študij so dokazali, da so bili nekateri sevi kampilobaktrov visoko odporni na rifaksimin *(12)*. Registriran je za zdravljenje po 12. letu starosti *(1)*.

Popotnike, ki potujejo v države v razvoju, je treba izobraziti o preprečevanju PD, jih poučiti o indikacijah in jim dati navodila za jemanje loperamida in zdravil, ki naj jih vzamejo s seboj v primeru, da bodo ta zdravila potrebovali za empirično samozdravljenje

Tabela 4. *Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju potovalne driske (13).*

Zdravilo	Priporočeni odmerek	Neželeni učinki zdravila
loperamid	začetni odmerek 4 mg, nato 2 mg po vsakem odvajanju tekočega blata, ne več kot 16 mg/dan	trebušni krči, omotica (redko), suha usta, kožni izpuščaj; ne pri krvavi driski in visoki vročini; ne jemati več kot 48 ur
bizmutov subsalicilat	524 mg, vsakih 30 minut, do skupno 8 odmerkov dnevno	črno barvanje jezika in blata
fluorokinoloni		
norfloksacin	400 mg/12 ur, 1–3 dni	kontraindicirani v nosečnosti in pri otrocih < 9 let, prebavne težave, učinki na osrednje živčevje, kožni izpuščaj
ofloksacin	300 mg/12 ur, 1–3 dni	
ciprofloksacin	500 mg/12 ur, 1–3 dni	
levofloksacin	500 mg/12 ur, 1–3 dni	
azitromicin	500 mg dnevno, 3 dni	prebavne težave, interakcije z drugimi zdravili
rifaksimin	200 mg/8 ur, 3 dni ali 400 mg/12 ur, 3 dni	prebavne težave, glavobol

PD. Blaga PD (odvajanje neformiranega blata do trikrat dnevno) je samoomejujoča. Treba je nadomeščati tekočine, simptome se lahko lajša z loperamidom. Če se simptomi ne izboljšajo v 24 urah ali se poslabšajo, je priporočeno zdravljenje z antibiotikom. Če je PD huda (trikrat ali večkrat odvajanje neformiranega blata v osmih urah, če je hkrati prisotna slabost, bruhanje, trebušni krči, vročina ali krvava driska), naj se zdravi z antibiotikom. Lahko ga kombiniramo z loperamidom, razen v primeru visoke vročine, mrzlice ali krvave driske. Izbira vrste antibiotika za empirično samozdravljenje PD je odvisna od države, v katero popotnik potuje, starosti popotnika, morebitne nosečnosti, alergij na antibiotike, morebitnih součinkovanj z drugimi zdravili, ki jih popotnik prejema. Priporočeni odmerki in neželeni učinki zdravil, ki jih pogosto uporabljamo pri zdravljenju PD, so opisani v tabeli 4 *(13)*.

ZAKLJUČEK

Tropska in subtropska področja postajajo vse bolj dostopna za potovanja, zato se število popotnikov v ta področja povečuje. PD je v omenjenih območjih zelo pogosta in prizadene okoli 50 % popotnikov. Bolezen je v večini primerov blaga, a lahko pokvari počitnice ali celo povzroči dolgotrajne težave. Podrobneje smo PD, njeno preprečevanje in samozdravljenje, predstavili v zborniku Potovalna medicina 4 *(14)*.

LITERATURA

1. Connor BA. Travelers' Diarrhea [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2011 [citirano 2013 Jul 26]. Dosegljivo na: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-2-the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea
2. DuPont HL, Khan FM. Travelers' Diarrhea: Epidemiology, Microbiology, Prevention, and Therapy. J Travel Med [internet]. 1994 [citirano 2013 Jul 26]; 1 (2): 84–93. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1708-8305.1994.tb00568.x/pdf
3. DuPont HL. Bacterial Diarrhea. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. Houston: Blackwell Publishing; 2009. p. 154–60.
4. Neuberger A, Saadi T, Shetern A, et al. Clostridium difficile infection in travelers – a neglected pathogen? J Travel Med. 2013; 20 (1): 37–43.
5. Ross AG, Olds RG, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. N Engl J Med [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 1]; 368 (19): 1817–25. Dosegljivo na: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1207777_t=article
6. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, et al. Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. J Travel Med. 2009; 16 (3): 149–60.
7. Rendi-Wagner P, Schwartz E. Epidemiology of Post-Travel Illnesses. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. Houston: Blackwell Publishing; 2009. p. 13–26.
8. Schwartz E, Connor BA. Approach to Patients with Post-Travel Diarrhea. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. Houston: Blackwell Publishing; 2009. p. 361–9.
9. Connor BA. Persistent Travelers' Diarrhea [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [citirano 2013 Aug 3]. Dosegljivo na: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-5-post-travel-evaluation/persistent-travelers-diarrhea
10. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2nd ed. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
11. Pitzurra R, Fried M, Rogler G, et al. Irritable bowel syndrome among a cohort of european travelers to resource-limited destinations. J Travel Med. 2011; 18 (4): 250–6.
12. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, et al. Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. J Travel Med. 2009; 16 (3): 161–71.
13. Diemert DJ. Prevention and self-treatment of traveler's diarrhea. Clin Microbiol Rev [internet]. 2006 [citirano 2013 Aug 10]; 19 (3): 583–94. Dosegljivo na: http://cmr.asm.org/content/19/3/583.full.pdf+html
14. Logar M. Potovalna driska. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 83–9.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 99–109

Vesna Tlaker Žunter[1], Darja Vidmar[2]

Popotnik s kožnimi spremembami

Skin Diseases in Travellers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: popotnik, koža, okužba, ultravijolična svetloba

Pri obravnavi bolnikov, ki se vračajo iz tropov in potrebujejo zdravniško pomoč zaradi kožnih sprememb, je pomemben celosten pristop. Po natančni anamnezi in temeljitem kliničnem pregledu je treba oceniti, ali je prizadetost kože pri tropskih boleznih primarna (npr. kožna *larva migrans*) ali odraz sistemske okužbe (npr. denga). Večina kožnih sprememb je posledica okužb ali preobčutljivostnih reakcij, ki nastanejo po poškodbi, izpostavitvi toksinom ali sončni svetlobi ali preprosto posledica poslabšanja osnovne kožne bolezni. Koža je pomemben organ, na katerega ne smemo pozabiti na potovanju in mu moramo nuditi ustrezno nego in zaščito.

ABSTRACT

KEY WORDS: traveller, skin, infection, ultraviolet light

Travellers seeking medical care for skin disorders after returning from the tropics require a holistic approach. Precise history and thorough medical examination are needed to make the diagnosis of a tropical disease: is it a primary skin disorder (e. g. *larva migrans cutanea*) or the skin involvement is a part of a systemic disease (e. g. dengue). Skin disorders can develop as a result of infection or allergic reaction, as a result of injuries, exposure to toxins or sunlight and sometimes due to an exacerbation of a chronic skin disorder. Skin is a very important organ that should not be neglected on vacation and an appropriate care and protection should be ensured.

[1] Vesna Tlaker Žunter, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; vesna.zunter@gmail.com

[2] Darja Vidmar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Najpogostejša kožna sprememba pri popotnikih po vrnitvi iz tropskih krajev (študija na 17.353 popotnikih) je kožna *larva migrans* (9,8 %), po pogostnosti pa si sledijo piki žuželk (8,2 %), kožni abscesi (7,7 %), superinfekcije pikov žuželk (6,8 %), alergijski izpuščaji (5,5 %), izpuščanji neznanega izvora (4 %), denga (3,4 %) in kožna lišmanioza (3,3 %) *(1)*. V članku bodo predstavljene vse najpogostejše kožne spremembe in tudi tiste, ki so manj pogoste in so lahko odraz sistemske prizadetosti. Te ogrožajo bolnikovo zdravje, zato je pomembno, da jih hitro prepoznamo. Poseben poudarek pa si zaslužijo tudi akutne in kronične posledice ultravijoličnega sevanja.

KLINIČNI PRISTOP

Anamneza

Pri popotniku, ki se vrne s popotovanja in potrebuje zdravniško pomoč, je pomembno vzeti natančno anamnezo z vsemi ključnimi podatki o potovanju. Izvedeti je treba, katere kraje je obiskal, koliko časa je bil na poti, katera prevozna sredstva je uporabljal, kje je bival in katerih športih aktivnosti se je udeleževal. Usmerjeno je treba povprašati o dejavnikih tveganja; higieni vode in hrane, vrsti oblačil in obutve, izpostavitvi pesku, kopanju v sladki ali slani vodi, pikih žuželk, stiku z rastlinami ter tveganih spolnih odnosih. Pomembna je tudi preventiva, ki jo je popotnik uporabljal na potovanju (repelenti, mreže proti komarjem, zdravila, preventivno cepljenje) ter podatek, če so podobno zboleli tudi ostali sopotniki. Glede kožne simptomatike smo zelo natančni pri izpraševanju načina nastanka kožne spremembe, trajanju in morebitni povezavi z izpostavitvijo povzročiteljem kožnih sprememb *(2)*.

Klinični pregled

Vsakemu bolniku, s katerim se srečamo prvič, je priporočljivo pregledati vso kožo. Nekateri bolniki se ne želijo sleči, a je tak pregled vedno smiselno vsaj predlagati. Pregled celotne kože, ki naj vključuje nohte, lase, ustno sluznico in spolovilo ter stopala z medprstnimi prostori, nam lahko da ključne dodatne informacije o bolniku in bolezni *(3)*. Če se npr. kožne spremembe pri srbečih dermatozah nahajajo samo na mestih, ki jih bolnik doseže in razpraska, na hrbtu pa je koža povsem normalna, gre za sekundarne in ne primarne spremembe. Bolnika, ki pride zaradi kožnih sprememb na trupu, lahko neprijetno preseneti zdravnikova prošnja, naj pokaže stopala. Vendar je npr. dermatofitija na trupu ali v pregibih pogosto posledica nezdravljene glivične okužbe nohtov na nogah.

Pregled celotne kože pomeni tudi sicer zelo osnovno, a učinkovito presejanje kožnega raka. Če bolnik pregled celotne kože zavrne, je to smiselno zapisati *(3)*.

Bolnikove kožne spremembe si je treba ogledati tako od daleč kot od blizu. Pri pregledu od daleč ocenimo njihovo porazdelitev. Kožne spremembe so lahko solitarne (cirkumskriptne), kar pomeni, da je sprememba omejena na eno mesto. Multiple (številne) spremembe so lahko bodisi v skupinah bodisi enakomerno ali neenakomerno razporejene, včasih sledijo poteku žil, živcev ali kožnih gub. Nesimetrične, nepravilno porazdeljene spremembe so pogosteje posledica zunanjih vzrokov, simetrične spremembe pa večkrat kažejo na sistemski vzrok *(3)*.

Pri postavljanju diferencialne diagnoze nam bo v veliko pomoč natančen pregled od blizu in opis morfologije kožnih sprememb po pravilih dermatološke semiotike. Ta tudi bistveno olajša komunikacijo s kolegi. Če nismo najbolj spretni s specifičnim »dermatološkim jezikom«, se je bolje držati običajnih, vsem razumljivih izrazov. Če nismo prepričani, ali je neka vzbrst makula, papula, vezikula ali urtika, je bolje zapisati, da gre za rožnato, nad raven kože privzdignjeno spremembo določenega premera, kot pa uporabiti napačen izraz, ki nam oteži diferencialno diagnostično razmišljanje in lahko zavede kolege, ki se pozneje srečajo z bolnikom.

LOKALNE KOŽNE BOLEZNI

Piogene okužbe kože

Klinična slika je zelo raznolika in se lahko kaže kot omejena okužba (impetigo, absces) ali slabo lokalizirana okužba mehkih tkiv (od šena do nekrozantnega fasciitisa). Kožne spremembe se običajno pojavijo že med potovanjem in so najpogosteje posledica superinfek-

cije pikov žuželk. Pred uvedbo antibiotične terapije je priporočljivo odvzeti brise za identifikacijo povzročitelja in antibiogram zaradi velike nevarnosti odpornosti na antibiotik ali prisotnosti močno patogenega *Staphylococcusa aureusa*, ki izloča Panton-Valentine levkocidin *(4)*.

Povrhnje glivne okužbe kože

Najpogostejši povrhnji glivni okužbi kože tako na potovanju, kot tudi sicer v Sloveniji, sta dermatofitija (tinea) stopal in *pityriasis versicolor*. Medtem ko je druga zgolj »kozmetična« motnja, pa lahko tinea stopal povzroča srbež in bolečine, lahko se razširi na druge predele kože in na nohte. Prizadeta koža je lahko vstopno mesto za druge povzročitelje bolezni, npr. streptokoke in posledični šen.

Tinea stopal se pogosto začne kot diskretno luščenje in maceracija med prsti, zlasti med četrtim in petim prstom. Lahko se pojavijo tudi mehurčki ali luščenje drugje na stopalu *(5)*. Popotnikom svetujemo nošenje zračne obutve in redno pregledovanje stopal. Ob znakih okužbe naj bolniki čim prej uporabijo lokalni antimikotik (terbinafin ali azolni antimikotik v kremi) dvakrat dnevno, z uporabo naj nadaljujejo še teden dni po tem, ko je koža videti zdrava.

Dermatofiti se prehranjujejo s keratinom rožene plasti vrhnjice, dlak in las, ne povzročajo pa okužb sluznic ali notranjih organov. Njihova pogostnost je po posameznih celinah in državah različna. *Trichophyton tonsurans* je pogostejši v Ameriki, *T. violaceum* na Daljnem vzhodu in v Afriki, *T. soudanense* v Afriki, *T. concentricum* v Aziji in tihomorskih državah, *T. schoenleinii* v jugovzhodni Evropi. V naravi se nahajajo v različnih ekoloških nišah (geofilni, zoofilni in antropofilni dermatofiti) *(5)*.

Klinična slika dermatofitije na neporaščeni koži, razen na dlaneh in podplatih, praviloma vključuje razmeroma ostro omejeno rdečino z luščenjem, ki se postopoma širi. Pridruži se lahko sekundarna bakterijska okužba, klinična slika pa je lahko ob uporabi lokalnih kortikosteroidov zabrisana in spremenjena (lat. *tinea incognito*). Ob okužbi lasišča, h kateri so bolj nagnjeni otroci in starostniki, je klinična slika lahko zelo diskretna: žarišča luščenja, minimalnega vnetja in izpadanja las, ki so neenakomerno odlomljeni nekaj milimetrov nad površino kože. Pri globoki okužbi se pojavijo žarišča z vnetjem, folikularnimi pustulami, na pritisk lahko izteka gnoj *(5)*. Nezapleteno dermatofitijo neporaščene kože lahko zdravimo z lokalnim antimikotikom, pri obsežnejši prizadetosti ter pri okužbi lasišča je potrebno sistemsko zdravljenje v kombinaciji z lokalnim.

Pityriasis versicolor, v Sloveniji je razširjeno imenovanje »kožna plesen«, povzroča lipofilna kvasovka *Malassezia* spp. Na trupu, vratu, ramenih in zgornjih delih rok se pojavijo posamezne ali številne nesrbeče rjavkaste lise, ki se drobno luščijo, na porjaveli koži pa so žarišča depigmentirana. Večinoma lahko bolezen uspešno pozdravimo z lokalnimi azolnimi antimikotiki, potrebno je vsaj tritedensko zdravljenje *(5)*. Depigmentirana žarišča, ki so posledica zaviralnega vpliva azelainske kisline, ki jo izločajo kvasovke, na tirozinazo, lahko vztrajajo več mesecev tudi po uspešnem zdravljenju.

Saprofitiji, ki ju lahko srečamo pri popotnikih, sta *trichosporosis nodosa* (*piedra alba*) in *trichomycosis nodularis (piedra nigra)*. Prvo povzroča kvasovka *Trichosporon beigelii*, kaže se z bisernimi ali svetlo rjavimi zrnci na dlakah brade in genitalnega predela, redkeje las. Svetujemo britje in lokalni antimikotik. Pri *piedri nigri*, ki jo v tropskih predelih povzroča plesen *Piedraia hortae*, so na laseh vidna drobna črna zrnca *(5, 6)*.

Tinea nigra je kronična okužba dlani in podplatov, ki jo povzroča plesen *Exophiala werneckii*. Rjavkaste ali črnikaste lise na dlaneh in podplatih praviloma ne povzročajo simptomov, lahko pa so podobne nevusu ali melanomu *(5, 6)*. Pri pacientu z novonastalo pigmentirano spremembo na dlaneh ali podplatih, ki se je pojavila po potovanju po Aziji, Kitajski, Afriki ali Južni Ameriki, je treba pomisliti na mikološki pregled, preden ga pod sumom na melanom pošljemo na ekscizijo spremembe.

Migrirajoče lezije

Po nekaterih študijah je najpogostejša kožna sprememba, ki jo najdemo po vrnitvi iz tropov, kožna *larva migrans (7)*. Do okužbe pride med hojo po obali oz. zemlji tropskih in subtropskih dežel, kjer ličinke pasje ali mač-

je gliste vstopijo skozi kožo. Inkubacijska doba traja od nekaj dni do enega meseca. Kožna *larva migrans* se kaže kot zvijugani oz. ravni pordeli trački kože, ki so sled potovanja ličink pod kožo. Največkrat se nahajajo na področju distalnih delov spodnjih okončin, lahko tudi stegnih ali zadnjici. Brez zdravljenja kožna sprememba vztraja 2–8 tednov. Folikulitis je posebna oblika bolezni kožne larve z relativno kratkimi trakci okoli foliklov *(4)*. Diferencialno diagnostično povzročajo povzročajo tudi drugi paraziti migrirajoče lezije, ki se kažejo kot sled potovanja le-teh pod kožo. Sem uvrščamo larve ostalih glist (*Gnathostoma* spp., *Strongyloides stercoralis*, *Spirurina* spp.), odrasle glive (*Loa Loa*, *Dracunculus medinensis*, *Dirofilaria immitis*), larve ploščatih črvov (*Fasciola gigantica*), garje *(2)*.

Razjede

Kožna lišmanioza

Kožno lišmaniozo prenašajo peščene muhe v tropskem področju, najdemo pa jo tudi v Sredozemlju in na Hrvaškem. Povzročitelja *Leishmania major* in *L. tropica* najdemo predvsem v podsaharski in severni Afriki, Sredozemlju in Srednjem vzhodu, *L. braziliensis* in *L. mexicana* pa v amazonskem gozdu in Južni Ameriki. Inkubacijska doba traja od nekaj dni pa do nekaj mesecev, v povprečju 15–22 dni. Klinična slika je lahko raznolika in se kaže kot papula, nodul, razjeda ali nodularni limfangitis. V povprečju najdemo eno do tri kožne spremembe, največ deset. Lokacija je največkrat na izpostavljeni delih telesa (obraz, roke, noge), značilno pa je, da kožna razjeda ne boli, dolgo vztraja in antibiotično zdravljenje ni uspešno *(2)*.

Afriška tripanosoma

Razjeda se v sicer redkih primerih pojavlja tudi pri afriški tripanosomi. Zgodnji znak bolezni je tripanosomalni čankar na mestu pika muhe cece. Gre za okrogel, induriran in pordel nodul premera do 5 cm, ki lahko ulcerira, spontano se zaceli v treh tednih *(2)*.

Buruli razjeda

Buruli razjeda je pri popotnih zelo redka. Povzročitelj je *Mycobacterium ulcerans*, endemično področje je predvsem v Afriki. Klinično pa se podobno kaže najprej kot vozliček, ki ulcerira, zelo značilno pa je, da se razjeda povečuje *(2)*. Najpogostejši vzroki razjed pri popotnikih so predstavljeni v tabeli 1.

Tungioza

Tungioza je bolezen, ki je posledica vdora peščene muhe *Tunga penetrans* (angl. *chigoe flea*, *jigger flea*) skozi kožo gostitelja, kjer odloži jajčeca. Do okužbe pride z neposrednim stikom kože, ponavadi bosonogega turista, ki se sprehaja po zemlji ali plaži, kjer živijo peščene muhe. Tungioza je prisotna v Latinski Ameriki, na Karibih, v Afriki in Aziji do zahodne obale Indije. Klinično se kaže kot papula s centralno nekrozo, iz katere se razvije bradavici podoben nodul, skozi katerega se izločijo jajčeca muhe. Kožna sprememba je ponavadi solitarna, največkrat na podplatu oz. stopalu. Zdravljenje je kirurško *(4)*.

Garje

Garje so najpogostejša kožna bolezen in so posledica okužbe s pršico *Scabies scabiei*. Okužba se kaže z difuzno prizadetostjo kože, obraz in lasišče sta lahko neprizadeta. Za okužbo je potreben stik kože s kožo, klinično pa gre za srbečico, ki je najbolj intenzivna ponoči in se prične približno tri tedne po izpostavitvi. Na koži najdemo 5–10 mm dolge rovčke, najpogosteje med prsti, na fleksornih predelih sklepov na zadnjici, genitalijah in prsih. Diagnoza je klinična, lahko pa jo potrdimo z ostružkom kože, kjer vidimo pršico ali jajčeca *(4)*. Lokalno zdravimo z enkratnim nanosom kreme 5 % permetrina za 12 ur in ponovimo čez en teden. Kombiniramo lahko z žveplovim precipitatom v vazelinu ali kromamitonom, ki ju nanašamo enkrat dnevno nekaj dni. V primeru indikacije, ki jo postavi dermatolog, lahko zdravimo tudi sistemsko z ivermektinom. Sočasno je treba oprati posteljnino in oblačila vsem družinskim članom *(8)*.

Piki žuželk

Piki žuželk so eden glavnih vzrokov za iskanje medicinske pomoči pri popotnikih. Povzročitelja je ponavadi težko določiti, ker je kožna manifestacija lahko pri istem povzročitelju različna, obratno pa različni povzro-

Tabela 1. *Vzroki lokaliziranih razjed pri popotnikih v trope (2, 4).*

Neinfekcijski vzroki	piki pajkov, različni postopki manipuliranja kože, ki jo izvajajo vrači in alternativna medicina
Bakterijski vzroki	ektima[a], pioderma, sifilis, antraks, mikobakterijske okužbe, melioidoza, tularemija, kožna difterija
Paraziti	lišmanioza[a], drakunkuloza, kožna amebioza
Glive	histoplazmoza, blastomikoza, parakokcidioidomikoza, kromomikoza
Virusi	herpes simpleks

[a] najpogostejši primeri

čitelji povzročajo enako klinično sliko. To ni pomembno, ker je zdravljenje enako. V poštev pride lokalno zdravljenje s kortikosteroidi pri blagi do srednje hudi obliki, sistemski kortikosteroidi pa v bolj resnih primerih. Prav tako stanje lahko olajšajo oralni antihistaminiki. Pri superinfekcijah pa je pogosto potrebno antibiotično zdravljenje po predhodnem odvzemu brisa za mikrobiološke preiskave, v kolikor je to indicirano. Na pike žuželk se nekateri odzovejo s preobčutljivostno reakcijo, ki se kaže kot srbečica *(2)*.

DISEMINIRANE BOLEZNI S PRIZADETOSTJO KOŽE

Vročinsko stanje s kožnim izpuščanjem zahteva posebno pozornost, ker gre lahko za življenje ogrožujoče stanje (tabela 2) *(2)*.

Arbovirusne okužbe

Najpogostejši arbovirusni okužbi v svetovnem merilu sta denga in čikungunja, v Afriki pa rumena mrzlica *(2, 9)*. Klinično arbovirusne okužbe delimo v štiri glavne klinične sindrome, ki so opredeljeni kot vročinska bolezen, izpuščaj in artralgije, nevrološki sindrom in hemoragični sindrom. Vročinska bolezen se najpogosteje kaže kot gripi podobno stanje, z glavobolom, retroorbitalnimi bolečinami in mialgijami, lahko tudi kot prizadetost sklepov z makulopapularnim izpuščajem. Redkejše so nevrološke težave, ki se lahko kažejo kot mielitis, meningitis in/ali encefalitis, s parezami, motnjo zavesti in krči. Diagnoza hemoragičnega sindroma temelji na kriterijih prisotnosti krvavitev in trombocitopenije ter izgubi plazme v tretji prostor (plevralni izlivi, ascites, hipoalbuminemija). Opisovana so tudi druga, manj pogosta stanja, kot so hepatitis, bronhopnevmonija in konjuktivitis *(9)*. Diferencialno diagnostično moramo pomisliti tudi na druge arbovirusne okužbe, ki se bistveno ne razlikujejo od denge in čikungunje, ki sta najpogostejši *(2)*.

Rikecioze

Rikecijske bolezni so akutne in lahko težko potekajoče zoonoze, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije. Rikecije delimo v več skupin, v tem članku pa bomo podrobneje pregledali le nekatere predstavnike skupine mrzlic z izpuščajem (z več kot desetimi vrstami) in tifusne skupine (z dvema vrstama). Večina primerov izhaja iz podsaharske Afrike, kjer je bolezen mrzlice z izpuščajem drugi najpogostejši vzrok za sistemsko vročinsko stanje, takoj za malarijo *(10)*. V skupino mrzlic z izpuščajem spadajo *Rickettsia rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. japonica*, *R. honei*, *R. heilong-*

Tabela 2. *Vzroki za vročinsko stanje z izpuščanjem (2). HIV – človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus), EBV – virus Epstein-Barr, CMV – citomegalovirus.*

Neinfekcijski vzroki	hude reakcije na zdravila
Virusne okužbe	denga[a], čikungunja[a], druge arbovirusne okužbe[a], ošpice[a], rdečke, HIV, EBV, CMV, hemoragične vročice
Bakterijske okužbe	rikecije[a], tifus, meningokokcemija, sifilis, leptospiroza, bruceloza, okužba z *Bartonello quintana*, sudoku (*Spirillum minus*)
Parazitske okužbe	afriška tripanosomoza, trihineloza, toksoplazmoza

[a] najpogostejši primeri

jiangensis, *R. parkeri*, *R. africae* in *R. Slovaca*. R. *rickettsii* je povzročitelj mrzlice Skalnega gorovja, ki je najhujša in najpogostejša bolezen. Klop je prenašalec in gostitelj. Klinično se kaže kot vročina zgodaj v poteku bolezni, glavobol, mialgije, slabost in trebušne bolečine. Zelo značilen je izpuščaj, ki je makulopapularen in se prične v zapestju in gležnjih ter se širi proksimalno, medtem ko je eshara redka.

R. conorii je poznana kot mediteranska mrzlica. Klinično se kaže podobno kot mrzlica Skalnega gorovja z vročino in izpuščajem, je pa zanjo značilnejša *tache noire* ali eshara na mestu vboda klopa. *R. africae* je najpogostejša rikecijska bolezen pri popotnikih in sicer v kar 87,6 %. Bolezen ni smrtna, so pa najbolj izpostavljeni lovci na divjad, ki lovijo v podsaharski Afriki. *R. prowazekii* in *R. typhi* sta predstavnici tifusne skupine. *R. prowazekii* prenašajo uši, *R. typhi* pa bolhe. Klinična slika vključuje vročino, glavobol, slabost in bruhanje ter v 80 % izpuščaj, najpogosteje na trupu. Doksiciklin je terapija izbora zdravljenja rikecijskih bolezni *(11)*.

Kožne manifestacije okužb s helminti

Helminti so mikroskopski črvi s kompleksnim življenjskim ciklusom, velika večina jih po Londonski deklaraciji spada med zanemarjene tropske bolezni (sirote) *(12, 13)*. Klinična slika je odvisna od faze okužbe. Pri prvi fazi pride do prodiranja parazita skozi kožo in posledično je koža na tem mestu prizadeta. Med invazivno fazo pride do imunskega odziva na helminte z aktivacijo Th2 celic z eozinofilijo in mastocitozo. Ta faza je kratka pri helmintih, ki so dobro prilagojeni na človeka, pri drugih pa lahko traja tedne in celo mesece (npr. toksokara). Pri kronični fazi je kožna manifestacija odvisna od vrste povzročitelja in je posledica prisotnosti odraslega črva, jajčec ali larve v podkožnem tkivu ali koži. Čeprav z izjemo kožne *larve migrans* helminti niso pogosti povzročitelji kožnih sprememb pri popotnikih, so le-te lahko pomemben člen pri diagnostiki. Kožne spremembe prikazuje tabela 3 *(12)*.

KOŽA IN SONCE

Sončna svetloba je osnovni pogoj za življenje na zemlji, vendar ima lahko za zdravje kože številne škodljive učinke, tako akutne kot kronične. Skoraj vse bolezni in okvare kože zaradi sonca so posledica ultravijoličnega (UV) sevanja. V grobem jih razdelimo na:

- reakcije normalne kože na pretirano izpostavljenost UV-žarkom, ki so lahko akutne (sončne opekline) ali kronične (staranje kože in kožni rak);
- fotodermatoze, pri katerih koža reagira na dozo svetlobe, ki pri normalni koži ne bi povzročila težav in
- poslabšanje predhodnih bolezni, npr. zagon lupusa eritematozusa, poslabšanje rozacee ali atopijskega dermatitisa.

Okvare kože zaradi pretirane izpostavljenosti ultravijoličnemu sevanju

Akutne in kronične okvare kože zaradi UV-sevanja so odvisne tako od intenzivnosti in časa trajanja izpostavitve, kot tudi od individualne občutljivosti posameznikov, ki ima zelo velik razpon. Za razvrščanje občutljivosti kože na UV-sevanje uporabljamo razdelitev na šest »fototipov«, ki temeljijo na reakciji predhodno nezagorele kože na prve pol ure opoldanskega poletnega sonca *(14)*. Fototip I imajo praviloma rdečelasi, modrooki ljudje z zelo svetlo kožo in veliko pegami, ki jih sonce vedno opeče in nikoli ne zagorijo, pri fototipu II pa koža minimalno zagori. Ljudje s fototipom III so večinoma rjavolasi, sonce jih občasno opeče, vedno zagorijo. Fototip IV je mediteranski tip, s temno rjavimi očmi in temnejšo kožo, sonce jih ne opeče in vedno izrazito zagorijo. Fototip V so Indijci in Arabci, fototip VI pomeni kožo pri črni rasi. Ekstremna izpostavitev UV-žarkom lahko povzroči sončno opeklino tudi pri črni koži *(15)*.

Sončna opeklina

Sončna opeklina, ki jo vsaj enkrat v življenju doživi praktično vsak človek, razen tistih z najtemnejšo kožo, je toksična reakcija po preveliki izpostavljenosti UVB-sevanju. Rdečina se običajno pojavi 4–6 ur po izpostavitvi in je najintenzivnejša po 12–24 urah, spremlja jo občutek toplote in edem. Hujše sončne opekline spremlja pojav mehurjev, lahko tudi sistemska prizadetost z vročino, glavo-

Tabela 3. *Kožne spremembe pri okužbah s črvi in trakuljami (12).*

Družina	Povzročitelj	Kožna manifestacija
Črevesni črvi	*Ascaris lumbricoides*	Urtikarija (invazivna faza)
	Enterobius vermicularis	Analni pruritis
	Ancylostoma duodenale, Necator americanus	Srbečica (penetracija), urtikarija (invazivna faza)
	Strongyloides stercoralis	Urtikarija (invazivna faza), *larva currens* (kronična faza), periumbilikalna purpura
Gliste	*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi*	Akutni retrogradni limfangitis, adenitis, hidrokela, limfedem, slonovica
	Loa loa	Srbečica, oteklina prizadetega uda, migrirajoči dermatitis, migrirajoči oftalmitis, Mazzotti reakcija[a]
	Onchocerca volvulus	Srbečica, motnje pigmentacije, onhocerkom, oteklina prizadetega uda, Mazzotti reakcija[a]
	Mansonella perstans	Srbeč izpuščaj
	Streptocerca spp.	Srbeč izpuščaj
Drugi črvi	*Dracunculus medinensis*	Razjeda, večinoma na spodnjih okončinah
Živalski črvi	*Toxocara canis, Toxocara cati*	Koprivnica, srbečica
	Gnathostoma spp.	Koprivnica (invazivna faza), migrirajoča lezija, oteklina uda
	Anisakis simplex	Koprivnica (penetracija)
	Trichinella spiralis	Konjuktivitis, oteklina, koprivnica, makulopapularni izpuščaj, podnohtne krvavitve
	Ancylostoma sp.	Migrirajoča lezija
	Dirofilaria sp.	Vozlički, migrirajoče razjede
Shistosoma	*Shistosoma haematobium, S. mansoni, S. intercalatum, S. japonicum, S. mekongi*	Dermatitis ob prodiranju ličink, urtikarija (invazivna faza), pozna kožna shistosomoza, perinealni tumor (kronična faza)
Metiaji	*Fasciola hepatica, Fasciola gigantica, Paragonimus* spp.	Urtikarija (invazivna faza)
Ehinokok	*Echinococcus granulosis*	Urtikarija, anafilaksija (sprostitev cist), nodul
Taenia	*Taenia solium*	Nodul
Druge trakulje	*Ulticeps* spp.	Nodul
	Spirometra spp.	Nodul

[a] poslabšanje kožne simptomatike po uvedbi zdravljenja

bolom, dehidracijo, omotico, bruhanjem in kolapsom *(15)*.

Ob sončni opeklini je treba čim prej vzeti aspirin, ki zavre tvorbo vnetnih posrednikov *(16)*. Sistemski kortikosteroidi pri sončni opeklini niso posebej učinkoviti in jih ne priporočamo. Lokalni ukrepi so enaki kot pri blažji termični opeklini. Prizadeto kožo je treba hladiti. Uporabljamo hladne obkladke, ki jih pripravimo tako, da tkanino popolnoma prepojimo s tekočino (pitno ali prekuhano in ohlajeno vodo), nato pa dobro ožamemo; z obkladka ne sme kapljati. Ledu nikoli ne dajemo neposredno na kožo, vedno naj bo vsaj v vrečki. Odsvetujemo uporabo jogurta, olja, limoninega soka in podobnih domačih zdravil. Kožo po uporabi obkladkov namažemo s katerim od namenskih losjonov iz lekarne ali z vlažilno kremo, lahko tudi z lokalnim kortikosteroidom v losjonu ali kremi. Olje ali mastna mazila za kožo po sončni opeklini niso primerni. Če so na opečeni koži mehurji, jih predremo. Erozije so zelo povrhnje in se zacelijo v nekaj dneh, do sekundarne bakterijske okužbe pride le redko. Sončni opeklini sledita luščenje in pigmentacija. V nasprot-

ju s splošnim prepričanjem, da je zagorelost dobra zaščita pred nadaljnjimi opeklinami, je ta zaščita majhna, podobna kot pri kremi z zaščitnim faktorjem 2–4 *(15)*.

Kronične okvare kože zaradi ultravijoličnega sevanja

Medicinsko najpomembnejši kronični okvari kože zaradi UV-sevanja sta nemelanomski kožni rak in melanom. Nemelanomski kožni rak (ploščatocelični in bazalnocelični karcinom) predstavlja 95 % vsega kožnega raka in je najpogostejši rak pri beli rasi. Zgodaj odkrit je zelo dobro ozdravljiv. Večino preostalih primerov raka kože predstavlja melanom, pri katerem je umrljivost zaradi kožnega raka največja. Pojavnost tako nemelanomskega kožnega raka kot melanoma po vsem svetu narašča *(17)*. Nemelanomski kožni rak, zlasti ploščatocelični karcinom, je bolj povezan s kronično izpostavljenostjo in kumulativno dozo UV-žarkov v kombinaciji s fototipom *(18)*. Povezava melanoma in sonca ni premočrtna in sonce tudi ni edini dejavnik, povezan z nastankom melanoma. Je pa melanom jasno povezan z občasnim intenzivnim izpostavljanjem soncu, zlasti s sončnimi opeklinami v otroštvu *(19)*. UVA-sevanje je najpomembnejši zunanji dejavnik staranja kože. Učinek fotostaranja jasno vidimo, če primerjamo kožo na obrazu s kožo pokritih delov telesa, npr. dojk ali zadnjice *(20)*. Zaščita pred soncem je tako največ, kar lahko popotniki sami naredijo za zaščito pred kožnim rakom. Hkrati je tudi eden najpomembnejši ukrepov za preprečevanje prezgodnjega staranja kože, ki je predvsem posledica UVA-sevanja.

Fotodermatoze

Med fotodermatoze uvrščamo tako bolezni kože neznanega vzroka, ki jih sproži svetloba, npr. polimorfna fotodermatoza, večinoma imenovana »alergija na sonce«, kot tiste z znanim sprožilcem, npr. fitofotodermatitis zaradi snovi v rastlinah. Najpogostejše fotodermatoze, ki lahko presenetijo popotnika, so reakcije zaradi zaužitih zdravil ali stika z rastlinami oz. na kožo nanešenih snovi.

Izpuščaj zaradi zdravil in sonca

Številna zdravila lahko povzročijo izpuščaj na soncu izpostavljeni koži. Večinoma gre za fototoksično reakcijo, redkeje za fotoalergijsko. Izpuščaj je značilno intenzivnejši na soncu najbolj izpostavljenih mestih, čeprav je na obrazu velikokrat blažji kot drugje po telesu. Prizadeta koža je pordela, infiltrirana, na koži so vidne makule in papule, lahko tudi vezikule in luščenje. Spremembe srbijo, včasih pečejo. Pri prepoznavanju izpuščaja zaradi sonca je ključen klinični pregled celotne kože, kot smo ga opisali, saj nam porazdelitev izpuščaja na izpostavljeni koži (ogled slečenega bolnika od daleč) da ključno informacijo. V tabeli 4 je seznam zdravil, ki jih pogosto jemljejo popotniki in najpogosteje povzročajo tovrstne reakcije. Popotnike je treba opozoriti na tveganje in jim svetovati uporabo zanesljive zaščite pred soncem ob jemanju zdravil. Ta naj vključuje uporabo zaščitne kreme (zaščita pred UVA in UVB, faktor vsaj 30).

Pri zdravljenju uporabljamo lokalne kortikosteroide dvakrat dnevno, ki naj jih bolnik po izboljšanju postopno opusti. Kožo naj

Tabela 4. *Zdravila, ki pogosto povzročajo fototoksične ali fotoalergijske reakcije.*

Analgetiki	diklofenak, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, piroksikam
Antibiotiki in antimikotiki	kinoloni, sulfonamidna zdravila, tetraciklini, trimetoprim, grizeofulvin, vorikonazol
Antimalariki	klorokin, kinin
Zdravila za zdravljenje srca in ožilja	zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze, verapamil, tiazidni diuretiki, amiodaron
Antikonvulzivna zdravila in antipsihotiki	karbamazepin, valproat, fenotiazini
Druga zdravila	fluorouracil, metotreksat, vemurafenib, metformin, sulfonilurea
Lokalna zdravila	psoraleni, retinoidi, pripravki katrana, lokalna protimikrobna zdravila

dodatno, po potrebi večkrat na dan, namaže z indiferentno (negovalno) kremo. Ob hujši prizadetosti naj bolnik prejme sistemski kortikosteroid, npr. metilprednizolon v odmerku 0,5–1 mg/kg, po potrebi nekaj dni zapored. Srbež lajšamo z antihistaminiki v tabletah ali injekcijah. Lokalni antihistaminik odsvetujemo, saj pogosto povzroči dodatno draženje in vnetje.

VNETJE KOŽE ZARADI RASTLIN ALI KOZMETIČNIH IN DRUGIH LOKALNIH PRIPRAVKOV

Vnetje kože zaradi lokalno nanešenih snovi (kontaktni dermatitis) je značilno omejeno na področje stika kože s snovjo. Spremembe lahko nastanejo zaradi neposrednega toksičnega učinka snovi na kožo ali pa zaradi alergije. Toksični kontaktni dermatitis se pojavi pri vsaki osebi, ki je v stiku z določeno snovjo (npr. kislino). Intenzivnost je odvisna od količine in koncentracije snovi, časa učinkovanja in občutljivosti kože, vendar lahko ta snov povzroči dermatitis pri vsakomur, ki je dovolj visoki koncentraciji izpostavljen dovolj dolgo. Alergijski kontaktni dermatitis pa nastane le pri določenih ljudeh, ki razvijejo preobčutljivost, medtem ko večini ljudi ta snov (npr. določena dišava) ne škoduje. Alergija se nikoli ne pojavi ob prvem stiku s snovjo, saj je najprej potrebna senzibilizacija, ki nikoli ne traja manj kot teden dni. Najpogostejša je kontaktna preobčutljivost po IV. tipu, ki se na koži kaže kot ekcem. Mnogo redkejša je kontaktna koprivnica, ki poteka po I. tipu preobčutljivosti. Fototoksični in fotoalergijski kontaktni dermatitis sta različici »navadnega« kontaktnega dermatitisa, pri katerih snov potrebuje UV-sevanje za svojo aktivacijo. Zato sprememb na nesončenih predelih ni, tudi če je bila koža tej snovi na teh mestih izpostavljena.

Pri fototoksičnem dermatitisu spremembe večinoma pečejo ali celo bolijo, pri fotoalergijskem pa srbijo. Pri fototoksičnem dermatitisu se lahko spremembe začnejo pojavljati šele dan ali dva po stiku z rastlino, stanje pa se postopno slabša še naslednjih nekaj dni, zato je bolnike včasih presenetljivo težko prepričati o vzroku njihovih težav. Fototoksičnemu dermatitisu praviloma sledi neprijetna dolgotrajna hiperpigmentacija, ki lahko traja več let ali je celo trajna.

Pri kontaktnem dermatitisu, ki ni posledica alergije, so spremembe pordele, pogosto so vidni mehurčki ali mehurji. Zlasti pri nenamerno nanešenih snoveh, npr. po stiku z rastlinami, so prizadeta področja nepravilno, neenakomerno razporejena, velikokrat vidimo črtaste (linearne) spremembe ali bizarne vzorce (fitofotodermatitis).

Številne rastline vsebujejo toksične in fototoksične snovi, najpogosteje furokumarine. Seznam rastlin, ki lahko povzročijo težave, je obsežen in specifičen za različna zemljepisna področja. Pri nas so najpogostejši povzročitelji fitofotodermatitisa figovec, orjaški dežen in vrtne rastline, kot sta zelena in zel paradižnika. O rastlinah, ki lahko škodujejo koži, se je na potovanju pametno pozanimati pri domačinih. Ti večinoma poznajo pogostejše rastline s fototoksičnim učinkom v svoji okolici.

Fototoksično učinkuje tudi olje bergamotke, ki diši po limoni in je bilo včasih pogosta sestavina parfumov, toaletnih vodic in izdelkov po britju. Zaradi težav s fototoksičnostjo se v kozmetični industriji ne uporablja več, se pa še uporablja v aromatičnih oljih za odišavljanje prostorov (»čajne lučke«) in se lahko najde v lokalnih domačih dišavah in podobnih izdelkih na potovanju.

Dišave in sestavine kozmetičnih izdelkov so na splošno eden najpogostejših povzročiteljev kontaktnega alergijskega dermatitisa (kontaktnega ekcema) tako doma kot na potovanju. Za pojav alergijskega dermatitisa je potrebna senzibilizacija, ki večinoma traja vsaj 10–14 dni, za fotoalergijski dermatitis tudi svetloba. Ta odloženi pojav simptomov in znakov večinoma zavede bolnike, ki menijo, da pripravek uporabljajo že dolgo in zato ne more biti vir težav.

Spremembe pri fototoksičnem dermatitisu, ki je akutno, hudo vnetje, zdravimo s kortikosteroidno kremo, če so na koži erozije z znaki sekundarne bakterijske okužbe, v kombinaciji z lokalnim antibiotikom. Svetujemo močan lokalni kortikosteroid dvakrat dnevno, po izboljšanju naj ga bolnik postopoma opusti. Peroralni antihistaminik lahko pomaga lajšati srbež.

Fotoalergijski dermatitis je lahko različne intenzitete, akuten ali kroničen. Temu prilagodimo zdravljenje: pri hujših spremembah predpišemo močan lokalni kortikosteroid dvakrat dnevno, pri blažjih pa srednje močan (na obrazu ali vekah šibek) lokalni kortikosteroid. Pri akutnih spremembah praviloma uporabimo kremo, pri kroničnih mazilo. Bolnike ob uporabi kreme prizadeta koža, zlasti v področju erozij, včasih peče. Takrat uporabimo mazilo, tudi če so spremembe akutne.

NASVETI ZA NEGO IN ZAŠČITO KOŽE NA POTOVANJU

Zaščita pred soncem je na potovanju izjemnega pomena. Zlasti moramo misliti nanjo pri potovanju v sončne kraje in v okolju, kjer je obsevanost z UV-žarki večja zaradi odboja od vode ali snega. Ob nižjih zunanjih temperaturah na snegu ali ob vetru imamo lahko lažen občutek, da sonca ni veliko. Prav tako oblačna koprena prepušča kar 50–80 % UV-sevanja.

Tri osnovna pravila za zaščito pred soncem so:

- V urah okrog zenita – pri nas je to poleti med 11. in 16. uro – se pred soncem umaknemo v notranje prostore ali poiščimo senco. Pomagamo si lahko tudi s preprostim pravilom: kadar je senca telesa krajša od telesa, se je treba umakniti s sonca.
- Kožo zaščitimo z oblačili, ki naj bodo dovolj gosto tkana, po možnosti z dolgimi rokavi in hlačnicami, a vendar lahka in zračna. Glavo pokrijemo s širokokrajnim klobukom ali legionarsko čepico, oči zaščitimo s sončnimi očali z UV-filtrom. Ob veliki izpostavljenosti UV-žarkom, npr. pri vodnih športih, svetujemo posebna namenska oblačila za zaščito pred soncem z deklariranim zaščitnim faktorjem. Pred soncem odlično ščitijo tudi neoprenska oblačila.
- Kožo, ki je ne moremo zaščititi drugače, namažemo s kremo, ki vsebuje zaščitni faktor. Uporabljamo kremo s faktorjem vsaj 30 (optimalno 50+), vsebuje naj zaščito pred UVB- in UVA-žarki. En nanos kreme ne zadošča za ves dan, pač pa se je treba čez dan namazati večkrat, po navodilu proizvajalca, praviloma vsaki dve uri. Prav tako se je treba ponovno namazati po vsakem kopanju, močnem znojenju ali brisanju. Na tržišču so številni zaščitni pripravki v različnih podlagah, zato izberimo pripravek, ki se nam zdi prijeten in ga bomo z veseljem uporabljali. Z zaščitnim faktorjem je treba zaščititi tudi ustnice.

Vsakršno namerno sončenje z namenom pridobivanja porjavelosti dermatologi odsvetujemo. Na zaščito pred soncem naj bodo posebej pozorni popotniki, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo fotomedikamentozno reakcijo. Nega in zaščita kože na potovanju je lahko pri popotnikih s kronično boleznijo kože zelo velik izziv. Pred potovanjem naj se posvetujejo s svojim dermatologom. Za zaščito pred zunanjimi zajedalci in piki poskrbimo z repelentom, kožo po možnosti vsak večer preglejmo.

Ob večjih toplotnih obremenitvah in potenju je treba dobro skrbeti za higieno telesnih delov, kjer se zadržuje vlaga, zlasti kožnih gub in stopal. Zlasti pri debelih ljudeh in bolnikih s sladkorno boleznijo se pogosto pojavi vnetje v kožnih gubah z maceracijo, ki se lahko zaplete s sekundarno kvasnično okužbo. Potenje stopal v nezračni obutvi prav tako olajšuje razvoj glivnih okužb. Svetujemo redno umivanje stopal in kožnih gub z vodo in milom vsaj enkrat dnevno, po umivanju je treba kožo dobro osušiti. Kožne gube zaščitimo z negovalno kremo. Priporočamo zračno obutev in oblačila iz naravnih materialov.

LITERATURA

1. Saletinger R. Kožne spremembe pri popotnikih. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 95–103.
2. Caumes E. Approach to Returning Travelers with Skin Lesion. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 379–87.
3. Wolff HH. Introduction to the Skin and Dermatology. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, eds. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer; 2009. p. 3–16.

4. Hochedez P, Caumes E. Common skin infections in travelers. J Travel Med. 2008; 15: 223–33.
5. Dolenc-Voljč M. Glivične kožne bolezni. In: Kansky A, Miljković J, eds. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 73–90.
6. Hay RJ, Ashbee HR. Mycology. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al., eds. Rook's Textbook of Dermatology. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 1–93.
7. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, et al. Dermatologic conditions of the ill returned treveler: an analysis from the GeoSentinel surveillance network. Int J Infect Dis. 2008; 12: 542–602.
8. IVZ: Navodila za ravnanje ob pojavu garij [internet]. Ljubljana: IVZ; c2010 [citirano 2013 Aug 18]. Dosegljivo na: http://img-stari.ivz.si/1369-2584.pdf
9. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, et al. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. J Clin Virol. 2012; 55: 191–203.
10. Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996–2008. Emerg Infect Dis. 2009; 15: 1791–8.
11. Blaton LS. Rickettsial infections in the tropics and in the traveler. Curr Opin Infect Dis. 2009; 26: 1–6.
12. Caumes E. Helminthic skin diseases in travelers. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 341–51.
13. United to Combat NTDs: London Declaration on Neglected Tropical Diseases [internet]. Washington D.C.: United to Combat NTDs; 2013 [citirano 2013 Aug 18]. Dosegljivo na: http://www.unitingtocombatntds.org/downloads/press/london_declaration_on_ntds.pdf
14. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988; 124: 869–71.
15. Lehmann P. Photodermatoses. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, eds. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer; 2009. p. 573–97.
16. Mammone T, Gan D, Goyarts E, et al. Salicylic acid protects the skin from UV damage. J Cosmet Sci. 2006; 57: 203–4.
17. SZO: Skin Cancers [internet]. Ženeva: Svetovna zdravstvena organizacija; 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index.html
18. Fears TR, Scotto J. Estimating increases in skin cancer morbidity due to increases in ultraviolet radiation exposure. Cancer Invest. 1983; 1: 119–26.
19. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005; 41: 45–60.
20. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. Br J Dermatol. 2007; 157: 874–87.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 111–21

Breda Podjaveršek[1], Tadeja Kotar[2]

Popotnik iz tropov z motnjo zavesti

A Traveller from the Tropics with Impaired Consciousness

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovanje v trope, motnja zavesti, virusni encefalitis, bakterijski meningitis, cerebralna malarija, tripanosomoza

Pri obravnavi bolnika, ki po vrnitvi iz tropov zboli z motnjo zavesti, moramo poleg običajnih vzrokov v diferencialno diagnozo vključiti tudi tropske bolezni. Prispevek poudarja posebnosti jemanja anamneze in kliničnega pregleda, na katere je treba biti pozoren. Podrobneje so opisane pogostejše bolezni, ki lahko povzročijo motnjo zavesti pri popotnikih: japonski encefalitis, encefalitis zahodnega Nila, meningokokni meningitis, cerebralna malarija, nevrocisticerkoza in afriška tripanosomoza.

ABSTRACT

KEY WORDS: travelling in the tropics, impairment of consciousness, viral encephalitis, bacterial meningitis, cerebral malaria, trypanosomiasis

Tropical diseases should be considered in the differential diagnosis among other more comon diseases, when dealing with a patient with impairment of consciousness, who has returned from the tropics. This article emphasizes some of the more important clues in taking medical history and making examination. Common tropical diseases that can present with clouding of consciousness are described in more detail: Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, meningococcal meningitis, cerebral malaria, trypanosomiasis, and neurocysticercosis.

[1] Breda Podjaveršek, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; bredapo@gmail.com

[2] Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med., DTM&H, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Bolnik, ki ima motnjo zavesti in je v zadnjih nekaj tednih ali mesecih (redkeje letih) potoval v tropih, ima lahko poleg številnih nevroloških bolezni, ki so pogoste pri nas, tudi tropske bolezni. Misliti moramo predvsem na infektivne vzroke meningoencefalitisov – virusi, bakterije, glive, paraziti. Nekateri povzročitelji imajo značilno geografsko porazdelitev ali pa se pojavljajo v endemičnih izbruhih, kar moramo upoštevati pri kliničnem delu.

Večina meningoencefalitisov se kaže z akutno klinično sliko (glavobol, povišana telesna temperatura, slabost in bruhanje) in se lahko hitro končajo s smrtjo, če niso zdravljeni. Običajno so bolniki, ki imajo bakterijsko okužbo osrednjega živčevja (OŽ), bolj prizadeti in njihovo stanje se hitreje slabša, kot pri tistih, ki imajo virusni encefalitis. Redko se okužba OŽ kaže z dolgotrajno klinično sliko, ki traja mesece ali leta in postopno okvaro možganov (npr. nevrocisticerkoza).

Splošni znaki encefalitisa, kot so epileptični napadi, delirij, stupor in koma, so povezani z difuzno okvaro možganov (edemom) ali večžariščno prizadetostjo možganov (nekrozo). Ko so zraven prisotni še meningealni znaki, so poleg možganskega parenhima prizadete še možganske ovojnice, zato govorimo o meningoencefalitisu. V primeru žariščnega nevrološkega znaka (npr. hemipareze) gre za sočasno draženje možganskega tkiva zaradi omejene lezije (npr. ciste, abscesa itd.).

ANAMNEZA

Anamneza in heteroanamneza sta pri obravnavi popotnika z motnjo zavesti ključnega pomena. Glavobol je pogost simptom ob motnji zavesti in lahko pomeni, da ima oseba povišan znotrajlobanjski pritisk ali da so možganske ovojnice, ki vsebujejo nociceptivne receptorje, dražene. Prav tako so podatki o povišani telesni temperaturi, slabosti, bruhanju, fotofobiji in fonofobiji značilni za infekcijske meningoencefalitise.

Pomembno je izvedeti, kje je oseba potovala. V tabeli 1 so predstavljene pogoste tropske bolezni, ki povzročajo motnjo zavesti, glede na geografsko porazdelitev. Malarija je endemična v podsaharski Afriki, jugovzhodni Aziji in določenih predelih Južne Amerike. V jugovzhodni Aziji, Oceaniji in severnem delu Avstralije je pogost japonski encefalitis. Afriška tripanosomoza ali »spalna bolezen«, ki jo prenašajo muhe cece, je endemična v podsaharski Afriki, hujša oblika na vzhodu in blaga na zahodu. Meningokokni meningitis ima svoj značilen epidemičen pas čez podsaharsko Afriko, posamezne epidemije pa se pojavljajo tudi drugod. Endemično je prisoten praktično povsod po svetu – odvisno od serotipa bakterije.

Tabela 2 prikazuje načine okužbe in dejavnike tveganja za pogoste tropske bolezni, ki se lahko kažejo z motnjo zavesti, kar moramo upoštevati pri jemanju usmerjene anamneze. Namen potovanja in aktivnosti v tujih državah nam nudijo koristne informacije. Meningokokni meningitis se ponavadi razširi na dogodkih, kjer je prisotno veliko število ljudi, npr. na muslimanskem romanju Hajj v Savdski Arabiji in v begunskih taboriščih. Muha cece, ki je okužena z afriško tripanosomo in prenaša spalno bolezen, je pogosta na vzhodu in zahodu podsaharske Afrike (odvisno od podtipa parazita) predvsem na safarijih oz. v narodnih parkih, ki jih obiščejo popotniki *(1)*. Pik muhe cece je zelo boleč, zato se ga popotniki običajno spomnijo. Koža na mestu pika je lahko še dlje časa rdeča, neredko nastane razjeda.

Treba se je tudi pozanimati o prehranjevalnih navadah, zlasti ali je popotnik užival termično slabo obdelano svinjsko meso, zaradi morebitne teniaze in posledične možnosti nevrocisticerkoze.

Treba je pridobiti podatke o tem, ali je popotnik potoval v krajih, kjer je bilo veliko komarjev (ruralna, vlažna področja) in ali je uporabljal zaščito proti komarjem (mreže proti komarjem in pršilo oz. kremo proti komarjem). Zvečer v mraku, ko je komarjev, ki prenašajo japonski encefalitis, encefalitis zahodnega Nila in malarijo, največ, je zaščita še najbolj potrebna. Predvsem so ogroženi tisti popotniki, ki so v endemičnih področjih veliko zadrževali na prostem (ribarjenje, pohodništvo, kampiranje).

Pri obravnavi popotnika iz tropov je pomembno vprašati o doslednem jemanju antimalarične zaščite, dosedanjih preventivnih cepljenjih in, če je le mogoče, pridobiti tudi njegovo cepilno rumeno knjižico.

Tabela 1. *Geografska razporeditev pogostih tropskih bolezni, ki lahko povzročajo motnjo zavesti, in njihove klinične značilnosti.*

Bolezen	Klinična slika	Geografsko območje
japonski encefalitis	povišana telesna temperatura, glavobol, bruhanje, motnja zavesti	jugovzhod Azije, Oceanija, sever Avstralije
encefalitis zahodnega Nila	povišana telesna temperatura, glavobol, bruhanje, motnja zavesti, lahko tudi akutna flakcidna tetrapareza	na vseh štirih celinah
meningokokni meningitis	povišana telesna temperatura, glavobol, bruhanje, meningealni znaki, petehialni kožni izpuščaj, motnja zavesti	meningitični pas, Savdska Arabija, Severna Amerika, Evropa
cerebralna malarija	povišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, epilepsija, žariščni nevrološki izpadi, somnolenca in agitacija, koma, sistemski zapleti (hemolitična anemija, pljučni edem, akutna ledvična odpoved, diseminirana intravaskularna koagulacija, hipoglikemija, motnja acidobaznega ravnovesja)	podsaharska Afrika, jugovzhod Azije, Južna Amerika
afriška tripanosomoza	v prvi fazi: povišana telesna temperatura, cervikalna limfadenopatija in splenomegalija; sledi latentna faza (traja mesece ali leta) v drugi fazi: moten cikel spanja in budnosti, apatija, ekstrapiramidni znaki v tretji fazi: demenca, stupor, koma, smrt	*T. brucei rhodesiense* vzhod Afrike, *T. brucei gambiense* zahod Afrike
nevrocisticerkoza	glavobol, epilepsija, obstrukcijski hidrocefalus, žariščni nevrološki izpad, akutni cisticerkozni encefalitis	na vseh štirih celinah

Tabela 2. *Način prenosa in dejavniki tveganja za okužbo. HIV – človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus).*

Bolezen	Način prenosa	Dejavniki tveganja za okužbo
japonski encefalitis	pik okužene samice komarja *Culex* spp.	ruralna in poljedelska endemična področja (riževa polja), aktivnosti na prostem (ribarjenje, pohodi, kampiranje)
encefalitis zahodnega Nila	pik okužene samice komarja *Culex* spp.	ruralna in poljedelska endemična področja, aktivnosti na prostem (ribarjenje, pohodi, kampiranje)
meningokokni meningitis	prenos s človeka na človeka: kapljični, z aerosolom, slino	veliko število ljudi na majhnem področju (begunska taborišča, romarska mesta), okužba zgornjih dihalnih poti, sušno obdobje, aktivno in pasivno kajenje, imunska kompromitiranost (okužba s HIV, asplenija)
cerebralna malarija	pik okužene samice komarja *Anopheles* spp.	imunsko kompromitirani (okuženi s HIV, imunosupresivno zdravljenje), otroci, nosečnice
afriška tripanosomoza	pik okužene muhe cece	potovanje v narodnih parkih na vzhodu in zahodu podsaharske Afrike
nevrocisticerkoza	prenos s človeka na človeka ali avtoinfekcija, vselej na orofekalen način	slaba osebna in sanitetna higiena, uživanje premalo termično obdelanega svinjskega mesa, slab nadzor svinjskega mesa, svinjereja na odprtem prostoru

KLINIČNI PREGLED

Poleg motnje zavesti lahko pri bolniku opazimo še marsikaj, kar nas lahko usmeri v pravilno diagnozo. Povišana telesna temperatura je sistemski znak vnetja in je pogosta pri virusnih ali bakterijskih meningoencefalitisih. Pozorni smo tudi na otrdel tilnik in ostale meningealne znake (znaki Brudzinskega in Kernigov znak), ki kažejo na draženje mož-

ganskih ovojnic med vnetjem. Občutljivost na pritisk na izstopišča vej trovejnega živca prav tako kaže na draženje možganskih ovojnic. Pri otrocih, mlajših od dveh let, pregledamo napetost mečave, ki je pri meningoencefalitisu lahko izbočena, razen v primeru hude dehidracije. Petehialen ali purpurozen izpuščaj predvsem po ekstenzornih straneh okončin in trupu je značilen za meningokokcemijo, ki ima ponavadi fulminanten potek in slabo prognozo. Motnja zavesti je znak napredovalega meningoencefalitisa in kaže na prizadetost ali obeh hemisfer in/ali možganskega debla.

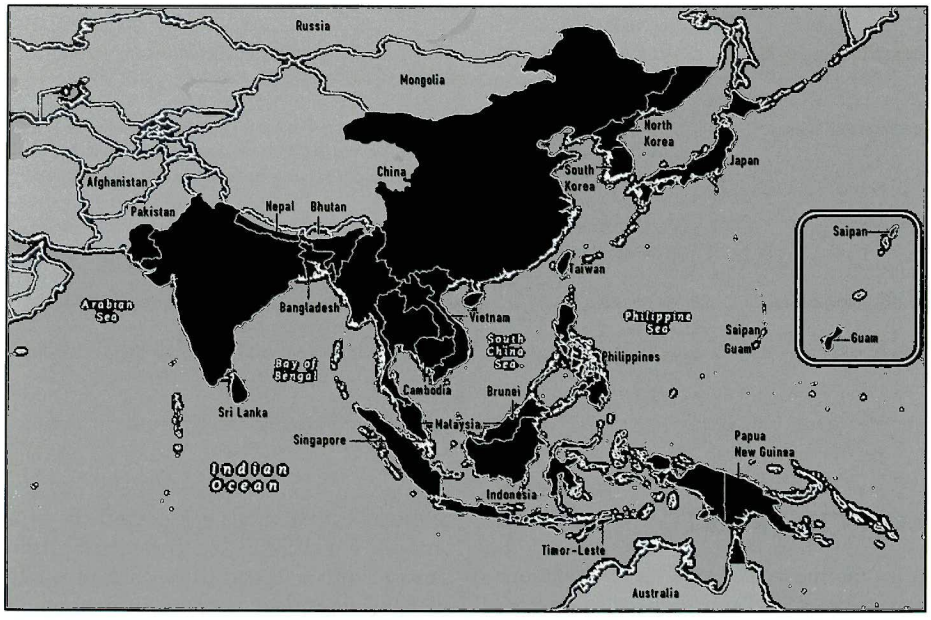
VIRUSNA ENCEFALITISA

Japonski encefalitis

Virus japonskega encefalitisa (VJE), ki povzroča japonski encefalitis (JE), je iz družine flavivirusov in je endemičen v jugovzhodni Aziji, Oceaniji in na severu Avstralije (slika 1) *(2)*. Pojavnost JE je sezonska in je različna v vsaki deželi glede na klimatske spremembe. Na Kitajskem, kjer na leto zabeležijo največje število primerov JE, je največ okužb od junija do septembra *(3)*. Za okužbo so bolj dovzetni otroci, starejši ljudje in imunokompromitirani bolniki (okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV), zdravljenje s kortikosteroidi, ledvične bolezni, sladkorna bolezen).

Največje tveganje za okužbo je na ruralnih območjih, predvsem v okolici riževih polj, ki jih stalno namakajo. Samice komarja so najbolj aktivne zvečer v mraku, zato svetujemo izogibanje aktivnostim na prostem v tem času in primerno zaščito proti komarjem (dolge rokave in hlače, pršilo oziroma kremo proti komarjem). Predvsem smo pozorni na tiste popotnike, ki so v endemičnih področjih potovali kot »backpackerji«, spali v šotoru, kolesarili, ribarili ali hodili v hribe.

Patogeneza pri okužbi z VJE še ni povsem pojasnjena. Po piku z VJE okužene samice komarja *Culex* spp. pride do primarne viremije in nastanitve virusov v limfatičnem tkivu in kostnem mozgu. Za tem se virus ponovno pojavi v krvnem obtoku (sekundarna viremija) in potuje do različnih organov, med drugim tudi v OŽ. Dejansko VJE redko vstopi v OŽ zaradi krvno-možganske pregrade, zato je asimptomatska okužba z VJE pogostejša od



Slika 1. *Geografska razporeditev japonskega encefalitisa (4). S temno barvo so označena območja, kjer je japonski encefalitis endemičen.*

encefalitisa (pozitivni titri protiteles v serumu, ne pa v likvorju) *(5)*.

Popotnik z JE zboli z značilnimi znaki meningitisa, nato pa se pojavijo še znaki encefalitisa. Sočasno ima lahko gastroenteritis. Analiza likvorja ponavadi pokaže mononuklearno pleocitozo. Za potrditev diagnoze je na voljo test specifičnih protiteles razreda IgM proti VJE v serumu ali likvorju *(5)*. Možna je navzkrižna reakcija protiteles z drugimi flavivirusi (klopni meningoencefalitis, virus zahodnega Nila, virus denge, virus rumene mrzlice) kakor tudi zaradi cepiva proti klopnemu meningoencefalitisu, VJE in rumeni mrzlici, kar lahko privede do lažno pozitivnega rezultata. Če je bil popotnik cepljen proti kateremu od naštetih flavivirusov, za diagnostiko uporabimo metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR).

Specifičnega zdravljenja za JE še ne poznamo. Simptomatsko zdravimo zaplete (antipiretiki, analgetiki, osmotski diuretiki, protiepileptična zdravila itd.). Prognoza je ponavadi slaba. Le ena tretjina bolnikov popolnoma ozdravi brez trajnih posledic. Smrtnost je 15–40 % *(5, 6)*.

Za preprečevanje okužbe svetujemo repelente proti komarjem in izogibanje endemičnih področij predvsem v sezoni višje obolevnosti. V tujini obstaja cepivo proti VJE, vendar v Sloveniji še ni na voljo *(6, 7)*. Priporočljivo je za popotnike, ki nameravajo ostati več kot en mesec v endemičnem področju v deževni dobi *(5)*.

Encefalitis zahodnega Nila

Virus zahodnega Nila, podobno kot VJE, sodi v družino flavivirusov in ga na človeka prenašajo samice komarja iz rodu *Culex* spp. Tako so dejavniki tveganja za okužbo enaki kot pri JE, razlika pa je v geografski porazdelitvi. Encefalitis zahodnega Nila sodi med t. i. porajajoče se nalezljive bolezni, saj se je iz prvotnega geografskega področja ob Nilu v Ugandi razširil praktično po celem svetu. Pred letom 1999, ko je bil prvič dokazan v Ameriki, je v Afriki in Evropi povzročal blago, običajno samoomejujočo bolezen z redko klinično sliko encefalitisa. Od tistega leta dalje so iz ZDA poročali o več 10.000 primerih nevroinvazivne okužbe z virusom zahodnega Nila v obliki posameznih epidemij in dokazali genetsko spremembo virusa, ki omogoča večjo invazivnost v OŽ *(8)*.

Okužba z virusom zahodnega Nila je običajno asimptomatska. Vsak peti okuženi bo razvil nespecifične znake s povišano telesno temperaturo, glavobolom, bolečinami v mišicah in sklepih, bruhanjem in drisko, kar imenujemo vročica zahodnega Nila *(9)*. Manj kot 1 % okuženih razvije klinično sliko virusnega meningoencefalitisa, ki se prav tako kaže s povišano telesno temperaturo in glavobolom, poleg tega se zraven pojavijo še otrdel tilnik, motnja zavesti in/ali žariščni nevrološki izpadi (pogosto okvara obraznega živca po perifernem tipu). Lahko pride tudi do prizadetosti hrbtenjače oz. klinične slike podobne poliomielitisu. V nasprotju z drugimi encefalitisi je tukaj pogosta izrazita mišična oslabljenost z zmanjšanim tonusom (tip okvare spodnjega motoričnega nevrona).

Analiza likvorja lahko pokaže limfocitno pleocitozo, povišano koncentracijo beljakovin in normalno koncentracijo glukoze. Reaktivni limfociti so lahko nenavadne oblike, pojavijo se lahko Mollaretovim celicam (značilne za benigni rekurentni limfocitni meningitis) podobni limfociti. Na voljo so serološki testi, ki ugotavljajo prisotnost specifičnih protiteles razreda IgM proti virusu zahodnega Nila v serumu in likvorju, vendar so možni lažno pozitivni rezultati zaradi navzkrižne reakcije z drugimi flavivirusi in po cepljenju proti klopnemu meningoencefalitisu, VJE ali rumeni mrzlici, podobno kot pri serologiji VJE *(10)*. V tem primeru uporabimo PCR.

Zdravljenje je nespecifično in simptomatsko. Opisana so izboljšanja po zdravljenju z imunoglobulini, z za virus zahodnega Nila specifičnimi nevtralizirajočimi monoklonskimi protitelesi, kortikosteroidi, ribavirinom in interferonom alfa 2b, vendar nič od tega ni preverjeno v randomiziranih študijah *(9, 10)*. Smrtnost nevroinvazivne okužbe je 10–30 %. Posledice so običajno najhujše po prizadetosti hrbtenjače.

Cepivo proti virusu zahodnega Nila še ni na voljo. Popotniku svetujemo preventivne ukrepe proti pikom komarjev (nošenje dolgih hlač in rokavov, predvsem zvečer, uporaba repelentov in mrež proti komarjem).

BAKTERIJSKI MENINGITIS

Meningokokni meningoencefalitis

Gramnegativni diplokok *Neisseria meningitidis*, ki povzroča meningokokni meningitis, je prisoten tudi pri nas, vendar je obolevnost 1.000-krat višja v času epidemij v podsaharski Afriki v t. i. meningitičnem pasu med sušnim obdobjem (od decembra do marca). V epidemičnem obdobju leta 2010 je Svetovna zdravstvena organizacija beležila več kot 22.000 primerov bolezni iz 14 držav iz meningitičnega pasu, od tega jih je bilo več kot 10 % smrtnih *(11)*.

Na osnovi polisaharidnih antigenov na kapsuli poznamo vsaj 13 različnih meningokoknih serotipov. Skoraj vse invazivne okužbe povzroča pet serotipov: A, B, C, Y in W-135. Različni serotipi povzročajo bolezen v različnih geografskih področjih. V Evropi in na ameriški celini je endemičen serotip B, pogosta sta tudi C in Y. Serotip B najpogosteje prizadane dojenčke. V meningitičnem pasu v podsaharski Afriki in v Aziji je povzročitelj epidemij serotip A. Serotip W-135 povzroča epidemije v Savdski Arabiji v času romanja Hajj. Serotip X je redek in občasno povzroči epidemije v Afriki.

Naravni rezervoar je človek klicenosec, ki ima kolonizacijo nosnožrelne sluznice, in/ali bolnik. Prenos s človeka na človeka je kapljičen z aerosolom, zato nastajajo izbruhi (epidemije) predvsem v primeru prenaseljenosti ljudi na enem mestu (npr. begunska taborišča, romanja), sušnega obdobja (od decembra do junija) in slabega družbenoekonomskega statusa. Dejavnika tveganja za okužbo sta tudi okužba zgornjih dihal in kajenje.

Diplokoki iz nosnožrelne sluznice prodrejo v kri in se naselijo v možganske ovojnice, kjer povzročijo gnojno vnetje. Bolezenski znaki okužbe z *N. meningitidis* se pokažejo največ 14 dni po stiku in v več kot 50 % dajo klinično sliko gnojnega meningitisa (nenadna povišana telesna temperatura, glavobol, bruhanje, otrdelost tilnika, fotofobija, motnja zavesti). V 20 % primerov pride do fulminantno potekajoče meningokokne sepse oziroma meningokokcemije, za katero je značilen pojav petehialnega ali purpuroznega izpuščaja. Ob tem se lahko pojavijo še hipotenzija, krvavitev v nadledvične žleze in večorganska odpoved.

Epidemiološki podatki nam bodo v veliko pomoč pri postavitvi diagnoze. Osnovna analiza likvorja bo pokazala nevtrofilno pleocitozo, povečano koncentracijo proteinov in nizko koncentracijo glukoze. Za potrditev diagnoze moramo iz seruma in/ali likvorja izolirati povzročitelja. Za hitrejši rezultat lahko uporabimo metodo PCR.

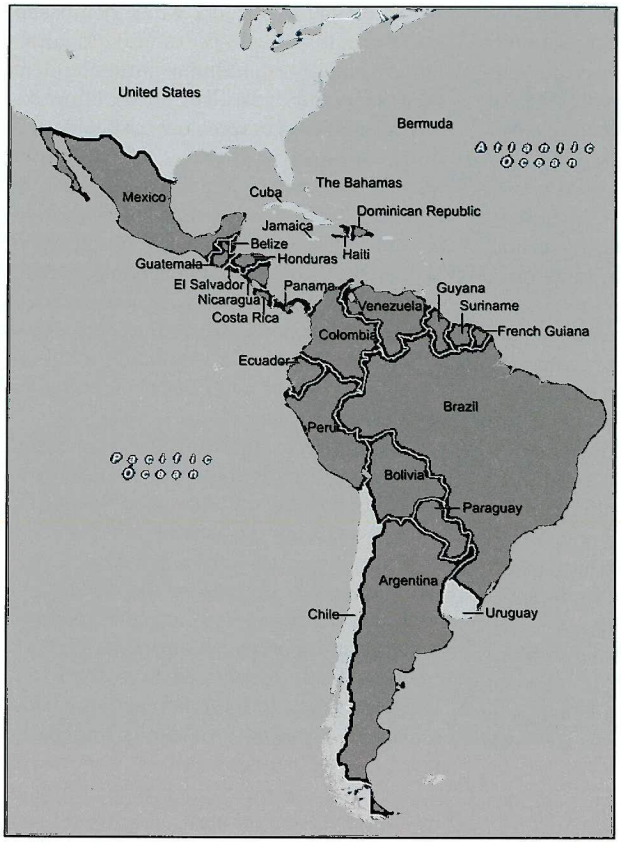
Meningokokni meningitis pričnemo čimprej zdraviti s ceftriaksonom ali cefotaksimom, nato po prejemu antibiograma in glede na minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) penicilina preidemo na zdravljenje s penicilinom parenteralno, v visokih odmerkih *(2)*. Vedno več poročajo o sevih, ki so odporni na penicilin (nekateri izdelujejo betalaktamazo, drugi imajo mutiran receptor za penicilin). O pogostejši pojavnosti odpornosti poročajo predvsem iz Španije, Francije, Švedske, Južne Afrike in Kanade. Zdravila drugega izbora so cefotaksim, ceftriakson in kloramfenikol *(12)*. Zelo redki so primeri odpornosti na rifampicin in ciprofloksacin, ki se ju uporablja tudi kot kemoprofilakso za tiste osebe, ki so bile v stiku z bolnikom.

V Sloveniji je na voljo polivalentno cepivo proti serotipom A, C, Y in W-135 in monovalentno proti serotipu C. Januarja 2013 so v Evropi odobrili uporabo monovalentnega cepiva proti serotipu B, ki pa ga v Sloveniji še nimamo. Razvoj tega cepiva je bil zapleten zaradi molekularne podobnosti antigena serotipa B z antigeni v OŽ. Preventivno cepljenje s polivalentnim cepivom svetujemo popotnikom, ki nameravajo potovati v države na območju meningitičnega pasu, Azijo in romarjem v Savdsko Arabijo (obvezno v času velikih romanj). Priporočljivo je tudi cepljenje vojaškega osebja, imunokompromitiranih oseb in prebivalcev v endemičnih področjih. Prav tako je treba uvesti profilakso tistim, ki so bili v stiku z bolnikom, pri katerem smo dokazali menigokokni meningitis.

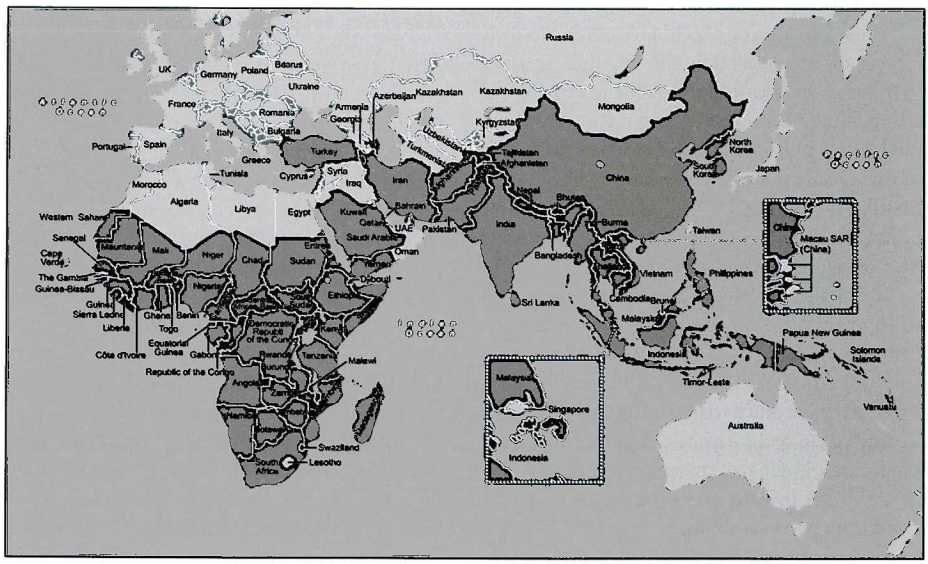
PARAZITI V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Cerebralna malarija

Malarija je najpomembnejša parazitska bolezen, saj na leto povzroči več kot milijon smrti.



Slika 2. *Geografska razporeditev malarije na zahodni polobli (13). S temno barvo so označena območja, kjer je malarija endemična.*



Slika 3. *Geografska razporeditev malarije na vzhodni polobli (13). S temno barvo so označena območja, kjer je malarija endemična.*

Od tega jih polovica umre zaradi cerebralne oblike malarije, ki jo od štirih vrst plazmodijev, ki povzročajo bolezen pri človeku, omogoča le *Plasmodium falciparum*. Cerebralna malarija je ena od oblik težke malarije. Najpogosteje za cerebralno malarijo zbolijo otroci v podsaharski Afriki (več kot 90 % vseh bolnikov s cerebralno malarijo). Malarija je endemična v podsaharski Afriki, jugovzhodni Aziji in v predelih Južne in Srednje Amerike (slika 2, slika 3).

Patofiziologija nastanka cerebralne malarije ni povsem pojasnjena, pri tem naj bi sodelovalo več mehanizmov: sekvestracija okuženih eritrocitov v možganskih kapilarah, vnetna reakcija v možganskem tkivu in okvara krvno-možganske pregrade *(14)*. Klinična slika sestoji iz glavobola, epileptičnih napadov, žariščnih nevroloških izpadov (zaradi ishemične možganske kapi ob trombozirani arteriji v akutni fazi bolezni) in somnolence ali agitacije, ki hitro napreduje do kome. Pljučni edem, hipoglikemija, motnje acidobaznega ravnovesja, akutna ledvična odpoved, diseminirana intravaskularna koagulacija in hemolitična anemija so pogosti sistemski znaki težke malarije.

Diagnozo postavimo na osnovi prikaza parazitov iz direktnega krvnega razmaza, barvanega po Giemsi. Ker je parazitemija ciklična, je najbolje vzeti kri v fazi visoke telesne temperature, večkratni vzorci pa povečajo možnost pozitivnega izvida. Analiza likvorja je sicer obvezna za izključitev drugih možnih vzrokov encefalopatije, vendar je v primeru cerebralne malarije običajno normalna (lahko je blago povišana koncentracija beljakovin in nižja koncentracija glukoze). Slikovna diagnostika možganov (CT ali MRI glave) lahko pokaže edem možganov, ishemična in/ali hemoragična področja *(15)*.

Zdravljenje obsega simptomatsko podporo in antimalarično terapijo. Kinin v parenteralni obliki je zdravilo prvega izbora proti cerebralni malariji (začetni odmerek 20 mg/kg i. v. v štirih urah, nato vzdrževalni odmerek 10 mg/kg na 8–12 ur i. v.). Artemeter je vsaj enako učinkovit pri zmanjšanju parazitemije kot kinin in ima manj toksičnih učinkov, vendar ga ne uporabljamo kot zdravilo prvega izbora, da upočasnimo nastanek odpornosti *(15)*. Parenteralno zdravimo, dokler ni parazitemija manjša od 1 % in je bolnik sposoben jemati zdravilo *per os (16)*. Za zdravljenje zapletov uporabimo antiepileptična zdravila, pomirjevala ali osmotske diuretike. Kortikosteroidi so za komatoznega bolnika škodljivi, zato se jih izogibamo *(2, 15, 17)*. Kljub zdravljenju umre 20 % bolnikov s cerebralno malarijo. Preživeli lahko imajo nevropsihološke posledice (epilepsija, kognitivni upad, vedenjske motnje, žariščni nevrološki izpadi). Preživetje je v razvitem svetu ob ustreznem usmerjenem in podpornem zdravljenju visoko. V Sloveniji smo imeli v zadnjih desetih letih tri bolnike s cerebralno malarijo. Izid je bil ugoden in brez posledic.

Za preprečevanje okužbe so pomembni primarni preventivni ukrepi: uporaba mrež proti komarjem, sredstvo proti komarjem z visoko koncentracijo aktivne snovi (vsaj 33 % N,N-dietil-meta-toluamida (DEET) in izogibanje endemičnih področij v deževni dobi. Vsak popotnik, ki potuje v endemična področja malarije, mora prejemati antimalarično profilakso v skladu s priporočili Svetovne zdravstvene organizacije (klorokin, meflokin, doksiciklin ali atovakvon/proguanil). Tudi redno jemanje antimalarične profilakse ni 100 % zaščita pred okužbo, zato moramo cerebralno malarijo v vsakem primeru vključiti v diferencialno diagnozo pri popotniku z motnjo zavesti *(16)*.

Afriška tripanosomoza

Afriška tripanosomoza ali »spalna bolezen« je geografsko omejena na podsaharsko Afriko. Povzročata jo dve podvrsti parazita *T. brucei*: *T. brucei gambiense* na zahodu Afrike, za katero je značilen bolj počasen kliničen potek bolezni, in *T. brucei rhodesiense* na vzhodu Afrike, ki povzroča bolj akutno klinično sliko. Letna zbolevnost za *T. brucei gambiense* je 7.–10.000, medtem ko je letna incidenca okužbe s *T. brucei rhodesiense* nekaj 100. V obeh primerih je vektor muha cece (*Glossina* spp.), ki se nahaja v ruralnih področjih, največkrat v savanah v narodnih parkih.

Muha cece s pikom zanese povzročitelja v človeški krvni obtok. Paraziti nato potujejo do OŽ, kjer lahko ostanejo živi več mesecev ali celo let. Okvara možganov naj bi bila imunsko povzročena in največja v področju hipotalamusa. Bolniki imajo zato moteno izločanje

hipotalamičnih hormonov in značilno moten ritem budnosti in spanja, kar se kaže z izrazito zaspanostjo čez dan (zato ime »spalna bolezen«).

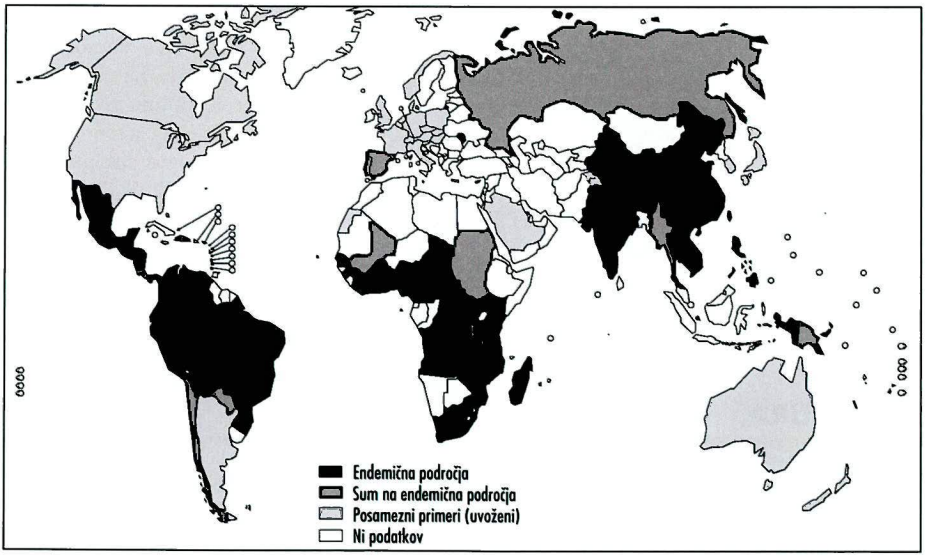
Pik muhe cece je boleč in navadno povzroči rdečo oteklino z razjedo na koži. Klinična slika se v prvi fazi kaže s povišano telesno temperaturo, glavobolom, bolečinami v sklepih, srbečico in hepatosplenomegalijo. Naselitev parazitov v limfatičnem tkivu povzroči oteklino bezgavk, ki se lahko zelo povečajo, ponavadi zadaj na vratu. Povišana telesna temperatura je prehodna, traja nekaj dni, nato pa sledi nekaj dnevno ali tedensko prosto obdobje. Sledi latentna faza, ki lahko traja od več tednov do več let. V drugi fazi paraziti prodrejo skozi krvno-možgansko pregrado in bolnik postane zaspan, apatičen ali agitiran, pojavijo se nehoteni gibi in cerebelarna ataksija. Nezdravljena bolezen napreduje do tretje faze, ko bolnik postane dementen, komatozen in umre. V primeru okužbe s *T. brucei rhodesiense* nastopi smrt v roku nekaj tednov ali mesecev, medtem ko lahko okužba s *T. brucei gambiense* traja več let.

Bolezen diagnosticiramo s prikazom parazitov ali s PCR v likvorju, serumu ali bezgavkah. V prvi fazi bolezni zdravimo s suraminom ali pentamidinom. Ko se pojavijo nevrološki znaki, zdravimo z eflornitinom *(2)*.

Nevrocisticerkoza

Taenia solium ali svinjska trakulja je najpogostejša helmintska okužba OŽ in predstavlja najpogostejši vzrok pridobljene epilepsije v deželah v razvoju (slika 4) *(18)*. Okužba pri človeku se lahko kaže na dva različna načina: tenioza je prisotnost odraslega parazita v črevesju, medtem ko nevrocisticerkoza pomeni prisotnost cisticerkov v OŽ. Življenjski cikel se začne, ko prašič zaužije hrano, okuženo z jajčeci. V prebavni cevi se iz jajčec razvijejo onkosfere, ki prodrejo skozi črevesno steno in po krvnem obtoku potujejo do številnih organov, kjer se oblikujejo v cisticerke. Človek se okuži, ko zaužije slabo termično obdelano svinjsko meso s cisticerki. V človeškem črevesju se le-ti razvijejo v odrasle parazite s skoleksom in številnimi proglotidami, ki vsakodnevno sproščajo na tisoče jajčec pomešanih z blatom (tenioza). Življenjski krog parazita se nadaljuje, če jajčece ponovno pride v črevo prašiča. V primeru, da jajčece po orofekalni poti zaide v človeški organizem (slepa pot parazita), se po krvnem obtoku razširi v organske sisteme, lahko tudi v OŽ, čemur rečemo nevrocisticerkoza.

Cisticerki lahko v možganskem tkivu dlje časa živijo (tudi več let) in izločajo protivnetne mediatorje, ki zavirajo imunski sistem



Slika 4. *Geografska razporeditev cisticerkoze (19). S temno barvo so označena območja, kjer je cisticerkoza endemična.*

gostitelja. Ko umrejo, se iz njih sproščajo antigeni, proti katerim nastane burna vnetna reakcija in posledično okolni možganski edem *(1)*. V tem trenutku se lahko bolnikovo stanje akutno poslabša, nastane t. i. cisticerkotični encefalitis, ki se kaže z akutno nastalim glavobolom, bruhanjem, motnjo vida (papiloedem), epileptičnim napadom in motnjo zavesti. Po razpadu cisticerk ostanejo kalcificirane lezije, ki ponavadi ne povzročajo simptomatike.

Klinična slika je odvisna od lokacije in števila cisticerk ter od okolne vnetne reakcije. Lahko gre za asimptomatsko okužbo. Žariščni epileptični napadi so najpogostejši znak okužbe (v 70–90 %). V tretjini primerov nastopijo nespecifični simptomi z glavobolom in bruhanjem. Predvsem otroci in ženske so nagnjeni k že prej opisanem cisticerkoznem encefalitisu, ki se kaže s hitro napredujočo motnjo zavesti *(18)*.

V veliko pomoč pri diagnostiki so nam slikovne preiskave CT glave in/ali MRI glave, kjer so vidne okrogle lezije, ki se po dodatku kontrastnega sredstva obrobno obarvajo, z ali brez okolnega edema in skoleksom v notranjosti. Lahko se pokažejo znaki obstruktivnega hidrocefalusa. Analiza likvorja (lumbalno punkcijo opravimo po pregledu radioloških slik) običajno pokaže mononuklearno pleocitozo, povečano koncentracijo beljakovin in normalno koncentracijo glukoze. V serumu lahko dokažemo protitelesa proti cisticerkom ali antigene cisticerkov za potrditev diagnoze *(2)*. V primeru podkožnih vozličev ali na RTG slikah vidnih kalcifikacij v mišici je smiselno narediti biopsijo.

Poenotenih smernic za zdravljenje nevrocisticerkoze ni *(18)*. Protiparazitsko zdravljenje je kontraindicirano v akutni fazi encefalitisa, v primeru številnih cisticerk v možganovini in pri intraokularni okužbi. Odsvetovano je tudi, če nimamo na voljo slikovne diagnostike, saj bi lahko s povečanjem edema v kritičnem področju možganov poslabšali stanje. Albendazol (15 mg/kg/dan, največ 800 mg/dan *per os*, osem dni) in prazikvantel (50 mg/kg/dan *per os*, 15 dni) sta enako učinkovita, vendar je albendazol manj toksičen, lažje prodira v subarahnoidni prostor in je nenazadnje cenejši *(18)*. Za zmanjšanje vnetne reakcije ob razpadu cisticerkov pred protiparazitskem zdravljenju vedno uvedemo kortikosteroid (prednizolon *per os* ali deksametazon i. v.). Protiparazitsko zdravljenje v primeru kalcificiranih cisticerkov nima terapevtskega učinka.

Epilepsijo zdravimo s protiepileptičnimi zdravili. Čas zdravljenja ni natančno določen. Ukinemo ga lahko po eno- do dveletnem obdobju brez napadov *(18)*. Nevrokirurška odstranitev cisticerkov je indicirana v primeru, ko je protiparazitsko zdravljenje kontraindicirano in je bolnik v nevarnosti (npr. cisticerki v področju akvedukta). Preventiva proti nevrocisticerkozi obsega predvsem izobraževanje ljudi o higienskih in sanitetnih navadah, prepoved svinjereje v odprtih prostorih, strog nadzor nad trgom svinjskega mesa in uživanje ustrezno termično obdelanega svinjskega mesa.

ZAKLJUČEK

V današnjem času se bomo v luči naraščanja števila popotnikov v tropska območja vse pogosteje srečevali z dilemo, katere tropske bolezni lahko povzročajo motnjo zavesti. Diferencialna diagnoza je obsežna, v tem prispevku smo se omejili na najpogostejše povzročitelje. Tako kot vedno sta tudi tukaj ključnega pomena natančna, usmerjena anamneza in klinični pregled.

LITERATURA

1. Schwartz E. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009.
2. Brutto OH, Carod Artal FJ, Roman GC, et al. Encephalitis in the tropics. Continuum Tropical Neurol. 2002; 8 (1): 91–114.
3. Zheng Y, Li M, Wang H, et al. Japanese encephalitis and Japanese encephalitis virus in mainland China. Rev Med Vir. 2012; 22 (5): 301–22.
4. CDC: Japanese Encephalitis [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [citirano 2013 Aug 25]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/maps/index.html

5. Oya A, Kurane I. Japanese encephalitis for a reference to international travelers. J Travel Med. 2007; 14 (4): 259–68.
6. Ramesh V. Japanese encephalitis vaccine: Need of the hour in endemic states of India. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 491–3.
7. ZZV Kranj: Japonski encefalitis [internet]. Kranj: Zavod za zdravstveno varstvo Kranj; 2013 [citirano 2013 Aug 25]. Dosegljivo na: http://www.zzv-kr.si/ambulanta/japonski-encefalitis
8. Lejko Zupanc T. Porajajoče se nalezljive bolezni. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 123–31.
9. Debiasi RL. West Nile virus neuroinvasive disease. Curr Infect Dis Rep. 2011; 13 (4): 350–9.
10. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. JAMA. 2013; 310 (3): 308–15.
11. WHO: Meningococcal meningitis [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Aug 25]. Dosegljivo na: http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/miningitis/en/
12. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2nd ed. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje; 2013.
13. Arguin PM, Tan KR. Malaria. In: Brunette GW, Kozarsky PE, Cohen NJ, et al., eds. Yellow book [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 25]. Dosegljivo na: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria
14. Postels DG, Birbeck GL. Cerebral malaria. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, eds. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 91–112.
15. Brutto OH, Carod Artal FJ, Roman GC, et al. Stroke in the tropics. Continuum Tropical Neurol. 2002; 8 (1): 11–35.
16. Dai K, Špička N. Obravnava bolnika z motnjo zavesti po vrnitvi iz tropov. Med Razgl. 1999; 38 Suppl 8: 173–86.
17. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. 2008 Mar 18 [citirano 2013 Aug 25]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd; c1999–2013. 192K. Dosegljivo na: http://www.thecochranelibrary.com/userfiles/ccoch/file/CD000972.pdf. Številka vpisa: CD000972.
18. Singhi P. Neurocysticercosis. Ther Adv Neur Disord. 2011; 4 (2): 67–81.
19. WHO: Countries and areas at risk of cysticercosis [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2010 [citirano 2013 Aug 25]. Dosegljivo na: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_cysticercosis_2009.png

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 123–8

Miha Skvarč[1]

Serološke preiskave pri popotnikih s sumom na parazitsko obolenje

Serology Testing for Parasites in Travellers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: serološko testiranje, paraziti, popotniki, problemi testiranja

Diagnostika s pomočjo seroloških metod v laboratoriju za parazitologijo se pogosto uporablja, če ne vemo, kaj povzroča obolenje, ali ko ne moremo dokazati parazita z direktnimi metodami (s prostim očesom ali pod mikroskopom). Serološke metode so tudi uporabne, če je prisotna eozinofilija, ki ji ne znamo pojasniti vzroka. Izmed seroloških metod najpogosteje uporabljamo naslednje tehnike dokazovanja protiteles: encimski imunski test, test inhibicije hemaglutinacije in hibridizacijsko metodo *western blot*. Encimski imunski test in test inhibicije hemaglutinacije se uporabljata kot presejalno testiranje zaradi svoje visoke občutljivosti. Težave nastanejo zaradi navzkrižno reaktivnih reakcij z ostalimi helminti in s tem povezane nizke specifičnosti ter tudi zaradi nizke občutljivosti v primeru uporabe imunosupresivnih zdravil. Zato uporabljamo tudi potrditveno testiranje, in sicer hibridizacijsko metodo *western blot*. Pri razlagi izvida je treba poznati bolnikovo anamnezo, upoštevati potovanja in izpostavljenost, primerjati klinične simptome in znake z izvidom laboratorija ter presoditi, ali bo zdravljenje kljub nejasni diagnozi bolniku pomagalo.

ABSTRACT

KEY WORDS: serology testing, parasites, travellers, obstacles

Serological tests are most appropriate when the parasite cannot be documented by direct examination (by eye or under the microscope) and if we do not know which parasite could be the cause of the disease. Serologies for parasites are also useful when an unexplained eosinophilia is present. The most used selogical tests to diagnose parasitic diseases are based on the enzyme-linked immunosorbent assay, the inhibition of hemagglutination assay and the western blot methods. The enzyme-linked immunosorbent assay and the inhibition of hemagglutination assay tests are widely used as screening assays since they harbor a high sensitivity. The main pitfall of serologies is the frequency of cross-reactions, especially among different helminths. This is why positive results should be confirmed by a second test method with a higher specificity, usually western blot. Results also need to be put in the perspective of the patient history, clinical signs and laboratory findings.

[1] Asist. Miha Skvarč, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; miha.skvarc@mf.uni-lj.si

UVOD

Zgodovina slovenske parazitologije je tesno povezana z raziskovanjem parazita *Toxoplasme gondii*. Že v petdesetih letih prejšnjega stoletja so v Laboratoriju za parazitologijo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (naprej Laboratorij za parazitologijo) razvili številne serološke diagnostične metode za določevanje povzročiteljice toksoplazmoze, ki lahko hudo okvari človeški plod in škodljivo vpliva na razvoj otroka. V začetku osemdesetih let je bil vpeljan t. i. Sabin-Feldman *dye test*, ki ga ponekod uporabljajo še danes in je zlati standard v primeru suma na okužbo s *T. gondii*, čeprav je zelo zahteven za izvedbo in ne razreši vseh vprašanj. V začetku osemdesetih let je bil vpeljan indirektni imunoflurescenčni test (IFT). Za antigen so uporabljali dele toksoplazem, ki so jih razmnoževali v potrebušnični votlini laboratorijskih miši. Leta 1995 je postala presejalna preiskava na protitelesa proti parazitu *T. gondii* z zakonom obvezna za vse nosečnice v Sloveniji. Spomladi leta 2004 je bila uvedena metoda encimski imunski test (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), ki jo danes uporabljajo vsi laboratoriji, ki se ukvarjajo s toksoplazmozo v Sloveniji. Konec osemdesetih let so v Laboratoriju za parazitologijo pričeli z gojenjem larv helminta *Toxocare canis* in izdelali test IFT. Kasneje so vpeljali še druge serološke teste za določanje protiteles imunoglobulinov G (IgG) za parazite, kot so *Echinococcus* spp., *Taenia* spp. itd. *(1)*.

Serološko testiranje je relativno mlada veja parazitologije. Vedno se je bolj zanašalo na direktne metode, to so metode, kjer s pomočjo mikroskopa skušamo poiskati parazita v krvnem razmazu, blatu, urinu ali iz biopsije kože, vranice ali kostnega mozga. Razmah so serološke metode dobile šele konec osemdesetih let, ko so na tržišče prišli prvi komercialni serološki testi. Do takrat se je serološko testiranje izvajalo le v visoko specializiranih ustanovah, ki so imele možnost raziskovalna odkritja prenesti v laboratorij, vsi ostali pa so se bolj zanašali na direktne mikroskopske metode, ki so še danes zlati standard tako v razvitem svetu kot v deželah tretjega sveta. V zahodnem razvitem svetu se je znanje, kako priti do primernega vzorca in kako dokazati povzročitelja obolenja s pomočjo mikroskopiranja, porazgubilo in serološke metode so zaradi enostavne in objektivne diagnostike zamenjale direktne metode.

Vendar je še vedno pomembno vedenje, kaj zmore serologija in kako interpretirati izvid, ki ga lečeči zdravnik prejme v svoje roke. Dolžnost lečečega zdravnika je, da na napotnico napiše pomembne podatke, ki lahko vplivajo na odločitev laboratorija, za katero preiskavo in metodo se bo odločil. Dobri vhodni podatki, kot so potovanje, trajanje bolezni, simptomi in znaki bolezni, pridružene bolezni, nosečnost, uporaba imunosupresivnih zdravil itd., vplivajo na hitrost in natančnost laboratorijskih preiskav. Če imamo dobre vhodne podatke, imamo dobro in cenejšo diagnostiko, kar pripelje do dobre in cenejše obravnave pri lečečem zdravniku in bolnik zadovoljen zapusti ambulanto ali bolnišnico *(1)*.

Kje je mesto seroloških preiskav v primeru obravnave popotnika? Popotniku prijazna obravnava se začne že pred popotovanjem. Popotnika je treba opozoriti, kaj vse ga lahko čaka na potovanju. Idilične plaže ob tropskih morjih ali državah, kjer higienski standardi niso podobni razvitim državam, so pogosto kontaminirane z iztrebki psov in mačk. V pesku ali zemlji se lahko skrivajo larve *T. canis* ali *T. cati*. Larve lahko predrejo človeško kožo in povzročijo toksokarozo. Kopanje v jezerih, rekah ali ribnikih v Afriki lahko pripelje do okužbe s *Schistosomo mansoni* ali *S. haematobium*. Podobno se lahko zgodi v Južni Ameriki ali jugovzhodni Aziji, čeprav z veliko manjšo verjetnostjo. Voda in neprimerno obdelana hrana sta lahko vir parazitskega obolenja, ki lahko povzroča težave še več let potem, ko se popotnik vrne s potovanja. Avanturistične počitnice so lahko razlog, da pride do obolenja, saj predstavljajo večje tveganje, da pridemo v stik s paraziti *(1, 2)*.

OKUŽBE, ZA KATERE JE NA VOLJO SEROLOŠKO TESTIRANJE V SLOVENIJI

Shistosomoza

V primeru okužbe s *Schistosoma* spp. se jajčeca v urinu ali blatu pojavijo nekaj tednov po okužbi, tako da je preiskava urina ali blata

glavna metoda diagnostike in se uporablja v endemičnih območjih, kot tudi v ostalih državah. Uporabni so tudi serološki testi, ki pa jih v večji meri koristijo le v neendemičnih državah, ki imajo redke okužbe s krvnimi metljaji. Razlog za to je v tem, da se na endemičnih območjih ne more ločiti prebolele od trenutne okužbe, saj ima večina prebivalcev protitelesa proti parazitu. Ker pa v državah izven endemičnih območjih najdemo protitelesa le pri akutno obolelih ljudeh, so tam serološke tehnike smiselne. Uporabljajo se IFT, ELISA, test inhibicije hemaglutinacije (angl. *inhibition of hemagglutination assay*, IHA), in hibridizacija *western blot* (WB). Testa ELISA ali IHA se uporabljata kot presejalna metoda, a se v primeru pozitivnih rezultatov naredi še potrditveni test WB. Ta je mnogo bolj specifičen in tudi bolj občutljiv, kar pomeni, da pri testu WB dobimo najmanj lažno pozitivnih ali lažno negativnih rezultatov *(3)*.

Ameboza

Pri amebozi, katere povzročitelj je *Entamoeba histolytica*, se pojavljajo vročina, bolečine v trebuhu, krvava driska, lahko bolečine v prsnem košu in kašelj. V blatu ali biopsiji abscesa lahko najdemo značilne trofozoite ali ciste ameb. Diagnoza temelji na mikroskopskem pregledu blata, vendar to ni dovolj, saj je vrsta morfološko enaka drugim nepatogenim vrstam *Entamoeba* spp. Za diagnostiko uporabljajo še serološke teste (ELISA, WB). Test WB ima odlično občutljivost in specifičnost *(4, 5)*.

Fascioloza

Fasciolozo spoznamo po značilnih jajčecih v iztrebkih ali duodenalnem soku. Uporabljamo nativne preparate. S pomočjo testa WB, ki je zelo občutljiv in specifičen, lahko sum na okužbo s *Fasciolo hepatico* potrdimo v serumu *(6)*.

Toksokaroza

Diagnostični testi za ugotavljanje toksokaroze so serološki. Uporabljata se testa ELISA in WB, ki zaznavata ekskretorno sekretorne antigene, ki jih proizvedejo ličinke toksokare. S tema testoma so ugotovili, da so dobljene koncentracije protiteles pri očesni toksokarozi nekoliko manjše kakor pri visceralni toksokarozi. Testi WB se uporabljajo za potrditev nejasnih vrednosti drugih seroloških testov (npr. testa ELISA) ali potrditev pozitivnih rezultatov testa ELISA, saj lahko v primeru okužbe s *Toxocaro* spp. vedno pride do navzkrižne reaktivnosti z ostalimi paraziti. Titri oz. pozitivne vrednosti protiteles so lahko pozitivni več let *(7)*.

Trihineloza

Diagnoza trihineloze je težavna, zato jo pogosto zamenjamo z različnimi boleznimi (gripa, meningitis, revmatična vročica idr.). Najbolj značilni znaki trihineloze so vročina, oteklina vek in bolečine v mišicah. Če na podlagi klinične slike in laboratorijskih izvidov (eozinofilije) postavimo sum na trihinelozo, jo potrdimo s serološkimi testi, z mišično biopsijo in mikroskopiranjem. Okužbo s *Trichinello spiralis* najpogosteje dokazujemo s serološkimi testi, ki postanejo pozitivni približno tri tedne po okužbi (protitelesa namreč zaznamo od tri do pet tednov po okužbi). Najbolje je uporabiti test ELISA in nato test WB kot potrditveno metodo. Mejni in pozitivni serumi pri testu ELISA so zaradi možnih lažnih ali navzkrižnih reakcij z nekaterimi drugimi tkivnimi paraziti ponovno pregledani s testom WB. Najbolj zanesljiva diagnoza trihineloze je dokaz ličink v vzorcu mišice. Za ta postopek se odločamo redko, običajno ob nejasnih izvidih seroloških preiskav. Biopsija se največkrat opravi na dvoglavi mečni ali deltoidni mišici. Negativen izvid biopsije pa ne izključuje okužbe s trihinelo zaradi možne napake pri vzorčenju *(8)*.

Strongiloidoza

Strongiloidozo spoznamo po odraslih glisticah, ličinkah (rabdiformnih in včasih tudi filariformnih ličinkah) v blatu, duodenalnem soku ali sputumu. Najpogosteje uporabljena metoda je iskanje *Strongyloides stercoralis* v blatu, vendar je to velikokrat zelo težko, saj je v dveh tretjinah primerov v gramu blata manj kot 25 larv. Zato je ta metoda v 70 % primerov neučinkovita. Ličinke najdemo tudi v sputumu, bronhoalveolni tekočini in v biopsiji pljuč. Je pa identifikacija lažja v primeru hiperinfekcije. Razvili so številne metode za iskanje larv *S. stercoralis* v blatu, in sicer kon-

centriranje blata s formil-etilnim acetatom, Baermannovo metodo, metodo Harada-Mori *filter paperstrip* kulturo in kultivacijo s hranilnim agarjem. Slednje metode imajo dobro občutljivost, vendar so dolgotrajne, neprijetne in potrebujejo izkušenega laboratorijskega delavca ter se le redko uporabljajo. Za diagnostiko se uporabljajo tudi serološke metode, kot je ELISA. Za test ELISA je značilna dobra občutljivost in specifičnost, vendar so lahko najdena protitelesa v serumu bolnika odraz okužbe z drugim helmintom. Helminti, ki imajo navzkrižno reaktivne antigene (antigeni podobni med sabo, ki sprožijo tvorbo protiteles, ki reagirajo na več antigenov več helmintov), lahko v gostitelju parazitirajo dalj časa in so sposobni sprožiti tvorbo protiteles, ki jih lahko zaznamo tudi nekaj let po preboleli okužbi. Potrditveni test WB v primeru *S. stercoralis* ne obstaja *(9, 10)*.

Ehinokokoza

Zdravnik lahko posumi na ehinokokozo glede na ustrezne klinične znake, ki so prisotni pri bolniku. To lahko potrdi z različnimi tehnikami: UZ, CT in MRI. Tako lahko identificiramo značilne spremembe v jetrih, ki nastanejo pri bolnikih s cistično ehinokokozo, ki jo povzroča *Echinococcus granulosus* in ciste v jetrih in pljučih, ki so značilne za alveolarno ehinokokozo, ki jo povzroča *Echinococcus multilocularis*. Ehinokokozo lahko potrjujemo tudi s serološkimi testi. Pri cistični, ki je mnogo bolj pogosta, in alveolarni ehinokokozi je problem pojava lažno negativnih rezultatov, saj stare kalcinirane ciste lahko sprožijo slab imunski odgovor ali pa ga sploh ne. Pri bolnikih, ki so okuženi z drugimi helminti, pa lahko pride do pojava lažno pozitivnih rezultatov. Najpogosteje se uporablja encimsko imunski test za detekcijo celokupnih IgG protiteles, in sicer metodo ELISA in IHA. Zaradi pojava navzkrižnih reakcij so v uporabi tudi sekundarni testi za izključevanje možnosti navzkrižne reaktivnosti pozitivnih serumov; v ta namen se uporablja test WB *(11)*.

Cisticerkoza

Ko človek kot končni gostitelj zaužije svinjsko meso, inficirano z ličinkami, se v tankem črevesu razvijejo ena, redkeje dve ali tri odrasle trakulje. Bolezen imenujemo tenioza. Odrasle trakulje ležejo jajčeca, ki jih človek izloča z blatom. Če jajčeca kontaminirajo vodo oz. hrano (sadje, zelenjava), se z njimi lahko okuži vmesni gostitelj. V črevesu vmesnega gostitelja se iz jajčec razvijejo ličinke oz. cisticerki, ki skozi črevesno steno preidejo v krvni obtok in od tu dosežejo različne organe. Pri prašiču jih največkrat najdemo v jeziku, vratnem mišičju, plečih ali medrebrnem mišičju, pri človeku pa se največkrat naselijo v možganih, očesu ali skeletnih mišicah. Bolezen imenujemo cisticerkoza.

Pri postavljanju diagnoze cisticerkoze se je vedno treba opreti na klinične in epidemiološke podatke oz. preiskave. Nesporen diagnostični kriterij za dokaz ličink v tkivih je kombinacija radioloških, histoloških in seroloških metod. Za določitev mesta ličink v možganih uporabljamo CT ali MRI. Cisticerkozo lahko spoznamo s histološko preiskavo tkiva, dobljenega po biopsiji ali po operaciji. Serološke preiskave se danes zaradi svoje enostavne izvedbe in cenovne ugodnosti pogosto uporabljajo kot dodatni kriterij v diagnostiki, vendar se morajo njihovi rezultati vedno pojasnjevati skupaj s klinično sliko in rezultati histoloških in radioloških preiskav. V uporabi sta ELISA in WB. Zlati standard med serološkimi testi predstavljajo potrditveni testi WB, ki temeljijo na ugotavljanju protiteles proti glikoproteinskim antigenom ličink *Taenia solium (12, 13)*.

Lišmanioza

V primeru postavitve suma na visceralno ali mukokutano lišmaniozo je treba sum potrditi s kombinacijo pregleda kostnega mozga in serološkimi metodami. Serološke metode temeljijo na presejalnem testiranju ELISA in potrditvenem testu WB. V primeru kožne lišmanioze je serološko testiranje neuporabno. Diagnoza temelji na pregledu biopsije kože barvane z barvilom Giemsa in iskanju parazita pod 1.000-kratno povečavo znotraj celic monocitne vrste *(14)*.

Chagasova bolezen

Trypanosoma cruzi predstavlja pomemben problem v primeru nosečnic, ki izvirajo iz Južne Amerike ali pa so dalj časa bivale tam, in

v primeru darovanja krvi ter organov iste skupine ljudi. V Španiji imajo priporočila, da se vse te nosečnice testira na *T. cruzi* s testom ELISA. Potrjevanje s testom WB ni možno, ker ne obstaja *(15)*. Zanašati se je treba na podatke o bolniku ali darovalcu. V Sloveniji imamo na voljo test ELISA. Občutljivost testa je dobra, vendar pa še vedno lahko pride do lažno pozitivnih ali negativnih rezultatov.

PROBLEMI SEROLOŠKEGA TESTIRANJA

Čeprav je serološko testiranje enostavno, relativno poceni in tudi bolniku načeloma prijazno, se moramo zavedati njegovih omejitev. Poleg zgoraj naštetih testov v laboratoriju za parazite izvajamo tudi serološko testiranje za *T. gondii*. To testiranje je komercialno privlačno, zato obstaja veliko proizvajalcev testov. Postopki proizvodnje so načeloma standardizirani in možna je avtomatizacija testa. To pomeni, da je testiranje za končnega uporabnika prijazno in cenejše kot ostali serološki testi na parazite. Ugotavljamo protitelesa razreda IgM, IgG in IgA. Možno je ugotoviti približno obdobje okužbe s pomočjo avidnosti na protitelesih IgG. Pri vseh ostalih parazitih ugotavljamo le protitelesa IgG, kar nam pove, da je bil bolnik okužen enkrat v preteklosti. Kdaj se je to zgodilo in ali klinična slika ustreza mikrobiološkem izvidu, mora presoditi lečeči zdravnik. Mikrobiološki izvid mu je lahko le v pomoč.

Pri tem se mora opreti na klinično sliko, podatke o potovanju, ne samo v daljne kraje, temveč tudi v bližnjo okolico, ali ima sorodnike v drugih državah in ali jih obiskuje in kako dolgo traja obisk. Preveriti je treba, če je pri bolniku prisotna imunska pomanjkljivost (diabetes, dializa, kortikosteroidi, presajeni organi), ali ima še pridružene bolezni (kronična obstruktivna pljučna bolezen, astma, avtoimunske bolezni) in kako dolgo že opaža spremembe pri sebi (parazitsko obolenje ne izzveni v nekaj dnevih, temveč simptomi trajajo vsaj od enega tedna do desetih dni).

Pri interpretaciji mikrobiološkega izvida se je treba zavedati, da je v primeru okužbe s paraziti možno, da je bolnik prišel v stik z več različnimi paraziti. Možnost navzkrižne reaktivnosti je zaradi velike podobnosti med helminti možna, še posebej v primeru suma na strongiloidozo, kjer nimamo potrditvenega testa. V primeru, ko je vrednost koncentracije IgG protiteles tik nad mejo pozitivnosti, je možnost okužbe s *S. stercoralis* majhna, in je treba iskati tudi druge vzroke bolezni (astma) ali okužbo z drugim parazitom. Če je v telesu prisotno zelo malo cist ehinokoka ali zelo malo cisticerkov, ki so po možnosti že kalcinirani, ni nujno, da bo serološki test pozitiven. Tudi odčitki slik radiologov so v našem okolju, ki ni endemsko za parazitska obolenja, lahko občasno zavajajoči. Eozinofilija ni vedno znak parazitskega obolenja. Lahko je posledica hematoonkološkega obolenja ali npr. astme. Visoke koncentracije celokupnih IgE so bolj znak alergije kot okužbe s paraziti. Pri določenih bolnikih lahko protitelesa proti parazitu vztrajajo še dolgo po ozdravitvi, saj se antigeni mrtvih parazitov iz zabrazgotinjenega tkiva lahko še dolgo sproščajo in zato nastajajo vedno nova in nova protitelesa *(1, 2)*.

ZAKLJUČEK

V primeru, da postavite sum, da je bolnik okužen s parazitom, je priporočljivo, da se posvetujete z nekom, ki ima več izkušenj s paraziti kot vi. V Laboratoriju za parazitologijo smo vam vedno na voljo za nasvet, kako vzeti vzorec, kaj iskati in kaj pomeni naš izvid. Odlično spletno stran ima tudi ameriški Center za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni (angl. *Centers for Disease Control and* Prevention, CDC), kjer dobite vse potrebne podatke o parazitih kot povzročiteljih okužb (*http://dpd.cdc.gov/dpdx/Default.htm*). Čeprav so obolenja, povzročena s paraziti, redka, pa zadovoljstvo, ko odkriješ, da nekomu povzroča težave prav parazit, odtehta vse napore, vložene v dobrobit bolnika.

LITERATURA

1. Logar J. Parazitologija človeka. 1st ed. Radovljica: Didakta; 2010.
2. Gubina M, Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002.
3. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, et al. Human schistosomiasis. Lancet. 2006; 368 (9541): 1106–18.
4. Stark D, Barratt JL, van Hal S, et al. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. Clin Microbiol Rev. 2009; 22 (4): 634–50.
5. Martínez-Girón R, Esteban JG, Ribas A, et al. Protozoa in respiratory pathology: a review. Eur Respir J. 2008; 32 (5): 1354–70.
6. Saba R, Korkmaz M, Inan D, et al. Human fascioliasis. Clin Microbiol Infect. 2004; 10 (5): 385–7.
7. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects. Clin Microbiol Rev. 2003; 16 (2): 265–72.
8. Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment and control of trichinellosis. Clin Microbiol Rev. 2009; 22 (1): 127–45.
9. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infect Dis. 2001; 33 (7): 1041–7.
10. Mahmoud AA. Strongyloidiasis. Clin Infect Dis. 1996; 23 (5): 949–53.
11. Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K. Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis? Int J Parasitol. 2000; 30 (12–13): 1283–94.
12. García HH, Gonzales AE, Evans CA, et al. Taenia solium cysticercosis. Lancet. 2003; 362 (9383): 547–56.
13. Šoba B, Logar J. Primeri nevrocisticerkoze v Sloveniji. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 5: 101–4.
14. Magill AJ. Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. Infect Dis Clin North Am. 2005; 19 (1): 241–66.
15. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, et al. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. PLoS Negl Trop Dis [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 8]; 7 (1): e1965. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547855/

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 129–33

Barbara Šoba[1]

Laboratorijska diagnostika parazitov v blatu

Laboratory Diagnosis of Fecal Parasites

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: paraziti, parazitske bolezni, blato, laboratorijska diagnostika

V prispevku so opisane metode za ugotavljanje parazitov v blatu bolnikov s sumom na parazitozo. Laboratorijska diagnostika parazitov v blatu temelji na mikroskopskem pregledu vzorca blata, na voljo pa so tudi novejše metode za dokazovanje antigenov in nukleinske kisline parazitov v blatu. Predpogoj za uspešno diagnostiko je ustrezen odvzem in transport vzorcev blata ter dobra komunikacija bolnikovega zdravnika s parazitološkim laboratorijem.

ABSTRACT

KEY WORDS: parasites, parasitic diseases, feces, laboratory diagnosis

In this article methods for detection of fecal parasites in patients suspected of having parasitic disease are described. Laboratory diagnosis of fecal parasites is based on microscopic examination of fecal specimens. However, new methods for parasite antigens and nucleic acid detection are available. An appropriate collection and transport of fecal samples and good communication between the patient's physician and the laboratory are of extreme importance for a successful diagnostics of fecal parasites.

[1] Asist. dr. Barbara Šoba, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; barbara.soba@mf.uni-lj.si

PARAZITI V BLATU

Patogeni paraziti, ki jih najdemo v blatu človeka, sodijo tako med praživali kot tudi med helminte (tabela 1). Od praživali so v slovenskem prostoru najpogostejši povzročitelji črevesnih parazitskih okužb *Blastocystis* spp., *Giardia intestinalis* in *Cryptosporidium* spp. *(1, 2)*. Okužbe z ostalimi patogenimi črevesnimi praživalmi so vezane skoraj izjemoma na potovanja na endemska področja ali na imunsko oslabelost. Od helmintov, ki jih najdemo v blatu človeka, v slovenskem prostoru najpogosteje povzročajo okužbe *Enterobius vermicularis*, občutno manj pa še *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Taenia* spp. in *Strongyloides stercoralis (1, 2)*. Ostali helminti, ki so našteti v tabeli 1, pri nas niso endemični, okužbe z njimi so vezane na potovanja v endemične države. Pri tem je treba opozoriti, da vsi helminti, našteti v tabeli 1, npr. metljaji *Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni, Paragonimus westermani, Fasciola hepatica, Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini,* niso črevesni paraziti. Ti parazitirajo v drugih organih človeškega telesa in se le širijo na način, da njihova jajčeca zapuščajo gostitelja z blatom *(3)*.

LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA PARAZITOV V BLATU

Odvzem in transport

Uspešna laboratorijska diagnostika parazitov v blatu se začne že z ustreznim odvzemom in transportom blata v mikrobiološki oz. parazitološki laboratorij. Diagnostični laboratoriji imajo napotke v zvezi z odvzemom in transportom kužnin za parazitološke preiskave običajno javno dostopne. Napotki Laboratorija za parazitologijo Inštituta za mikrobiologijo

Tabela 1. *Patogeni paraziti in njihove razvojne stopnje v blatu.*

Praživali	Razvojna stopnja v blatu	Helminti	Razvojna stopnja v blatu
Entamoeba histolytica	trofozoit, cista	*Ascaris lumbricoides*	jajčece, odrasla glista
Blastocystis spp.	cista	*Enterobius vermicularis*	jajčece, odrasla glista
Giardia intestinalis	cista, trofozoit	*Trichuris trichiura*	jajčece
Dientamoeba fragilis	trofozoit	*Strongyloides stercoralis*	jajčece, ličinka, odrasla glista
Balantidium coli	trofozoit, cista	*Capillaria philippinensis*	jajčece, ličinka, odrasla glista
Cryptosporidium spp.	oocista	*Ancylostoma duodenale*	jajčece, ličinka
Cyclospora cayetanensis	oocista	*Necator americanus*	jajčece, ličinka
(Cysto)isospora belli	oocista	*Trichostrongylus* spp.	jajčece, ličinka
mikrosporidiji	spora	*Taenia saginata*	jajčece, odrivek
		Taenia solium	jajčece, odrivek
		Hymenolepis nana	jajčece
		Hymenolepis diminuta	jajčece
		Diphyllobothrium latum	jajčece, odrivek
		Dipylidium caninum	jajčece, odrivek
		Fasciolopsis buski	jajčece
		Echinostoma ilocanum	jajčece
		Heterophyes heterophyes	jajčece
		Metagonimus yokogawai	jajčece
		Clonorchis sinensis	jajčece
		Opisthorchis viverrini	jajčece
		Fasciola hepatica	jajčece
		Paragonimus westermani	jajčece
		Schistosoma mansoni	jajčece
		Schistosoma japonicum	jajčece

in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (v nadaljevanju Laboratorij za parazitologijo) so objavljeni na spletnem naslovu *http://www.imi.si/diagnosticna-dejavnost/preiskave*. V primeru nejasnosti oz. posebnosti glede odvzema in transporta kužnine je najboljši osebni razgovor bolnikovega zdravnika z laboratorijem. To še posebej velja za tiste preiskave, za katere odvzem, transport in diagnostični postopki niso standardni in je zato nujno, da je laboratorij o odvzemu vzorca obveščen, prav tako pa je o pravilnem odvzemu in transportu poučen tudi odvzemnik kužnine.

Ob odvzemu blata za preiskavo na parazitsko okužbo skrbno izpolnimo spremni list, ki vsebuje podatke o bolniku (tudi o njegovem morebitnem potovanju), kužnini, skupaj z datumom in časom odvzema le-te, morebitnem antibiotičnem zdravljenju, vrsti zahtevane preiskave in domnevni diagnozi. Podatki na spremnem listu so izredno pomembni za usmeritev mikrobiološke obravnave kliničnega vzorca.

Za preiskavo na parazitsko okužbo se blato bolniku odvzame pred zdravljenjem v za to namenjene posodice z zamaški, ki dobro tesnijo. Le-ti preprečijo iztekanje in izsušitev odvzetega materiala. Za preiskavo so potrebni najmanj trije vzorci blata po dva do pet gramov, odvzeti v različnih dneh, najbolje vsak drugi dan. Ciste in jajčeca parazitov se v blatu namreč ne izločajo stalno, zato z večkratnim odvzemom blata v različnih dneh povečamo občutljivost preiskave. S pregledom enega samega vzorca blata dosežemo le 40–50 % občutljivost. V kolikor obstaja sum, da ima bolnik črevesno amebozo, se priporoča odvzem celo šestih vzorcev blata v šestih različnih dneh, s čimer preiskava blata na *Entamoebo histolytico* doseže občutljivost 90 %. Blato bolnika se pregleda tudi po zaključenem zdravljenju. Pri okužbi s praživalmi se trije vzorci blata pregledajo tri do štiri tedne po zdravljenju, pri okužbi s helminti pa pet do šest tednov po zaključku zdravljenja *(3)*.

Čvrste, formirane vzorce blata lahko do pregleda hranimo v hladilniku pri temperaturi 3–5 °C do 24 ur. Tekoče ali mehke vzorce blata je treba preiskati v 30 minutah po odvzemu, sploh če obstaja sum, da je bolnik okužen s praživalmi, ki se v blatu iztrebljajo (tudi) v obliki trofozoita. Odlašanje s preiskavo in shranjevanje tekočih vzorcev blata v hladilniku pri temperaturi 3–5 °C trofozoitov žal ne ohrani. Blata pred preiskavo nikoli ne zamrzujemo ali hranimo pri temperaturi 37 °C *(3)*.

Kadar transport vzorcev blata v parazitološki laboratorij v predvidenem času ni mogoč, odvzamemo blato v posodice, ki so polnjene s konzervansom. Konzervans konzervira parazite v blatu (omogoči ohranitev njihove morfologije, prepreči nadaljnji razvoj jajčec in ličink) in hkrati zaščiti mikrobiologa pred morebitno okužbo. Na voljo so različni konzervansi (5 % in 10 % formalin, mertiolat-jod-formalin (angl. *merthiolate-iodine-formalin*, MIF), polivinil alkohol (PVA), natrijev acetat-formalin (angl. *sodium-acetate-formalin*, SAF), Schaudinnova tekočina idr.), ki se med seboj razlikujejo v kakovosti konzervacije in po njihovi združljivosti z nadaljnjimi postopki obdelave vzorcev blata za mikrobiološko preiskavo, kot so koncentracija, trajno barvanje, antigenski testi in molekularno-biološke preiskave *(3, 4)*.

Naročnikom preiskave blata na parazite Laboratorija za parazitologijo je na voljo poseben komplet za odvzem in transport vzorcev blata. Sestoji iz treh posodic proizvajalca AlphaTec (Vancouver, ZDA). Prvi dve posodici sta polnjeni s konzervansom Proto-fix™ CLR, tretja posodica pa je prazna in je namenjena tudi gojenju parazitov iz blata in morebitnim molekularno-biološkim preiskavam. Bolnik oz. zdravstveni delavec po navodilih, ki so priložena kompletu, odvzame blato v posodice v treh dneh. Pomembno je, da se v posodice s konzervansom blato polni do oznake, ker le ustrezna polnitev zagotovi pravilno razmerje med vzorcem in konzervansom. Ob napolnitvi vseh treh posodic se ustrezno označen komplet pošlje na Laboratorij za parazitologijo skupaj z izpolnjenim spremnim listom.

Mikroskopiranje

Mikrobiološka diagnostika parazitov v blatu temelji na mikroskopskem pregledu vzorca blata. Pred pripravo preparata za mikroskopiranje vzorec blata pregledamo makroskopsko na morebitno prisotnost odraslih glist in odrivkov trakulj, preverimo pa tudi njegovo konsistenco, barvo, prisotnost krvi, sluzi. Za mikroskopski pregled lahko pripravimo nativ-

ni preparat, katerega prednost je, da lahko opazujemo gibanje v blatu prisotnih trofozoitov praživali. V tem primeru vzorcu blata seveda ne sme biti dodan konzervans, od njegovega odvzema pa ne sme miniti več kot 30 minut. V nativnem preparatu lahko opazujemo tudi jajčeca in ličinke helmintov. Kontrast lahko povečamo tako, da nativnemu preparatu dodamo Lugolovo raztopino joda. Na ta način lažje opazujemo morfologijo sicer precej prosojnih praživali. Trofozoiti praživali po dodatku joda niso več gibljivi, se pa ohrani njihova struktura *(3, 4)*.

Občutljivost preiskave blata na parazite povečamo s koncentracijo vzorcev blata. S koncentracijskimi postopki skoncentriramo parazite, ki so prisotni v blatu, prav tako pa z njimi iz blata odstranimo večino materiala, ki je moteč pri mikroskopskem pregledu preparatov. Koncentriramo lahko na dva načina, s sedimentacijo ali z naplavljanjem. Prednost naplavljanja je v tem, da je preparat, ki ga pripravimo iz naplava, veliko bolj čist, kot je preparat, ki ga pripravimo iz sedimenta po sedimentaciji. Žal naplavljanje ni primerno za vse parazite, npr. za jajčeca metljajev ali za neoplojena jajčeca *Ascaris lumbricoides (3)*.

Občutljivost preiskave blata na praživali povečamo tudi s trajnim barvanjem razmazov, pripravljenih iz vzorcev blata, še bolje iz materiala, ki ga dobimo po koncentraciji. V ta namen se lahko poslužujemo barvanj, s katerimi prikažemo različne praživali. To so barvanje s trikromom, železovim hematoksilinom in s klorazol črnim. Lahko se poslužujemo tudi barvanj, ki so namenjena posebej kokcidijem ali mikrosporidijem, kot so modificirano barvanje po Kinyounu, modificirano barvanje po Ziehl-Neelsenu, barvanje s safraninom, modificirano barvanje s trikromom ipd. *(3)*.

Dodatni postopki za pregled blata na parazite

Od dodatnih postopkov, ki jih uporabljamo v primeru suma na okužbo s paraziti, omenimo gojenje ličink glist *Strongyloides stercoralis, Ancylostoma duodenale, Necator americanus* in *Trichostrongylus* spp. iz blata. Na posebnih gojiščih lahko gojimo tudi črevesne praživali in s tem povečamo občutljivost preiskave. Predpogoj za vse postopke gojenja je sveže odvzet vzorec blata brez dodanega konzervansa *(3)*. Zaželeno je, da se bolnikov zdravnik v primeru suma na okužbo z zgoraj omenjenimi paraziti posvetuje s parazitološkim laboratorijem tudi glede količine blata, potrebne za preiskavo.

V primeru suma na okužbo z *E. vermicularis* je občutljivost preiskave mnogo večja, če namesto blata bolniku odvzamemo perianalni odtis. Jajčeca *E. vermicularis* namreč najdemo v blatu le pri petih odstotkih okuženih ljudi *(5)*. Perianalni odtis odvzamemo bolniku zjutraj, preden gre na stranišče in preden se umije, saj samice parazita odlagajo jajčeca na perianalne gube ponoči. Okužbo lahko izključimo šele po pregledu štirih do šestih negativnih odtisov, odvzetih v različnih dneh *(4)*.

Določitev vrste trakulje iz rodu *Taenia* na osnovi jajčec, ki jih najdemo v blatu bolnika, ni mogoče. Jajčeca vrst *T. solium* in *T. saginata* so morfološko identična. Vrsto trakulje lahko določimo na osnovi odrivkov, ki jih prav tako lahko najdemo v blatu. V uterus gravidnega odrivka vbrizgamo indijsko črnilo, ki napolni tudi stranske veje uterusa. Tako obarvane stranske veje lahko preštejemo in na podlagi njihovega števila določimo vrsto trakulje (uterus *T. solium* ima 7–13 stranskih vej, uterus *T. saginata* pa 15–20) *(3)*.

Dokazovanje antigenov in molekularno-biološka diagnostika parazitov v blatu

Standardni laboratorijski postopki pregleda blata na parazite niso vedno dovolj za potrditev oz. izključitev okužbe. V teh primerih so v veliko pomoč alternativne metode, ki omogočajo dokazovanje antigenov in nukleinske kisline parazitov v blatu.

Prednost antigenskih testov je enostavna in hitra izvedba, enostavno vrednotenje njihovih rezultatov in sprejemljiva cena. Na tržišču so na voljo antigenski testi za ugotavljanje okužb s kriptosporidiji, giardiami in amebo *E. histolytica*. Testi so visoko občutljivi in specifični, nemalokrat celo bolj kot standardna mikroskopska preiskava blata. Glavna slabost antigenskih testov je v tem, da lahko z njimi v blatu sočasno ugotovimo prisotnost le enega ali največ dveh parazitov. Na povzročitelje črevesnih parazitoz, za katere antigenski testi

niso na voljo, je treba blato še vedno mikroskopsko pregledati *(3)*.

Z razvojem metod molekularne biologije so se v diagnostiki parazitov v blatu premostile nekatere ovire, vezane na standardne diagnostične postopke. Visoka občutljivost molekularno-bioloških testov omogoča spoznavo parazitov v blatu tudi takrat, ko jih je v vzorcu zelo malo (npr. posamezniki brez izraženih simptomov). Z nekaterimi molekularno-biološkimi testi lahko v vzorcu sočasno zaznamo prisotnost nukleinske kisline različnih parazitov in s tem občutno skrajšamo trajanje preiskave in njeno ceno. Visoka specifičnost molekularno-bioloških testov omogoča ločevanje med morfološko podobnimi vrstami parazitov, ki jih zgolj na osnovi mikroskopskega pregleda blata ne moremo razlikovati med seboj. Četudi so dandanes razviti številni molekularno-biološki testi za različne parazite, pa potreba po njihovi standardizaciji in visoka cena še vedno omejujeta njihovo širšo uporabo v laboratorijski diagnostiki parazitov v blatu *(6)*. V Laboratoriju za parazitologijo izvajamo v diagnostične namene molekularno-biološki test verižno reakcijo s polimerazo v realnem času za ugotavljanje okužbe s *Cryptosporidium* spp., *G. intestinalis* in *E. histolytica*.

ZAKLJUČEK

Mikrobiološka diagnostika parazitov v blatu danes še vedno temelji na mikroskopskem pregledu vzorca blata. Predpogoj za njeno uspešnost je ustrezen odvzem in transport blata v mikrobiološki oz. parazitološki laboratorij, prav tako pa je za usmeritev mikrobiološke obravnave kliničnega vzorca ključnega pomena ustrezno izpolnjen spremni list in dobra komunikacija bolnikovega zdravnika s parazitološkim laboratorijem.

LITERATURA

1. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2010. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2011.
2. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2011. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2012.
3. Garcia LS. Diagnostic medical parasitology. 5th ed. Washington: ASM Press; 2007.
4. Zeibig EA. Clinical parasitology: a practical approach. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997.
5. Logar J. Parazitologija človeka. 1st ed. Radovljica: Didakta; 2010.
6. Ndao M. Diagnosis of parasitic diseases: old and new approaches. Interdiscip Perspect Infect Dis [internet]. 2009 [citirano 2013 Aug 1]; 2009: 278246. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804041/

Barbara Šoba[1], Tadeja Kotar[2], Helena Biasizzo[3], Elizabeta Božnar Alič[4]

Laboratorijska diagnostika malarije

Laboratory Diagnosis of Malaria

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: malarija, diagnostika, hitri testi

Malarija je nujno stanje, ki zahteva takojšnjo postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje. Odločilno je, da pri popotniku, ki prihaja iz krajev, kjer je malarija endemična, pomislimo na malarijo. Osnovna laboratorijska diagnostika malarije temelji na prepoznavanju malarijskih parazitov s svetlobnim mikroskopom v obarvanem krvnem razmazu in gosti kaplji krvi. Za prvi pregled krvi na prisotnost parazitov malarije pripravimo z barvilom po Giemsi obarvano gosto kapljo krvi, medtem ko nam krvni razmaz pomaga pri določitvi vrste parazita in stopnje parazitemije. Hitri testi na malarijo, ki dajo rezultat v 5–20 minutah, predstavljajo pomemben napredek v diagnostiki malarije. V članku so predstavljene tudi naše izkušnje z uporabo hitrih testov za ugotavljanje malarije pri popotnikih.

ABSTRACT

KEY WORDS: malaria, diagnostics, rapid tests

Malaria should be treated as an infectious disease emergency. It is paramount for clinicians to consider and evaluate for malaria in the differential diagnosis of febrile travellers returning from areas endemic for the parasite. The microscopic detection of parasites on Giemsa-stained blood smears remains the reference standard for malaria diagnosis. A Giemsa-stained thick blood film is usually used to screen for the presence of parasites, whereas a thin blood film helps determine the species and assists with quantitation. Availability of rapid malaria antigen testing with results in 5–20 minutes is a major breakthrough in the diagnosis of malaria. Results of rapid malaria tests and lessons learned at our clinic are presented at the end of this article.

[1] Asist. dr. Barbara Šoba, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; barbara.soba@mf.uni-lj.si

[2] Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med., DTM&H, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[3] Helena Biasizzo, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[4] Mag. Elizabeta Božnar Alič, univ. dipl. biol., Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Njegoševa ulica 4, 1525 Ljubljana

UVOD

Malarija je ena redkih parazitskih bolezni, ki lahko zelo hitro ogrozi življenje bolnika, če ni dovolj zgodaj prepoznana in ustrezno zdravljena. Laboratorijska diagnostika malarije mora biti zato hitra in zanesljiva, vsak laboratorij, ki izvaja diagnostiko malarije, pa mora biti v 24-urni pripravljenosti vseh sedem dni v tednu *(1)*. V pomoč so nam tudi hitri testi, ki nam omogočajo prvo diagnostiko malarije že ob pregledu bolnika v urgentni ambulanti, dokončno diagnozo in natančnejše podatke (vrsta povzročitelja, stopnja parazitemije, razvojne stopnje parazita) pa dobimo kasneje s pregledom goste kaplje krvi in krvnega razmaza. Pri morebitnih nejasnostih ob postavljanju diagnoze so nam lahko v pomoč molekularno-biološki testi *(2, 3)*.

SVETLOBNA MIKROSKOPIJA

Priprava krvnega razmaza in goste kaplje krvi, uporaba ustreznih načinov barvanja in identifikacija parazitov so ključni postopki mikroskopske diagnostike malarije *(1)*. Začetki le-te segajo že v začetek prejšnjega stoletja (leto 1904), ko je nemški kemik Gustav Giemsa vpeljal novo mešanico barvil metilenskega modrila in eozina, t. i. barvilo po Giemsi. Kasneje je mikroskopski pregled z barvilom po Giemsi obarvanih krvnih preparatov v laboratorijski diagnostiki malarije postal zlati standard, kar ostaja še danes *(4)*.

Vzorce krvi je bolniku treba odvzeti ob prvem sumu na malarijo še pred začetkom zdravljenja. Kri nato pregledujemo vsakih šest do osem ur (tri dni) oz. do prvega pozitivnega rezultata *(1)*. V primeru slednjega pregledujemo vzorce krvi še 24, 48 in 72 ur po uvedbi ustreznih zdravil *(1, 5)*. Kri odvzamemo po standardnem postopku za odvzem venske krvi v epruvete z antikoagulantom etilendiamintetraocetno kislino (EDTA). Vzamemo lahko tudi kapilarno kri, običajno iz blazinice prstanca na roki.

Krvne preparate moramo pripraviti v eni uri po odvzemu krvi. S tem ohranimo granulacije znotraj eritrocitov in morfologijo malarijskih parazitov, kar je ključno pri določitvi vrste plazmodija. Za vsakega bolnika v skladu s priporočili hkrati pripravimo krvni razmaz in gosto kapljo krvi, ločeno na dve objektni stekli. Krvne preparate obarvamo z barvilom po Giemsi, ki je barvilo izbora za vse krvne parazite *(1)*.

Mikroskopski pregled krvnih preparatov izvajamo s svetlobnim mikroskopom pri 1.000-kratni povečavi z imerzijskim oljem (gametocite in shizonte plazmodijev lahko opazimo tudi pri manjši povečavi). Priporoča se natančen pregled najmanj 300 vidnih polj pri 1.000-kratni povečavi, preden izdamo negativen rezultat *(1, 6)*.

V gosti kaplji krvi so eritrociti hemolizirani, zato so paraziti izven eritrocitov. Plazmodiji so zgoščeni na majhni površini, zato je občutljivost pregleda goste kaplje krvi v primerjavi s krvnim razmazom višja (večja možnost, da parazite opazimo tudi pri nižji parazitemiji). Slaba stran goste kaplje krvi je v tem, da so v njej plazmodiji spremenjeni, zato je določitev vrste, vsaj za laboratorijsko osebje z manj izkušnjami, težka *(1, 5, 7)*.

Morfološke značilnosti parazitov so najbolje vidne v krvnih razmazih, kjer se paraziti nahajajo znotraj eritrocitov. Krvni razmazi so zato primernejši za določitev vrste plazmodija (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), njegove razvojne stopnje (prstani (zgodnji trofozoiti), trofozoiti, shizonti in gametociti) ter parazitemije. Parazitemijo izrazimo kot odstotek s paraziti okuženih eritrocitov. Določanje parazitemije je pomembno pri spremljanju uspešnosti zdravljenja predvsem takrat, kadar obstaja možnost, da gre za odporno vrsto *P. falciparum*. Parazitemijo je priporočljivo spremljati še 24, 48 in 72 ur po začetku zdravljenja *(1, 2)*. V krvnih razmazih lahko zasledimo tudi pigment, ki je odpadni produkt razgradnje hemoglobina. Prisoten je lahko v citoplazmi eritrocita, ne glede na to s katero razvojno stopnjo plazmodija je okužen; prav tako ga lahko zasledimo v levkocitih. Barva pigmenta je lahko različna, od značilne zlato rjave do črne, odvisno od vrste plazmodija *(1)*.

Analitična občutljivost svetlobne mikroskopije je dobra. Pri dobri svetlobni mikroskopiji namreč zaznamo že 50 parazitov/µl krvi. Problem svetlobne mikroskopije v revnih tropskih državah, kjer je malarije največ, pa tudi v laboratorijih neendemičnih držav, predstavlja predvsem njena diagnostična občutljivost, ki je vezana na kvaliteto njene izvedbe. Nema-

lokrat barvila za barvanje parazitov niso ustrezno pripravljena, mikroskopi so neustrezno vzdrževani, laboratorijsko osebje pa zaradi nezadostnega urjenja nima dovolj izkušenj. Diagnostična občutljivost svetlobne mikroskopije, ki je ob idealnih pogojih 75–90 %, tako marsikje komajda doseže 50 % *(8, 9)*.

Najpogostejši vzrok lažno pozitivnih rezultatov so slabo pripravljeni in obarvani krvni preparati, pri čemer lahko za malarijske parazite zamenjamo različne artefakte: bakterije, glive, precipitate barvila, umazanijo in celični debris. Prav tako lahko za parazite malarije zamenjamo povsem normalno prisotne komponente krvi, kot so trombociti. Podajanje lažno pozitivnih rezultatov preprečijo predvsem visoko kvalitetni preparati in izkušnje mikroskopista *(1, 4)*.

Najpogostejša napaka pri določitvi vrste plazmodija je nepravilno razlikovanje med *P. vivax* in *P. ovale* ter nepoznavanje morfologije vrste *P. knowlesi*. Za določitev vrste je vsekakor primernejši krvni razmaz, kjer se lahko osredotočimo tudi na diferencialno diagnostične podrobnosti, kot so velikost in oblika eritrocitov, značilne granulacije ter seveda oblika in struktura shizontov *(8)*.

Zaradi omenjenih omejitev svetlobne mikroskopije za diagnostiko malarije so programi za globalni nadzor nad malarijo usmerjeni v razvoj drugih, občutljivejših diagnostičnih metod in testov, katerih izvedba je enostavnejša, hitrejša in cenejša, prav tako pa je enostavnejše tudi vrednotenje njihovih rezultatov *(8)*.

FLUORESCENČNA MIKROSKOPIJA

V dobro opremljenih laboratorijih se za diagnostiko malarije uporablja tudi fluorescenčna mikroskopija, pri kateri se izkorišča nekatera fluorescenčna barvila (akridin-oranž, benzotiokarboksipurin, 4',6-diamidin-2-fenilindol-propidij jodid), ki se vežejo z nukleinskimi kislinami. Mikroskopski pregled tako pripravljenih preparatov zahteva veliko vaje in izkušenj laboratorijskega osebja, ki mora znati ločiti fluorescenčno obarvane parazite oz. njihove nukleinske kisline od drugih celic z jedrom *(5, 6)*.

Na fluorescenčni mikroskopiji temelji tudi t. i. metoda QBC (angl. *quantitative buffy coat*). Pri tej metodi se uporablja komercialno dostopne steklene kapilare QBC® (Becton Dickinson, ZDA), ki so v notranjosti obložene z barvilom akridin-oranž. Po napolnitvi kapilar z bolnikovo krvjo, se le-te centrifugira v posebni centrifugi, s čimer se doseže, da se krvne celice med seboj ločijo. Kapilaro se po centrifugiranju vstavi v poseben nosilec, nato pa se jo pod mikroskopom pregleda na tistem delu, kjer so eritrociti ločeni od ostalih krvnih celic. Brezjedrni eritrociti sami po sebi ne fluorescirajo, fluorescirajo pa plazmodiji v njih *(5, 6)*.

Metode, ki temeljijo na fluorescenčni mikroskopiji, so hitre, z njihovo uporabo se zmanjša število napak pri odčitavanju rezultatov, metoda QBC pa je celo bolj občutljiva od svetlobne mikroskopije. Njihova slaba stran je potreba po fluorescenčnem mikroskopu in nezmožnost ločevanja med različnimi vrstami plazmodijev *(6, 9)*.

SEROLOŠKI TESTI

Serološki testi za določanje malarijskih protiteles v krvi so občutljiv način ugotavljanja pretekle okužbe s plazmodiji. Seroloških testov ne moremo uporabljati za diagnostiko akutne malarije, saj se malarijska protitelesa v krvi pojavijo šele nekaj dni po okužbi, nato pa v njej dalj časa vztrajajo. Serološki testi (predvsem imunofluorescenčni testi in encimsko imunski testi) so zaradi visoke občutljivosti uporabni predvsem v naslednjih primerih *(9, 10)*:

- za presejanje krvodajalcev,
- za testiranje febrilnih bolnikov s sumom na malarijo, vendar z na plazmodije negativnimi razmazi krvi ali negativnimi hitrimi testi,
- za testiranje bolnikov, ki so sicer bili zdravljeni z antimalariki, vendar je pri njih diagnoza vprašljiva in
- za epidemiološke raziskave.

MOLEKULARNO-BIOLOŠKI TESTI

Testi molekularne biologije, s katerimi v vzorcu krvi ugotavljamo prisotnost nukleinskih kislin plazmodijev, imajo v diagnostiki malarije med vsemi najvišjo občutljivost in speci-

fičnost. Z njimi lahko zaznamo že 0,5 parazita/µl krvi in ločimo med različnimi vrstami plazmodijev. S kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo (angl. *quantitave polymerase chain reaction*, qPCR), lahko določimo koncentracijo plazmodijske DNA v krvi in s tem ocenimo parazitemijo. Ker so ti testi dokaj dolgotrajni in dragi, njihova izvedba pa je precej zahtevna, so dostopni le za dobro opremljene laboratorije *(9)*. V veliko pomoč so pri ločevanju med morfološko podobnimi vrstami plazmodijev (predvsem med *P. vivax* in *P. ovale*), pri določanju vrste plazmodijev, ki so zaradi zdravljenja bolnika ali neprimernega hranjenja vzorcev krvi morfološko spremenjeni, in pri potrjevanju okužbe pri bolnikih z zelo nizko parazitemijo *(10)*.

Uporaba molekularno-bioloških testov je na revnih endemskih področjih omejena. Spodbudne možnosti ponuja nova metoda pomnoževanja nukleinskih kislin, t. i. z zanko posredovano izotermalno pomnoževanje DNA (angl. *loop-mediated isothermal amplification*, LAMP). Pri tej metodi se DNA (običajno mitohondrijska) pomnožuje pri eni sami temperaturi, metoda je hitra, specifična, občutljiva in tako izvedbeno kot infrastrukturno manj zahtevna. Žal je za zdaj še premalo testirana in razvita, da bi bila primerna za širšo uporabo *(9)*.

TESTI ZA DOKAZ HEMOZOINA

Hemozoin je stranski produkt metabolizma plazmodijev. Na podlagi dokaza njegove prisotnosti lahko potrdimo okužbo s plazmodiji in določimo njihovo vrsto. Današnja tehnologija dokazovanja hemozoina temelji na pretočni citometriji. Testi za dokaz hemozoina imajo pri nizki parazitemiji nizko občutljivost, zato še niso primerni za širšo uporabo. V razvijanju so testi za transkutani dokaz hemozoina, ki obljubljajo možnost neinvazivnega testiranja na malarijo, uporabnega za presejanje širših množic *(9)*.

HITRI TESTI

Hitri testi spreminjajo način diagnosticiranja malarije na endemskih področjih. V izogib nepotrebni in neupravičeni rabi antimalarikov in posledično pojavu odpornosti proti njim, so težnje Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) usmerjene k laboratorijski potrditvi vsakega posameznega suma na malarijo. Na endemskih področjih, kjer pogosto ni elektrike, laboratorijske opreme in ustrezno izobraženega laboratorijskega osebja za diagnosticiranje malarije s svetlobno mikroskopijo, SZO uporabo dobrih hitrih testov močno priporoča *(13)*. Na tržišču je danes na voljo več kot 200 različnih testov v obliki testnih trakov in testnih ploščic za ugotavljanje specifičnih antigenov plazmodijev v krvi bolnika, katerih princip temelji na imunokromatografiji. Za izvedbo hitrih testov je potrebna le kapljica bolnikove krvi (5–15 µL), rezultate testa, ki so vidni kot obarvana črta v testni regiji, pa lahko običajno odčitamo že v 5–20 minutah *(4, 8, 11)*. Z dobrimi hitrimi testi zanesljivo zaznamo že 100–200 plazmodijev/µl krvi, kar je primerljivo z občutljivostjo dobro izvedene svetlobne mikroskopije. Prednost hitrih testov je poleg dobre občutljivosti in specifičnosti, enostavne, hitre in poceni izvedbe ter enostavne interpretacije njihovih rezultatov tudi stabilnost pri visokih temperaturah, kar je na endemskih področjih izrednega pomena *(9)*. Hitre teste lahko s pridom uporabimo tudi v urgentnih ambulantah in za samopregledovanje na potovanjih v oddaljene predele endemskih področij brez ustrezne zdravstvene oskrbe in možnosti hitrega dostopa do zdravnika zaradi slabe infrastrukture *(3)*.

Rezultati evalvacije hitrih testov, ki jo je izvedla SZO, so javno dostopni. SZO priporoča uporabo testov, ki so v okviru evalvacije dosegli vsaj 75 % občutljivost pri šibko pozitivnih vzorcih (200 parazitov/µl krvi) in ki so dali manj kot 10 % lažno pozitivih in manj kot 5 % neveljavnih rezultatov *(12)*.

Na tržišču so na voljo hitri testi za dokaz treh različnih tipov antigenov plazmodijev, in sicer plazmodijskega s histidinom bogatega proteina 2 (angl. *plasmodium histidine-rich protein 2*, *p*HRP-2), ki je specifičen za *P. falciparum*, plazmodijske laktat dehidrogenaze (*p*LDH), ki je lahko specifična za *P. falciparum* in *P. vivax* ali pa t. i. panspecifične različice le-te, ki je skupna vsem vrstam plazmodijev, ter plazmodijske aldolaze, ki je prav tako panspecifična *(8)*.

Zaradi različnih kombinacij sposobnosti dokazovanja omenjenih antigenov se hitri testi

razlikujejo po svoji specifičnosti do plazmodijskih vrst. Tako so lahko *(8)*:

- specifični le za *P. falciparum*,
- specifični le za *P. vivax*,
- specifični za *P. falciparum* in *P. vivax*,
- specifični za *P. falciparum* in panspecifični,
- specifični za *P. falciparum*, *P. vivax* in panspecifični ter
- panspecifični.

Hitri testi, ki temeljijo na dokazovanju omenjenih antigenov imajo nekaj slabosti *(8, 9)*:

- Noben od njih ni specifičen za *P. ovale*, *P. malariae* in *P. knowlesi*.
- V Južni Ameriki so prisotne različice *P. falciparum*, ki imajo delecijo v genu za *p*HRP-2, zato so hitri testi, ki temeljijo na dokazovanju tega proteina, tam neuporabni.
- Zaradi navzkrižne reaktivnosti lahko dajejo hitri testi lažno pozitivne rezultate pri bolnikih, okuženih z drugimi paraziti, in pri bolnikih s serumskim revmatoidnim faktorjem.
- Pri bolnikih z visoko *P. falciparum* parazitemijo lahko dajo hitri testi za dokazovanje *p*LDH *P. vivax* lažno pozitivne rezultate.
- Za razliko od svetlobne mikroskopije s hitrimi testi ne moremo določiti parazitemije.
- Testi za dokazovanje *p*HRP-2 so sicer visoko občutljivi in specifični za *P. falciparum*, njihova slabost pa je, da dajejo pozitiven rezultat tudi po tem, ko klinični znaki malarije že izginejo in parazitov ni več v krvi. *p*HRP-2 je lahko v krvi zaznaven še 30 dni po končanem zdravljenju, zato hitrih testov za ta protein ne smemo uporabljati za spremljanje odziva na terapijo; ker lahko gametociti, ki bolezensko niso pomembni, ostajajo v krvi tudi po zdravljenju in še vedno izražajo vse tri antigene, tudi testov za dokazovanje *p*LDH in aldolaze ne smemo uporabljati za spremljanje učinkovitosti zdravljenja.
- Testi za dokazovanje *p*LDH imajo nižjo občutljivost in so manj stabilni pri visokih temperaturah kot testi za dokazovanje *p*HRP-2.
- Negativen rezultat hitrega testa ne izključuje okužbe s plazmodiji, saj je lahko test premalo občutljiv za zelo nizko parazitemijo.

UPORABA HITRIH TESTOV – NAŠE IZKUŠNJE

Od 13. 7. 2012 do 24. 8. 2013 smo pri popotnikih, ki so se vrnili iz endemičnih področij in so imeli klinične znake in simptome, sumljive za malarijo, na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani opravili 53 hitrih testov BIONOTE MALARIA P.f.&Pan Ag Rapid Test Kit (BioNote) za dokazovanje malarije. Pri vseh bolnikih s sumom na malarijo smo poleg hitrega testa opravili tudi mikroskopski pregled goste kaplje krvi in krvnega razmaza, pri 23 pa tudi molekularno-biološki test (PCR v realnem času).

BIONOTE MALARIA P.f.&Pan Ag Rapid Test Kit je hitri imunokromatografski test, ki je namenjen za diferencialno diagnozo med *P. falciparum* in ostalimi vrstami plazmodijev v človeški polni krvi. Pri tem testu s pomočjo monoklonskih protiteles dokazujemo *p*HRP-2 in *p*LDH, ki je značilna za vse vrste plazmodijev. Proizvajalec navaja visoko občutljivost in specifičnost testa: 99,7 % občutljivost za *P. falciparum* in 99,1 % občutljivost za vse vrste plazmodijev ter 99,7 % specifičnost. Občutljivost testa pri več kot 50 parazitih/µl krvi je 99,9 % za vse vrste. Na rezultate testa lahko vplivajo hemoliza, lipemija, ikteričnost vzorca ter prisotnost revmatoidnega faktorja.

Za analizo smo uporabili vzorec venske krvi odvzet v epruveto za vakuumski odvzem z EDTA. S pomočjo kapilare smo 5 µl krvi kanili v testno okence testne ploščice in nato dodali štiri kaplje raztopine za redčenje. Rezultate smo odčitali po 20 minutah.

Interpretacija rezultatov:

- Negativen rezultat: pojav ene navpične črte v kontrolni (C) regiji.
- Pozitiven rezultat: pojav dveh (P.f. in C) ali treh obarvanih črt (Pan, P.f. in C) kaže na okužbo s *P. falciparum* ali na mešano okužbo s *P. falciparum* in *P. vivax*/*P. malariae*/*P. ovale*; pojav dveh obarvanih črt (Pan in C) kaže na okužbo s *P. vivax* ali *P. malariae* ali *P. ovale*.
- Neveljaven rezultat: kadar se navpična obarvana črta v kontrolni regiji (C) ne pojavi.

Od 53 izvedenih hitrih testov so bili štirje pozitivni (pri dveh bolnikih ne-*falciparum* malarija, pri enem bolniku *falciparum* malarija in pri enem bolniku mešana okužba) (tabela 1).

Pri vseh bolnikih je bila opravljena tudi mikroskopska diagnostika malarije (gosta kaplja krvi, krvni razmaz), ki je bila pozitivna v omenjenih štirih primerih, v ostalih je bila negativna. V treh izmed štirih pozitivnih primerov smo izvedli tudi qPCR v realnem času na prisotnost DNA plazmodijev v bolnikovi krvi, ki je bila v teh treh primerih prav tako pozitivna.

S pomočjo hitrih testov v treh primerih malarije ni bilo možno določiti vrste plazmodija. Rezultat hitrega testa je bil ne-*falciparum* malarija oz. mešana okužba. Šele z mikroskopsko diagnostiko oz. s PCR v realnem času smo kot povzročitelja malarije določili *P. vivax* v dveh in *P. ovale* v enem primeru.

Hitri test se je po naših izkušnjah pokazal kot dobrodošel pripomoček v diagnostiki malarije, še zlasti v nočnem času ter med vikendi in prazniki. Njegova prednost pred mikroskopsko diagnostiko je predvsem hiter rezultat in enostavna uporaba. Uporaben je v urgentnih ambulantah in bolnišnicah, kjer se le redko srečujejo z malarijo in je zato mikroskopska diagnostika malarije (zaradi majhnega števila vzorcev in posledične neizkušenosti laboratorijskega osebja) vprašljiva.

Slabost hitrega testa je nezmožnost natančne določitve povzročitelja malarije in parazitemije. Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani je bilo v treh primerih pozitivnih malarijskih testov šele z mikroskopiranjem mogoče natančno določiti vrsto plazmodija, kar je pomembno za ustrezno zdravljenje (okužbo s *P. vivax* in *P. ovale* moramo zdraviti dodatno s primakinom, da uničimo speče oblike plazmodijev v jetrih).

ZAKLJUČEK

Mikroskopiranje goste kaplje in razmaza krvi, preiskava, ki je stara več kot 100 let, še vedno kraljuje na vrhu seznama diagnostike malarije, kljub vsej sodobni tehnologiji. Hitri testi pridobivajo na pomenu tako v ambulantah razvitega sveta kot tudi v nerazvitem svetu, pa tudi pri samopregledovanju dolgotrajnih popotnikov v odmaknjene predele sveta. Mi pa moramo na malarijo posumiti in te preiskave narediti oz. naročiti.

Tabela 1. *Rezultati hitrega testa, svetlobne mikroskopije in verižne reakcije s polimerazo v realnem času za diagnostiko malarije. PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. polymerase chain reaction).*

Test	Pozitiven rezultat	Negativen rezultat
Hitri test	4 bolniki: Bolnik 1: *P. falciparum* Bolnik 2: Ne-*P. falciparum* Bolnik 3: Ne-*P. falciparum* Bolnik 4: Mešana okužba	49 bolnikov
Svetlobna mikroskopija (gosta kaplja krvi, krvni razmaz)	4 bolniki: Bolnik 1: *P. falciparum* Bolnik 2: *P. ovale* Bolnik 3: *P. vivax* Bolnik 4: *P. vivax*	49 bolnikov
PCR v realnem času	3 bolniki: Bolnik 1: *P. falciparum* Bolnik 2: *P. vivax* Bolnik 3: *P. vivax*	20 bolnikov

LITERATURA

1. NCCLS. Laboratory diagnosis of blood-borne parasitic disease; approved guideline. NCCLS document M15-A. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000. p. 1–40.
2. Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 187–228.
3. CDC: Malaria diagnosis and treatment in the United States [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [citirano 2013 Aug 31]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/
4. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, et al. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). Am J Trop Med Hyg. 2007; 77 (6 Suppl): 119–27.
5. Kobe JM. Malarija: laboratorijska diagnostika, hitri testi. Med Razgl. 2004; 43 Suppl 3: 69–73.
6. Garcia LS. Diagnostic medical parasitology. 5th ed. Washington: ASM Press; 2007.
7. Satoskar AR, Simon GL, Hotez PJ, et al. Medical parasitology. Austin: Landes Bioscience; 2009. p. 237–47.
8. Wilson ML. Malaria rapid diagnostic tests. Clin Infect Dis. 2012; 54 (11): 1637–41.
9. malERA Consultative Group on Diagnoses and Diagnostics. A research agenda for malaria eradication: diagnoses and diagnostics. PLoS Med [internet]. 2011 [citirano 2013 Aug 31]; 8 (1): e1000396. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026696/
10. DPDx: Malaria, laboratory diagnosis, diagnostic findings [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2010 [citirano 2013 Aug 31]. Dosegljivo na: http://dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Malaria.htm
11. Moody A. Rapid diagnostic test for malaria parasites. Clin Microbiol Rev. 2002; 15 (1): 66–78.
12. WHO. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RTDs: round 3 (2010–2011) [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2011 [citirano 2013 Aug 31]. Dosegljivo na: http://www.who.int/tdr/publications/documents/rdt3.pdf
13. WHO. World malaria report 2012 [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2012 [citirano 2013 Aug 31]. Dosegljivo na: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_full_report.pdf

Barbara Stalowsky Poglajen[1]

Testiranje po vrnitvi iz tropov – za koga in kdaj?

Post-Tropical Screening – Whom to Screen and When?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: testiranje, popotnik brez izraženih simptomov

S testiranjem popotnikov po vrnitvi iz tropov želimo odkriti bolezni, ki bi se zaradi kroničnega poteka pri posamezniku izrazile šele čez čas. Nekatere izmed njih lahko okužena oseba v vmesnem času prenaša na svoje bližnje. Namenjeno je torej popotnikom brez kliničnih težav. Nanj je smiselno napotiti popotnike, ki so v tropih preživeli dalj časa (vsaj tri mesece), bili v tesnem stiku z lokalnimi prebivalci (humanitarni delavci, misijonarji) oz. so bili na potovanju izpostavljeni določeni okužbi (shistosomoza, spolno prenosljive bolezni, tuberkuloza). Pri testiranju si pogosto pomagamo s serološkimi preiskavami. Ker mora do pojava specifičnih protiteles v krvi preteči dovolj časa, testiranje praviloma opravimo tri mesece po vrnitvi iz tropov.

ABSTRACT

KEY WORDS: screening, asymptomatic traveller

Post-tropical screening is aimed at detecting occult infections in asymptomatic travellers that would manifest themselves over a longer period of time due to their chronic nature. It is rational to perform post-tropical screening only for persons with high exposure risk for a certain disease (schistosomiasis, sexually transmitted diseases, tuberculosis), long term travellers (duration of travel three months or more) and persons that come in close contact with local population (humanitarian workers and missionaries). Since serological testing is often used in post-tropical testing, it is usually performed three months after travel to allow enough time for specific antibodies to appear.

[1] Barbara Stalowsky Poglajen, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; barbara_stalowsky@hotmail.com

UVOD

S testiranjem popotnikov po vrnitvi iz tropov želimo odkriti okužbe, ki bi se klinično izrazile šele čez čas. Raziskav o učinkovitosti takšnih pregledov je malo, vse pa zaključujejo, da je najprej treba napraviti dobro oceno tveganja za določeno okužbo (glede na dolžino in način potovanja, način prehranjevanja, različne aktivnosti na potovanju itd.), šele nato lahko smotrno izberemo nadaljnje preiskave *(1–4)*.

KOGA NAPOTITI NA TESTIRANJE PO VRNITVI IZ TROPOV?

Za večino popotnikov testiranje ni potrebno, saj je tveganje za okužbo pri kratkotrajnih izletih v trope, posebno v okviru organiziranih potovanj (npr. 14-dnevni dopust v hotelskem kompleksu) zelo majhno. Nasprotno pa je tveganje bistveno višje pri popotnikih, ki ostanejo v tropih dlje, posebno tistih, ki potujejo sami z nizkim proračunom oz. živijo z domačini *(1, 2)*.

Na testiranje po vrnitvi iz tropov je tako smiselno napotiti:

- popotnike, ki so v tropih preživeli vsaj tri mesece ali dlje,
- prostovoljce in člane humanitarnih odprav, ki so bili v tesnem stiku z lokalnimi prebivalci ter misijonarje in
- popotnike s tveganjem za določeno okužbo (tvegano spolno obnašanje, kopanje v sladkih vodah v endemičnih področjih za shistosomozo, stik z bolnikom s pljučno tuberkulozo itd.).

Preventivno testiranje je smiselno tudi za osebe, ki so se preselile iz tropskih in subtropskih držav v Slovenijo (begunci, ekonomski in drugi imigranti) in za posvojene otroke, rojene v tropih (glej prispevek Protokol obravnave mednarodno posvojenih otrok) *(1, 2, 4)*.

S testiranjem popotnika po vrnitvi domov želimo odkriti in zdraviti morebitne okužbe, ki potekajo subakutno ali kronično in se bo njihov vpliv na posameznikovo zdravje pokazal šele čez čas. Nekatere od teh bolezni lahko okuženi posameznik prenaša naprej na bližnje v svoji okolici. Takšne okužbe so predvsem: shistosomoza, strongiloidoza, amebo-za, druge črevesne parazitoze, tuberkuloza, spolno prenosljive okužbe in okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV). Za testiranje na določeno izmed naštetih okužb se odločimo glede na posameznikovo izpostavljenost in tveganje, po potrebi pa opravimo še dodatna testiranja (npr. na filariozo in Chagasovo bolezen) *(1, 2, 4)*.

Shistosomoza

Na možnost okužbe s shistosomo moramo pomisliti pri vseh popotnikih, ki so bili v endemičnem področju v stiku s sladkimi vodami (plavanje v rekah in jezerih, dovoj je tudi že samo hoja po okuženi vodi). Okužba v večini primerov poteka brez kliničnih težav. Pri neimunih osebah se po nekaterih raziskavah v okoli 50 % razvije akutna shistosomoza, ki se kaže z vročino, bolečinami v mišicah in sklepih, glavobolom, suhim kašljem ter drisko. Pri osebah, ki živijo v endemičnem območju, pa okužba pogosteje poteka kronično in se kaže s prizadetostjo različnih organov (črevesje, jetra, sečila, živčevje) (glej tudi prispevek Shistosomoza pri popotnikih). Okužbo potrdimo z dokazom jajčec shistosom v blatu ali urinu ter serološko. Protitelesa se navadno pojavijo tri mesece po okužbi, pri nekaterih osebah pa šele po letu dni. Po zdravljenju ostanejo v krvi še več let, tako da metoda ni primerna za ljudi, ki so živeli v endemičnem območju dalj časa (begunci, imigranti). Pri teh osebah moramo dokazati jajčeca povzročitelja v blatu oz. v urinu *(1, 2)*.

Strongiloidoza

Z zajedavcem *Strongyloides stercoralis* se največkrat okužimo ob stiku z zemljo, okuženo s človeškimi iztrebki. Infektivne (filariformne) ličinke prodrejo preko nepoškodovane kože in se po krvi razširijo v pljuča. Tu prestopijo v pljučne mešičke in nato po traheobronhialnem sistemu potujejo navzgor ter nato v prebavila. V tankem črevesu (dvanajstnik in jejunum) se iz ličink razvijejo odrasli črvi, ki lahko živijo do pet let. Samice izločajo jajčeca, iz katerih se razvijejo neinfektivne (rabditiformne) ličinke, ki se izločajo z blatom. Od okužbe do pojava ličink v blatu navadno minejo trije do štirje tedni. Posebnost okužbe

s *S. stercoralis* je možnost avtoinfekcije. Neinfektivne ličinke lahko dozorijo v infektivne še v črevesju okužene osebe. Infektivne ličinke nato predrejo skozi sluznico debelega črevesa ali skozi kožo v perianalnem predelu, potujejo preko dihal nazaj v prebavila, kjer se razvijejo v odraslega črva. Okužba lahko tako pri nezdravljeni osebi vztraja desetletja. Klinično lahko poteka povsem nemo, predvsem pri imunsko oslabljenih osebah pa se lahko razvije potencialno usodna razsejana bolezen, pri kateri se infektivne ličinke razširijo v jetra, srce, osrednje živčevje in endokrine žleze.

Okužbo dokažemo s prikazom jajčec ali ličink v blatu okužene osebe. Metoda je slabo občutljiva, tako da moramo odvzeti več vzorcev. Pomagamo si tudi s serološkimi metodami, katerih občutljivost je zelo dobra pri kroničnih okužbah, pri akutnih okužbah pa le okoli 50 %. Možni so lažno pozitivni rezultati pri okužbi z drugimi zajedavci. Pri osebah z zelo oslabljenim imunskim sistemom pa so serološke preiskave lahko tudi lažno negativne *(2, 5)*.

Izvenčrevesna ameboza

Okužba z zajedavcem *Entamoeba histolytica*, ki povzroča amebni kolitis, v kar 90 % poteka brez izraženih simptomov. V približno 1 % pa se razvije izvenčrevesna ameboza, največkrat amebni jetrni absces. Le tretjina bolnikov z amebnim jetrnim abscesom ima predhodno klinično izraženo črevesno okužbo. Za dve tretjini bolnikov pa je jetrni absces prvi znak okužbe z *E. histolytica*. Prenos je navadno fekalno-oralen. Okužimo se z zaužitjem okužene hrane, redkeje vode. V blatu okužene osebe lahko najdemo amebne ciste, redkeje tudi trofozoite (na zunanji temperaturi hitro propadejo). Občutljivost preiskave povečamo s sočasnim določanjem specifičnih protiteles *(2, 6)*.

Drugi črevesni paraziti

V svoji raziskavi je Carroll s sodelavci spremljala 1.029 popotnikov po vrnitvi iz tropov, ki so se udeležili preventivnega pregleda in testiranja v *Hospital for Tropical Diseases* v Londonu. Pri 207 osebah (18,7 %) so s pregledom vzorcev blata odkrili jajčeca oz. ciste zajedavcev. Najpogostejša je bila okužba z zajedavcema *E. histolytica* (glej zgoraj) in *Giardia lamblia*. *G. lamblia* se lahko prenaša med člani skupnega gospodinjstva, zato zdravimo vse okužene, tudi kadar nimajo težav *(3)*. Prav tako zdravimo vse okužene s helminti, medtem ko okužbe z nekaterimi praživalmi (npr. *Blastocystis hominis, Dientamoeba fragilis, Isospora belli, Cryptosporidium* spp.) potekajo samoomejujoče in zdravljenje ni potrebno. Izjema so le osebe z oslabljenim imunskim sistemom, pri katerih lahko tudi ti zajedavci povzročajo klinično izraženo okužbo črevesja *(2, 3)*.

Tuberkuloza

Bolezen je v številnih državah v razvoju v porastu, vendar je tveganje za okužbo pri popotnikih zelo majhno. Tveganje je odvisno od bližine (zaprti prostori) in trajanja izpostavljenosti. Testiranje je zato smiselno le za zdravstvene delavce, ki bodo delali v tropih ter prostovoljce, ki bodo delali v begunskih taboriščih ali zaporih. Pri njih je smiselno testiranje pred odhodom in nato od šest do osem tednov po prihodu domov (tuberkulinski test (Mantoux test) ali QuantiFERON®-TB Gold test) *(1)*. Ob konverziji testa (predhodno negativen test postane pozitiven) je najprej treba opraviti rentgensko slikanje prsnih organov in izključiti morebitno aktivno tuberkulozo. Bolniku z latentno tuberkulozo nato ponudimo profilaktično trimesečno zdravljenje z izoniazidom in rifampicinom, katerega uvede in spremlja specialist pulmolog *(7)*. Opisanih je tudi nekaj primerov prenosa okužbe med potniki v letalu. Svetovna zdravstvena organizacija tako priporoča, da se v primeru potnika s pljučno tuberkulozo na letu, ki je trajal vsaj osem ur ali dlje, testira potnike, ki so sedeli v isti vrsti kot bolnik ter dve vrsti pred in dve vrsti za njim *(8)*.

Spolno prenosljive okužbe in okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti

Pri zgoraj omenjenih boleznih se tveganje za okužbo praviloma veča s časom izpostavljenosti – s časom bivanja v področju, kjer je njihova pojavnost visoka. Pri spolno prenosljivih okužbah pa sama dolžina potovanja ni tako pomembna, kot je »značaj« potnika. Po različnih raziskavah naj bi od 5 % pa do kar 50 % popotnikov na potovanju imelo nezaščitene

spolne odnose. Pri obravnavi popotnikov po vrnitvi domov moramo tako pomisliti tudi na ta sklop bolezni. Okužbo z nekaterimi lahko dokažemo serološko (sifilis, okužba s HIV in virusom hepatitisa B), za druge (npr. gonoreja in okužba s klamidijo) pa je potreben odvzem brisa sečnice oz. materničnega vratu, za kar je potreben dodaten pregled v ambulanti za spolno prenosljive bolezni *(2, 9)*.

Kaj pa malarija?

Pogosto potnike po vrnitvi iz tropov skrbi predvsem malarija. Vendar testa, s katerim bi lahko odkrili osebo, ki je še v inkubacijski dobi, ni. Na okužbo moramo pomisliti pri vseh, ki zbolijo z vročino nejasnega izvora znotraj 12 mesecev po vrnitvi iz malaričnega področja. Pri osebah, ki so malarijo prebolele med potovanjem, zaradi možnosti okužbe s *Plasmodium vivax* in kasnejše reaktivacije hipnozoitov v jetrih to obdobje podaljšamo na 24 mesecev (glej tudi prispevek Malarija) *(2)*.

KDAJ NAPOTITI POPOTNIKA BREZ IZRAŽENIH SIMPTOMOV NA TESTIRANJE?

Ker si pri večini zgoraj opisanih okužb pomagamo s serološkimi preiskavami, je potreben določen čas od okužbe do pojava protiteles v krvi. Predčasno testiranje lahko pokaže lažno negativne rezultate in ni smiselno. V kolikor je popotnik brez težav, testiranje tako opravimo tri mesece po vrnitvi. Kadar obstaja tveganje za okužbo s HIV in virusom hepatitisa B lahko prvo testiranje opravimo že mesec dni po zadnjem tveganem dogodku, vendar moramo testiranje nato ponoviti po treh mesecih in zaradi možnosti kasnejšega pojava protiteles še po šestih mesecih po zadnjem tveganem dogodku *(1, 2)*.

ZAKLJUČEK

Testiranje popotnika brez izraženih simptomov po vrnitvi iz tropov lahko odkrije nekatere okužbe, ki bi se lahko klinično izrazile šele čez čas. Nekatere od njih lahko okuženi posameznik prenaša tudi na ljudi v svoji okolici, zato je njihovo odkrivanje in zdravljenje tako pomembno tudi z vidika javnega zdravja. Pregled praviloma opravimo tri mesece po vrnitvi iz tropov, nanj pa je smiselno napotiti popotnike, ki so v tropih prebili vsaj tri mesece oz. dlje, ki so bili v tesnem stiku z lokalnimi prebivalci (humanitarni delavci, misijonarji) oz. so bili na potovanju zaradi tveganega obnašanja izpostavljeni določeni okužbi (npr. spolno prenosljive okužbe, shistosomoza, tuberkuloza).

LITERATURA

1. Herman JS, Chiodini PL. Post-Tropical Screening. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 45–50.
2. Clerinx J, Gompelvan A. Post-travel screening. In: Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO, eds. Travel Medicine. 2nd ed. Philadelphia: MosbyElsevier; 2008. p. 505–12.
3. Carroll B, Dow C, Snashall D, et al. Post-tropical screening: how useful is it? BMJ. 1993; 307: 541.
4. Easmon C. Assessement of the returned traveller. Occup Med. 2000; 50 (8): 583–5.
5. Weller PF, Nutman TB. Strongyloidiasis. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. Harrisons's Infectious Diseases. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 1042–3.
6. Reed SL. Amebiasis and infection with free-living amebas. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. Harrisons's Infectious Diseases. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 1070–6.
7. Svetina Šorli P. Latentna okužba z M. tuberculosis (LTBO) in pregledi zdravstvenih delavcev. In: Priporočila za preprečevanje prenosa okužb z M. tuberculosis v zdravstvenih ustanovah [internet]. Golnik: 2012 [citirano 2013 Aug 18]. p. 24–8. Dosegljivo na: http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/golniski-simpozij-priporocila-za-preprecevanje-prenosa-okuzb-z-m-tuberculosis-v-zdravstvenih-ustanovah-153.pdf
8. WHO: Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control – 3rd ed [internet]. Ženeva: World Health Organization Press; c2008 [citirano 2013 Aug 18]. Dosegljivo na: http://www.who.int/tb/publications/2008/9789241547505/en/index.html
9. Matteelli A, Schlagenhauf P, Carvalho AC, et al. Travel-associated sexually transmitted infections: an observational cross-sectional study of the Geo Sentinel surveillance database. Lancet Infect Dis. 2013; 13 (3): 205–13.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 147–53

Katarina Vincek[1], Liza Lea Lah[2], Malena Aldeco[3], Tadeja Kotar[4]

Protokol obravnave mednarodno posvojenih otrok

Medical Evaluation of Internationally Adopted Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mednarodne posvojitve, otroci, infekcijske bolezni, protokol

Pri delu v otroški ambulanti Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja se vedno pogosteje srečujemo z mednarodno posvojenimi otroci, ki prihajajo na pregled in posvet po prihodu v Slovenijo. Otroci pred posvojitvijo opravijo pregled pri zdravniku v državi, od koder izvirajo, v Sloveniji pa pri izbranem pediatru. Ob tem so lahko nekatere bolezni tudi spregledane. Najpogostejši problem so infekcijske bolezni, zelo redko pa metabolne motnje ter hematološke in nevrološke bolezni ter druge genetske ali prirojene bolezni. Da bi preprečili prenos infekcijskih bolezni ob posvojitvi otroka znotraj nove družine ali med otroci v vrtcu in kasnejšo obolevnost posvojenih otrok, smo izdelali predlog protokola obravnave. Svetujemo, da se preiskave predlagane v protokolu opravijo pri vseh mednarodno posvojenih otrocih. Nato bolezni, ki jih pri pregledu ugotovimo, zdravimo, družini svetujemo načine zaščite pred prenosom nalezljivih bolezni in otroke proti nekaterim boleznim cepimo.

ABSTRACT

KEY WORDS: international adoption, children, infectious diseases, protocol

In the past few years there has been an increase of internationally adopted children who are being seen for medical evaluation at the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illnesses after arrival to Slovenia. Internationally adopted children usually undergo medical evaluation in the country of origin before adoption. But in these children some medical conditions still remain undiagnosed. Infectious diseases are the most important concern, rarely followed by metabolic, hematologic, neurologic diseases and other genetic or congenital diseases. We propose that investigations stated in the protocol are made in all internationally adopted children. Diseases which are diagnosed using this protocol, can be treated, transmition to close family members and other children in day care settings can be prevented and children can be vaccinated against vaccine preventable diseases.

[1] Katarina Vincek, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; keti.vincek@gmail.com

[2] Asist. Liza Lea Lah, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

[3] Malena Aldeco, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

[4] Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med., DTM&H, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Zanimanje za posvojitev otrok iz tujine z leti narašča. V letu 2012 je bilo v Sloveniji posvojenih 70 otrok, od tega 35 iz tujine. V Ruski federaciji je bilo rojenih 19 otrok, 10 otrok prihaja iz 5 afriških držav. Večina otrok je starih od enega do pet let *(1)*. Ne glede na to, iz katere države prihajajo, otroci prihajajo iz podobnih okoliščin – iz nerazvitih dežel s slabim zdravstvenim sistemom, iz dežel z visoko stopnjo obolevnosti za tuberkulozo, človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV), hepatitisom in številnimi paraziti. Veliko otrok v teh deželah ni cepljenih oz. so cepljeni nepopolno in nemalokrat s cepivi vprašljive kakovosti. Otroci pred posvojitvijo živijo v sirotišnicah ali pri rejnikih. Značilnosti posvojenih otrok se z leti spreminjajo. Manj otrok je starih pod eno leto, države, iz katerih izhajajo posvojeni otroci, se spreminjajo, vedno več otrok prihaja iz afriških držav *(2)*. V prispevku želimo opozoriti na pomanjkanje jasnih in celovitih smernic za obravnavo predvsem iz nerazvitih tropskih držav posvojenih otrok, saj le-ti predstavljajo svojevrstno skupino.

INFEKCIJSKE BOLEZNI PRI POSVOJENIH OTROCIH

Hepatitisi

Virus hepatitisa A

Prevalenca virusa hepatitisa A (HAV) je v večini držav, iz katerih izhajajo posvojeni otroci (Afrika, Srednja Amerika, vzhodna Evropa in Azija), velika. Okužba se prenaša fekalno-oralno. Otroci najpogosteje prebolevajo akutno okužbo brez izraženih simptomov, virus pa lahko dlje časa izločajo z blatom, zato obstaja možnost prenosa na neokužene družinske člane in otroke v vrtcu. Abdula in sodelavci so odkrili protitelesa proti HAV v 29 % posvojenih otrok, od tega je 1 % otrok preboleval aktivno okužbo *(2–5)*. S presejalnim testiranjem lahko ugotovimo, kdo je okužbo prebolel in kdo je še ni ter tako svetujemo nadaljnje cepljenje, saj se družine s posvojenimi otroki večkrat vračajo na obisk v države, od koder so bili otroci posvojeni.

Virus hepatitisa B

Prekuženost prebivalcev z virusom hepatitisa B (HBV) je v deželah Azije in Afrike izredno visoka (40–90 %), delež nosilcev virusa pa je 8–15 %. Veliko otrok iz nerazvitih držav se s HBV okuži že ob rojstvu. Če je mama HBsAg pozitivna, je možnost prenosa 10 %, če je mama HBeAg pozitivna, pa 85 %. Inkubacijska doba pri okužbah s HBV je od štiri tedne do štiri mesece. Otroci, ki se okužijo ob porodu, lahko ostanejo brez izraženih simptomov več let. Pri 90 % otrok, ki se okužijo ob rojstvu, gre za kronično nosilstvo, resne posledice (huda okvara jeter s cirozo in hepatocelularnim karcinomom) pa se razvijejo pri manj kot 5 % otrok. V nekaterih državah že cepijo tudi otroke proti hepatitisu B, zato je treba preveriti, ali je to praksa v državi, od koder otrok prihaja. Pri otrocih, kjer imamo podatek o cepljenju preverimo anti-HBs, pri otrocih, ki niso bili cepljeni, pa preverimo HBsAg in anti-HBc.

S cepljenjem lahko preprečimo okužbo in tako znižamo tudi pojavnost karcinoma in drugih dolgoročnih posledic okužbe s HBV *(2, 4–7)*. V Sloveniji je cepljenje proti hepatitisu B del nacionalnega cepilnega programa. Okužene otroke je treba napotiti k specialistu pediatru za nadaljnje spremljanje in svetovanje.

Virus hepatitisa C

Prevalenca virusa hepatitisa C (HCV) je visoka v Rusiji, na Kitajskem, v vzhodni Evropi, Afriki in jugovzhodni Aziji. Otroci se najpogosteje okužijo preko okuženih igel, transfuzije, pri večjih otrocih lahko tudi pri spolnih zlorabah. Možnost prenosa med porodom je 2–8 %, pri materah, ki so istočasno okužene še s HIV, je možnost prenosa večja, do 15 %. Pri 85 % okuženih poteka bolezen kronično; v laboratorijskih izvidih ugotavljamo povišane jetrne teste, kronična oblika pogosto vodi v razvoj ciroze in hepatocelularnega karcinoma. Študije so pokazale do 1,3 % okuženost pri posvojenih otrocih v ZDA *(6, 8–10)*.

S presejalnim testiranjem (anti-HCV) lahko dokažemo okužbo, v tem primeru je treba otroke napotiti na pregled k specialistu pediatru. Mamina protitelesa proti HCV lahko v serumu otrok ugotavljamo do 18. meseca starosti, zato je pri mlajših otrocih potreben dokaz HCV RNA *(1, 10)*.

Človeški virus imunske pomanjkljivosti

Mnogi posvojeni otroci prihajajo iz držav, kjer je prevalenca HIV-okužbe zelo visoka, vendar je manj kot 1 % posvojenih otrok, okuženih s HIV. Otroci se lahko okužijo perinatalno, preko okuženih igel, starejši tudi ob spolnih zlorabah. Možnost prenosa pri porodu je odvisna od količine virusa v krvi (viremije) pri mami in znaša približno 25 %, vendar se močno zniža ob uporabi protivirusnega zdravljenja mame pred rojstvom. Večina okuženih otrok je brez izraženih simptomov. Na okužbo s HIV pomislimo pri otroku, ki preboleva pogoste okužbe, tudi oportunistične, ki ne raste in se počasneje psihomotorično razvija. Podobne težave lahko povzroča že samo bivanje v sirotišnicah, slabe življenjske razmere in posledična podhranjenost *(10)*.

Pred posvojitvijo otroci že opravijo presejalno testiranje v državi, od koder izhajajo, vendar so ti testi lahko nezanesljivi. Pri otrocih, mlajših od 18 mesecev, je treba opraviti HIV DNA z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), s katero dokazujemo prisotnost virusa in ne protiteles, saj so le-ta lahko prisotna do 18. meseca starosti zaradi prenosa preko posteljice. Ponovno jih testiramo čez šest mesecev s HIV encimskim imunskim testom (angl. *enzyme-linked immunosorbent assays*, ELISA). Pri otrocih, starejših od 18 mesecev, opravimo HIV ELISA presejalno testiranje *(2, 6, 10)*. V primeru pozitivnega rezultata je potrebno zdravljenje in sledenje pri specialistu pediatru z dodatnim znanjem infekcijskih bolezni.

Ošpice

Kljub temu da so v Sloveniji primeri ošpic redki, ocenjujejo, da letno po svetu zboli milijon ljudi. Virus ošpic se prenaša kapljično. Inkubacijska doba je 8–12 dni. Prvi klinični znaki so povišana telesna temperatura, kašelj, konjuktivitis in patognomonične Koplikove pege (bele pege na ustni sluznici). Izpuščaj po telesu se pojavi 4.–7. dan. Nevarnost za prenos okužbe je v prvi fazi do nekaj dni pred pojavom izpuščaja.

V večini držav po svetu je cepljenje proti ošpicam del nacionalnega programa. Kljub temu je veliko otrok v nerazvitih državah neprecepljenih. Razlogi so številni. Obstaja možnost cepljenja s slabše potentnimi cepivi in cepivi, ki so hranjena pri neprimerni temperaturi. Podhranjeni in kronično bolni otroci lahko na cepljenje ne odgovorijo popolno in imajo zaradi tega premajhno koncentracijo protiteles *(6)*.

Sifilis

Kongenitalni sifilis predstavlja pomemben zdravstveni problem v mnogih državah. Znotrajmaternična okužba s *Treponemo pallidum* lahko povzroča mrtvorojenost, *hydrops fetalis* ali prezgodnji porod. Pri okuženih otrocih lahko ugotavljamo povečana jetra in vranico, generalizirano povečane bezgavke, kožno-sluznične lezije, osteohondritis, psevdoparalizo, edem, makulozni izpuščaj, hemolitično anemijo ali trombocitopenijo, ki se lahko izrazijo do drugega meseca starosti. Kongenitalni sifilis lahko sprva poteka tudi brez izraženih simptomov in se klinična slika nevrosifilisa izrazi šele po drugem letu starosti. V veliko državah, v katerih je pojavnost sifilisa velika, testirajo vse otroke in jih tudi ustrezno zdravijo. Kljub temu so v nekaterih študijah pri posvojenih otrocih ugotavljali okužbo v treh odstotkih *(2, 4, 6, 10)*.

Pri presejalnem testiranju delamo netreponemalni (VDRL (angl. *venereal disease research laboratory test*)), in treponemalni (TPHA (angl. *Treponema pallidum particle agglutination assay*), FTA-ABS (angl. *fluorescent treponemal antibody absorption*)) test. V primeru pozitivnega testa je potreben pregled in nadaljnje vodenje in zdravljenje pri specialistu pediatru.

Tuberkuloza

Tuberkulozo povzroča *Mycobacterium tuberculosis*. Kljub uporabi cepiva BCG (bacil Calmette-Guérin) se v nerazvitih deželah tuberkuloza pojavlja zelo pogosto. V Rusiji in Ruski federaciji ter podsaharski Afriki, kjer postaja velik problem tudi odpornost, je pojavnost tuberkuloze od 100–300 primerov na 100.000 prebivalcev *(11)*. Latentna tuberkuloza (pri otroku najdemo pozitiven tuberkulinski kožni test in/ali pozitiven kvantiferonski test IGRA (angl. *interferon-gamma release assays*)) ob odsotnosti simptomov aktivne

tuberkuloze in normalnem rentgenogramu prsnih organov) se pri posvojenih otrocih po nekaterih študijah pojavlja v 30 %. Tudi aktivna oblika tuberkuloze ni redka *(2, 5, 6, 10–12)*.

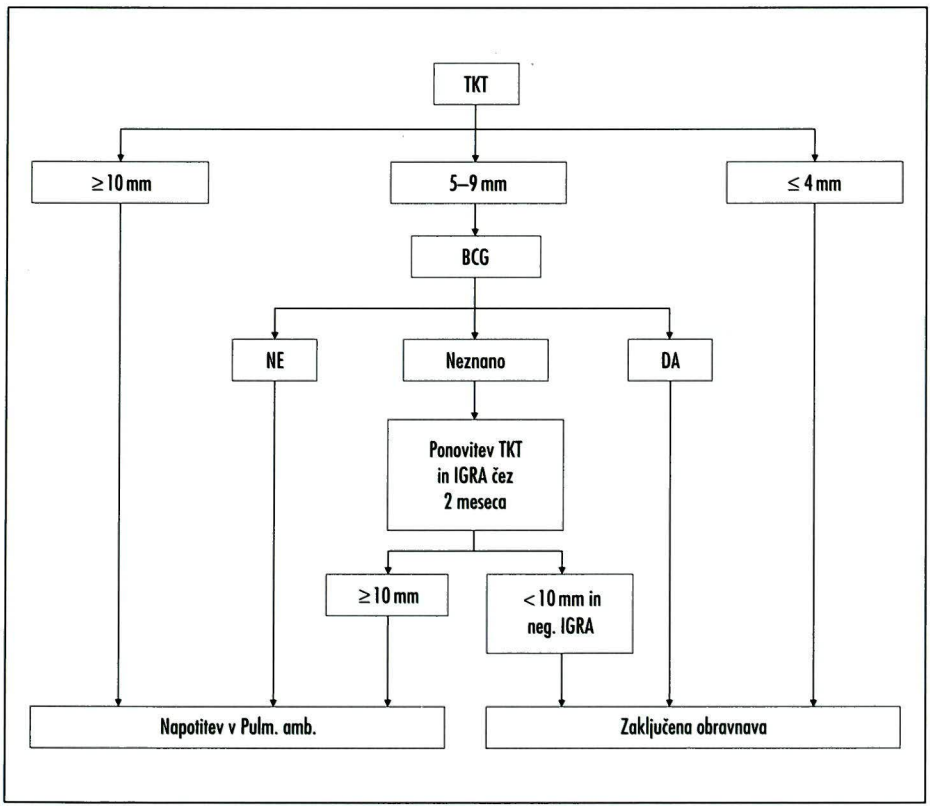
Po priporočilih Službe za pljučne bolezni Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani pri vseh posvojenih otrocih opravimo tuberkulinski kožni test (TKT) ter kvantiferonski test IGRA. TKT je lahko lažno pozitiven pri otrocih, ki so bili cepljeni s cepivom BCG, zato je treba pred TKT preveriti, če je bil otrok cepljen (cepilna knjižica, brazgotina).

TKT opravimo na volarni strani leve podlahti in ga odčitamo po treh dneh (72 urah). Rezultat izrazimo v milimetrih prečnega premera infiltrata (ne samo rdečine). V primeru ponovnega TKT test opravimo na volarni strani desne podlahti. V primeru pozitivnega IGRA ne glede na TKT je treba otroka napotiti k pediatru pulmologu. V primeru negativnega IGRA pa ravnamo po naslednjem algoritmu TKT, ki ga predstavlja slika 1.

Črevesni paraziti

Okužba s črevesnimi paraziti je najpogostejša okužba pri posvojenih otrocih. Najpogostejši povzročitelji so *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura in Strongyloides stercoralis*. Večjo prevalenco črevesnih parazitov so ugotavljali pri otrocih posvojenih iz Ukrajine, Etiopije in Rusije.

Na kronično okužbo s črevesnimi paraziti pomislimo pri otroku z neznačilnimi težavami z odvajanjem blata. Posledično lahko prihaja do zastoja v rasti, zastoja v kognitivnem razvoju, pogosto je prisotna eozinofilija, ob tem lahko tudi anemija.



Slika 1. *Algoritem obravnave pri pozitivnem IGRA in TKT. IGRA – angl. interferon-gamma release assays, TKT – tuberkulinski kožni test, Pulm. amb. – pulmološka ambulanta, BCG – cepivo (bacil Calmette-Guérin).*

Z enkratnim odvzemom blata na parazite dokažemo okužbo pri 79 % otrok, z dvema vzorcema pri 92 %, s tremi vzorci pa zajamemo vse okužene otroke. Zato tudi v našem protokolu za dokaz črevesnih okužb svetujemo pregled treh vzorcev blata *(2, 4–6, 10, 13)*.

Druge okužbe

Pri kliničnem pregledu lahko ugotavljamo bakterijsko vnetje kože – impetigo, glivične (kandidoza, tinea) ali ektoparazitske okužbe (garje, uši). Glivične in ektoparazitske okužbe se lahko hitro širijo med ljudmi. Otroka s kožnimi spremembami napotimo še k specialistu dermatologu. Malarija, tifus, lepra ali melioidoza se pri posvojenih otrocih pojavljajo zelo redko. Presejalnega testiranja za te bolezni ni, vseeno pa je treba na njih misliti v primeru, če otrok zboli *(2, 5, 6, 10)*.

PREDLOG SLOVENSKEGA PROTOKOLA

Ob pregledu pri otroku povzamemo anamnezo in pregledamo cepilno knjižico. Potreben je skrben klinični pregled. Preveriti je treba rastne krivulje (telesna teža, telesna višina, obseg glave), pri pregledu glave smo pozorni na spremembe v lasišču (tinea), barvo las (svetli, hitro lomeči se lasje so lahko znak podhranjenosti), visoko čelo in druge značilne spremembe lahko vidimo pri otrocih s srpastocelično anemijo. Otroci imajo pogosto trebuh nad nivojem prsnega koša. Tipamo lahko jetra in vranico, kar je lahko posledica pogostih okužb z malarijo. Potreben je tudi skrben nevrološki pregled. Poleg anamneze in kliničnega pregleda pa menimo, da so potrebne tudi laboratorijske in mikrobiološke preiskave krvi, urina in blata, ki jih prikazuje tabela 1.

CEPLJENJA

V državah, od koder prihajajo posvojeni otroci, obstajajo različni cepilni programi. Precepljenost prebivalstva je zelo odvisna od predela bivanja (v odročnih delih je slabša precepljenost), ekonomskega stanja in politične volje, kakovosti cepiv ter prisotnosti mednarodnih organizacij. Poleg tega je tudi pomemb-

Tabela 1. *Protokol preiskav pri posvojenih otrocih. CRP – C-reaktivni protein, DKS – diferencialna krvna slika, HAV – virus hepatitisa A, HCV – virus hepatitisa C, HIV – angl. human immunodeficiency virus, IGRA – angl. interferon-gamma release assays, PCR – angl. polymerase chain reaction, SR – sedimentacija eritrocitov, T_3 – trijodtironin, T_4 – tiroksin, TPHA – angl. treponema pallidum hemagglutination assay, TSH – tirotropin (angl. thyroid-stimulating hormone), VDRL – angl. veneral disease research laboratory test.*

Osnovne preiskave krvi	SR, CRP, hemogram, DKS, ionogram, jetrni testi
Dodatne preiskave krvi	Elektroforeza hemoglobinov Ščitnični hormoni (TSH, T_3, T_4)
Mikrobiološke preiskave krvi	Hepatitis A (IgG HAV) Hepatitis B • če ni cepljen: HBsAg, anti-HBc • če je cepljen: anti-HBs Hepatitis C (anti-HCV) HIV 1/2 • mlajši od 18 mesecev: HIV-PCR • starejši od 18 mesecev: anti-HIV 1/2 Sifilis (VDRL, TPHA) Tuberkulinski test, IGRA Serologija na *Strongyloides* spp. Serologija na *Schistosoma* spp. (če otrok prihaja iz države, kjer je shistosoma prisotna) Chagasova bolezen – serologija na *Trypanosoma cruzi* (pri posvojencih iz Srednje in Južne Amerike)
Mikrobiološke preiskave blata	Pregled blata na parazite trikrat
Mikrobiološke preiskave urina	Pregled urina na shistosomo

na politična situacija v državi, saj države z dolgoletnimi državljanskimi vojnami slabše izvajajo programe cepljenja. Problem predstavljajo tudi številni begunci, predvsem v Afriki. Mednarodne organizacije sicer poskušajo zagotoviti cepljenja otrok tudi na vojnih območjih in v begunskih centrih, vendar niso vedno uspešni oz. so cepljenja nepopolna.

Otroci, ki so posvojeni, postanejo slovenski državljani, kar pomeni tudi pravico in dolžnost do zagotovitve zaščite pred nalezljivimi boleznimi s cepljenji.

Zakon o nalezljivih boleznih določa, da je v Sloveniji obvezno cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskem kašlju, hemofilusu influence tipa b, otroški paralizi, ošpicam, mumpsu, rdečkam in hepatitisu B. V tabeli 2 je prikaza shema obveznih cepljenj v Sloveniji.

Pri posvojenih otrocih najprej preverimo dokumente oz. otrokovo cepilno knjižico, ki so jih starši prejeli ob posvojitvi. Poznati moramo tudi program cepljenja ter vrsto cepiv, ki jih uporabljajo v državi, iz katere otrok prihaja. Vrste cepiv se namreč lahko močno razlikujejo od naših, s tem pa tudi zaščita po cepljenju. Večkrat se tudi zgodi, da starši dokumentacije glede cepljenj nimajo, vedo le povedati, da je bil otrok cepljen. Postavlja se torej vprašanje, v kolikšni meri je otrok zaščiten proti posameznim boleznim. V primeru odsotnosti dokumentacije glede otrokovih prejetih cepljenj je zagotovo smiselno opraviti vsa cepljenja po slovenskem nacionalnem programu. Kadar pa imamo dokumentirano, kdaj in katera cepiva je otrok že prejel, pa je morda smiselno preveriti titre protiteles, da otroka ne obremenjujemo z nepotrebnimi cepljenji. Te odločitve morajo biti sprejete na nacionalnem nivoju v sodelovanju s pristojnimi službami.

Družine s posvojenimi otroci se večkrat vračajo nazaj na obisk v države, kjer so bili otroci posvojeni, zato že prvi pregled izkoristimo za svetovanje staršem glede dodatnih cepljenj in antimalarične zaščite; tako za starše, kot tudi za posvojene otroke. Veliko otrok, ki prihaja iz držav, ki so visoko endemične za hepatitis A, to bolezen preboli, zato je morda smiselno preveriti protitelesa proti hepatitisu A in jim v primeru negativnega izvida svetovati cepljenje. Cepljenje proti hepatitisu A ni del obveznega cepilnega programa. Prav tako niso del cepilnega programa cepljenja proti pnevmokoku, klopnemu meningoencefalitisu, noricam ali gripi. Tudi za ta cepljenja se starši odločajo individualno.

ZAKLJUČEK

Ker se na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja vedno pogosteje srečujemo s posvojenimi otroci, smo izdelali predlog protokola preiskav za posvojene otroke, s katerim bomo lažje in bolj sistematično pregledali vse otroke. Pregled in obravnavo otroka je treba prilagoditi otrokovi starosti, izvorni državi, znanih podatkih o otrokovih bioloških starših in pogojih bivanja pred posvojitvijo. Morebitne ugotovitve pri pregledu lahko zahtevajo dodatne preglede pri pediatrih različnih specialnosti.

Tabela 2. *Nacionalni program cepljenja v Sloveniji za leto 2013.*

Starost	Cepljenje
Prvo leto	Cepljenje s petvalentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskem kašlju, hemofilusu influence b in otroški paralizi s tremi odmerki
Drugo leto	Cepljenje s kombiniranim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam Poživitveni odmerek petvalentnega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskem kašlju, hemofilusu influence b in otroški paralizi
Vstop v šolo	Cepljenje s cepivom proti hepatitisu B Ponovno cepljenje s kombiniranim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam
Tretji razred	Ponovno cepljenje s cepivom proti davici, tetanusu in oslovskem kašlju
Osemnajsto leto	Ponovno cepljenje s cepivom proti tetanusu

Kljub vsem zgoraj naštetim okužbam, so otroci, ki so posvojeni v Slovenijo, večinoma zdravi. Velika večina držav, iz katerih izhajajo, vedno pogosteje pred posvojitvijo opravi testiranja in otroke vključi v nacionalne cepilne programe. Kljub temu je, zaradi v prispevku opisanih vzrokov, morda smiselno preveriti protitelesa proti boleznim in cepiti v primeru nizkih vrednosti protiteles. Izdelava teh priporočil mora biti usklajena na nacionalnem nivoju in je naša naloga za vnaprej, v sodelovanju s pristojnimi organi, ki so v Sloveniji odgovorni za izvajanje preventivnih dejavnosti.

LITERATURA

1. SURS: Priznanja in ugotovitve očetovstva, posvojitve otrok, Slovenija 2012 - končni podatki [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; c2013 [citirano 2013 Aug 14]. Dosegljivo na: http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?ID=5644.stat.si/novica_prikazi.aspx?ID=5644
2. Ampfolo K. Infectious disease issues in adoption of young children. Curr Opin Pediatr. 2013; 25 (1): 78–87.
3. Abdulla RY, Rice MA, Donauer S, et al. Hepatitis A in internationally adopted children: screening for acute and previous infections. Pediatrics. 2010; 126 (5): e1039–44.
4. Chen LH, Barnett ED, Wilson ME. Preventing infectious diseases during and after international adoption. Ann Intern Med. 2003; 139 (5 Pt 1): 371–8.
5. American Academy of Pediatrics. Medical evaluation of internationally adopted children for infectious diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, eds. Red Book: 2006 Report of the comittee on infectious diseases. Elk grove village: American academy of pediatrics; 2006. p. 182–9.
6. Murray TS, Groth ME, Weitzman C, et al. Epidemiology and management of infectious diseases in international adoptees. Clin Microbiol Rev. 2005; 18 (3): 510–20.
7. Stadler LP, Mezoff AG, Staat MA. Hepatitis B virus screening for internationally adopted children. Pediatrics. 2008; 122 (6): 1223–8.
8. Miller LC, Hendrie NW. Health of children adopted from China. Pediatrics. 2000; 105 (6): E76.
9. Ruxrungtham K, Brown T, Phanuphak P. HIV/AIDS in Asia. Lancet. 2004; 364: 69–82.
10. Miller LC. International adoption: infectious diseases issues. Clin Infect Dis. 2005; 40 (2): 286–93.
11. Long R, Boffa J. Why internationally adopted children should be screened for tuberculosis. CMAJ. 2007; 177 (2): 172–3.
12. World health organization. Global tuberculosis control 2012. Ženeva: World health organization; 2012 [citirano 2013 Jul 15]. Dosegljivo na: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ndex.html
13. Staat MA, Rice M, Donauer S, et al. Intestinal parasite screening in internationally adopted children: importance of multiple stool specimens. Pediatrics. 2011; 128 (3): e613–22.

Helena Biasizzo[1]

Malarija

Malaria

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: malarija, zdravljenje, potovanja

Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije kar 50 % svetovnega prebivalstva živi na področjih, kjer je malarija endemična. Leta 2010 je zaradi malarije umrlo 650.000 ljudi, večinoma majhni otroci v podsaharski Afriki. V razvitem svetu je malarija bolezen popotnikov. Okužbo pri človeku povzroča pet vrst plazmodijev: *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* in *knowlesi*. Zaščita pred piki komarjev in kemoprofilaksa sta izrednega pomena pri zmanjševanju možnosti za okužbo. Pri sumu na malarijo je ključnega pomena hitra diagnostika in čimprejšnja uvedba ustreznega zdravljenja, saj se malarija v nekaj urah lahko konča s smrtjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: malaria, treatment, travel

According to World Health Organization approximately 50% of world population lives in regions where malaria is endemic. In 2010, 650,000 people died of malaria, the majority of them were small children in Subsaharan Africa. In developed world, malaria is the disease of travellers. Five types of plasmodia can cause infection in humans: *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* and *knowlesi*. Measures of personal protection against mosquito bites and chemoprophylaxis are extremely important in reducing risk of infection. In case of clinical suspicion of malaria, prompt diagnostics and treatment are crucial for the best outcome as malaria can be lethal.

[1] Helena Biasizzo, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; helena.biasizzo@gmail.com

UVOD

Malarija je najverjetneje prisotna na svetu dlje kot človeštvo. V človeški zgodovini je imela pomembno vlogo, saj je vplivala na vzorce poselitve in celo na vojaške zmage in poraze. Prvo učinkovito zdravilo proti malariji je bil kinin, ki so ga pridobivali iz lubja kininovca v Peruju v 17. stoletju. Zaradi neustrezne rabe se je nanj hitro razvila odpornost. Danes so na voljo antimalariki novejšega datuma, na nekatere od teh pa so se že razvile odporne oblike. Malarija predstavlja velik zdravstveni problem v tropskem in subtropskem pasu, glede na vse večje število potovanj v endemične kraje pa se z malarijo pogosteje srečujemo tudi v neendemičnih področjih.

EPIDEMIOLOGIJA

Malarija je razširjena v revnejših tropskih in subtropskih deželah. Ocenjujejo, da kar 50 % svetovnega prebivalstva živi v deželah, kjer je malarija endemična. Po statističnih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je leta 2010 za malarijo zbolelo 216 milijonov ljudi. Istega leta je zaradi nje umrlo 650.000 ljudi, večina je bila majhnih otrok v podsaharski Afriki.

Najbolj ogroženi so otroci pod petim letom starosti, ker še niso razvili delne imunosti za malarijo, in nosečnice. Ogroženi so tudi popotniki iz neendemičnih dežel, ki potujejo v dežele, kjer je malarija prisotna, in zdomci iz malaričnih področij, ki se vračajo po več letih nazaj domov in večinoma ne jemljejo antimalarične zaščite.

Najpogostejši povzročitelj v Afriki je *Plasmodium falciparum*. Prisoten je tudi v jugovzhodni Aziji, Srednji in Južni Ameriki. V Aziji in Južni Ameriki je pogosta okužba s *P. vivax*.

Prenašalec plazmodija je komar *Anopheles*. Slednji živi do nadmorske višine 2.000 m, zato bivanje nad to višino ne predstavlja tveganja za okužbo. Predeli z veliko stoječe vode in deževna doba predstavljajo večje tveganje za okužbo, saj komar za svoje razmnoževanje potrebuje vodni medij.

POVZROČITELJ

Včasih so mislili, da je malarija posledica slabega močvirskega zraka oz. strupov iz močvirij – od tod tudi izvira ime malaria (lat. *mal* slab, *aria* zrak). Danes vemo, da bolezen povzročajo obvezne znotrajcelične praživali iz rodu *Plasmodium*. Poznamo več kot 100 vrst plazmodijev, ki so po večini zajedavci ptic in sesalcev. Po do sedaj znanih podatkih povzroča malarijo pri človeku pet vrst plazmodijev: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* in nedavno odkriti *P. knowlesi*.

P. falciparum povzroča večino obolenj in največ smrti zaradi malarije. Povzroča malarijo tropiko z nerednimi intervali vročine (vročina vsakih 36–48 ur). *P. vivax in P. ovale* povzročata malarijo terciano z vročino vsak tretji dan (interval 48 ur). Posebnost teh dveh vrst plazmodijev je v tem, da so lahko prisotni v jetrnih celicah kot speče oblike (hipnozoiti) in zato lahko še več let po okužbi pride do ponovnega izbruha bolezni. *P. malariae* in *P. knowlesi* povzročata malarijo kvartano z vročino vsak četrti dan (interval 72 ur).

Bolezen prenašajo na človeka samice komarjev iz rodu *Anopheles*, ki so najaktivnejši od mraka do zore. Možna je tudi okužba preko posteljice (kongenitalna malarija), s kontaminiranimi iglami, transplantacijo, transfuzijo in iatrogena okužba (v preteklosti so npr. z vnosom kužne krvi poskušali zdraviti sifilis in gonorejo) *(1)*.

ŽIVLJENJSKI KROG PLAZMODIJA

V življenjskem krogu plazmodija se izmenjujeta dva gostitelja: komar iz rodu *Anopheles* in vretenčar (v našem primeru človek). Samica iz rodu *Anopheles* z vbodom vnese v človeški organizem sporozoite. Vnesenih sporozoitov je lahko pri enem samem piku več tisoč. Tukaj se začne plazmodijev razvojni krog v človeku, ki ga lahko razdelimo na več faz:

- Sporozoiti že nekaj ur po piku izginejo iz periferne krvi in se naselijo v jetrnih celicah.
- V jetrih se začne jetrna (preeritrocitna) faza razvoja plazmodija. Sporozoit se v hepatocitu deli in nastane cisti podobna struktura, ki jo imenujemo preeritrocitni shizont. Ta vsebuje tisoče merozoitov in ko hepatocit poči, se ti sprostijo v kri. Jetrna faza traja približno en teden, odvisno od vrste plazmodija. Niti klinično niti laboratorijsko jetrne faze ne moremo zaznati.

- Pri okužbi s *P. vivax* in *P. ovale* poteka v jetrih proces, pri katerem se nekateri shizonti, ki vstopijo v hepatocite, spremenijo v posebne speče oblike, ki jih imenujemo hipnozoiti. Ti se lahko čez čas, tudi čez več let, spet aktivirajo, spremenijo v merozoite in povzročijo nov zagon bolezni. Pri drugih vrstah plazmodijev hipnozoiti ne nastajajo.
- Eritrocitna faza se začne, ko v krvi krožeči merozoiti preko membranskih receptorjev vstopijo v eritrocite. Tam se merozoit spremeni v trofozoit, ki zori, nato se njegovo jedro razdeli na 4–36 novih merozoitov. Eritrocit poči in v krvni obtok sprosti nove merozoite, ti napadejo nove eritrocite in s tem je krog sklenjen.
- Nekateri merozoiti se v eritrocitih razvijejo v nezrele spolne oblike (gametocite). Te nato krožijo v krvi človeka in propadejo, če jih v tem času ne vsrka samica komarja, v kateri se namnožijo in nato spet kot sporozoiti okužijo novega gostitelja.

PATOFIZIOLOGIJA

Klinični znaki in simptomi malarije so posledica razpada eritrocitov in sproščanja merozoitov v krvni obtok. Posebnost okužbe s *P. falciparum* je v tem, da zajedavec napade eritrocite vseh starosti in je že zaradi tega stopnja parazitemije večja. Poleg tega se pri okužbi s to vrsto parazita pojavijo na membranah zajedenih eritrocitov membranski adhezivni proteini, ki se vežejo na membrane kapilarnega endotelija. Ta pojav imenujemo citoadherenca. Okuženi eritrociti se tako prilepijo na endotelij drobnega žilja in ovirajo prehod krvi skozi kapilare. Istočasno se lahko okuženi eritrociti pritrdijo na neokužene (tvorijo rozete) ali pa na okužene eritrocite (aglutinacija). Vsi omenjeni procesi skupaj so zelo pomembni v patogenezi *P. falciparum* in v končni fazi povzročajo sekvestracijo eritrocitov v kapilarah vitalnih organov in motnje v pretoku krvi ter posledično ishemijo tkiva. Pri drugih vrstah plazmodijev do citoadherence ne pride *(2)*.

KLINIČNA SLIKA

Malarija se lahko kaže z različnimi simptomi in znaki. Pogosto je prisoten trias kliničnih znakov in simptomov: mrzlica, visoka vročina in potenje. Vendar velikokrat ni tako. Na začetku bolezni (pa tudi kasneje v poteku bolezni) je klinična slika lahko zelo neznačilna in nas zato lahko odvrne od pravilne diagnoze. Lahko je prisoten glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, slabost, bruhanje, driska, težko dihanje, zlatenica, lahko pa je prisotna samo vročina. Omeniti moramo, da je lahko klinična slika še bolj neznačilna pri popotnikih, ki jemljejo antimalarike in ti niso učinkoviti oz. jih jemljejo nedosledno. Pojav kožnega izpuščaja in povečane bezgavke govorita proti okužbi s plazmodijem *(3–7)*.

Za malarijske paroksizme so značilne tri faze:

- Hladna faza: pacient se trese, telesna temperatura narašča.
- Vroča faza: pacient ima nekaj ur povišano telesno temperaturo.
- Faza potenja: pacient se poti, telesna temperatura pa pada.

Paroksizmi sovpadajo s sprostitvijo merozoitov v krvni obtok. Ko so vsi paraziti v isti fazi razvoja (se istočasno sproščajo iz eritrocitov) rečemo, da so sinhronizirani in takrat se pojavi malarijski paroksizem. Pri okužbi s *P. vivax* in *P. falciparum* je to vsakih 48 ur. Vendar pa se ta vzorec začne pojavljati šele v drugem tednu okužbe, saj je za nastanek sinhronizacije potreben čas *(2–5)*. Glede na resnost klinične slike malarijo razdelimo na nezapleteno in zapleteno (tabela 1).

Zapletena malarija

Malarija se lahko v nekaj urah konča s smrtjo, zato je pomembno aktivno iskanje njenih zapletov. Najpogosteje je povzročena s *P. falciparum* s hudo prizadetostjo vitalnih organov, kot so možgani (cerebralna malarija), pljuča (pljučni edem), ledvice (ledvična odpoved) ali z metabolnimi ter hematološkimi manifestacijami, kot so anemija, hipoglikemija, acidoza, koagulopatija in cirkulatorni kolaps. V zadnjih letih poročajo tudi o zapleteni malariji, povzročeni s *P. vivax*.

Cerebralna malarija je pogost zaplet, ki se konča s smrtjo. Gre za difuzno moteno delovanje možganov zaradi mikroinfarktov v možganskih kapilarah. Nastopi lahko nenadoma ali postopno, večinoma v nekaj urah do dneh od nastopa vročine. Pozorni moramo biti na

Tabela 1. *Znaki in simptomi nezapletene in zapletene malarije. DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija.*

Nezapletena malarija	Zapletena malarija
• vročina	• mrzlica
• mrzlica	• potenje
• potenje	• glavobol
• hepatosplenomegalija	• bolečine v sklepih in mišicah
• bruhanje	• hipoglikemija
• driska	• bruhanje
• glavobol	• cerebralna malarija (motena zavest, epileptični napadi)
• bolečine v mišicah in sklepih	• acidoza (arterijski pH pod 7,25; bikarbonat v plazmi nad 15 mmol/l)
• bolečine v trebuhu	• pljučni edem
• kašelj	• hemoliza, zlatenica, anemija, DIK
• hemoliza in zlatenica	• hepatosplenomegalija
	• akutna ledvična odpoved
	• hemoglobinurija
	• hiperparazitemija

pojav epileptičnih napadov, ki so pri cerebralni malariji pogosti. Tonus mišic je lahko zvišan ali znižan. Meningealni znaki so negativni.

Hipoglikemija je pogost zaplet in se pojavi zaradi okvare jetrne glukoneogeneze zaradi sproščanja citokinov in porabe krvne glukoze s strani parazitov. Poleg tega moramo biti na pojav hipoglikemije še posebej pozorni pri zdravljenju s kininom. To zdravilo ima namreč to lastnost, da spodbuja celice trebušne slinavke k tvorbi inzulina, kar vodi posledično v hiperinzulinemijo in hipoglikemijo.

Huda anemija je posledica hemolize velikega števila eritrocitov. Če pride do hude anemije, so potrebne transfuzije krvi.

Nekardiogeni pljučni edem se lahko pojavi tudi nekaj dni po začetku zdravljenja z antimalariki. Mehanizem nastanka ni znan. Smrtnost je zelo visoka – do 80 %.

Akutna ledvična odpoved je v večini neoligurična. Mehanizem nastanka je najverjetneje sekvestracija eritrocitov v ledvičnih kapilarah in motnje mikrocirkulacije. »*Blackwater fever*« je nekoliko zastarel pojem, ki opisuje masivno znotrajžilno hemolizo s hemoglobinurijo in ledvično odpovedjo. Urin je črne barve (od tod tudi ime), če ga razredčimo, postane rdeč.

Acidoza je posledica anaerobnega metabolizma zaradi motene mikrocirkulacije v tkivih in tvorbe laktata. Bolniki acidozo v začetku skušajo korigirati s hitrim in globokim dihanjem (Kussmaulovo dihanje).

LABORATORIJSKE PREISKAVE

V krvni sliki je najpogostejša trombocitopenija, ki je prisotna v 80 % okužb. Število levkocitov v krvi je lahko normalno, lahko pa je prisotna levkopenija. Anemija se začne pojavljati šele v drugem tednu bolezni in pri visoki parazitemiji. Pri popotnikih je anemija redko prisotna, saj večinoma obiščejo zdravnika že ob nastopu bolezni, ko še ne pride do masovne hemolize eritrocitov. C-reaktivni protein (CRP) in prokalcitonin (angl. *procalcitonin*, PCT) sta navadno blago povišana, lahko pa sta visoka, predvsem pri P. *falciparum* in težjem poteku malarije *P. vivax*. Pogosto so prisotni patološki jetrni testi. Povišane vrednosti transaminaz ima 25 % bolnikov, pri tretjini bolnikov je povišan bilirubin. Pogoste so elektrolitske motnje, predvsem hiponatremija, lahko je povišan kreatinin. Pri visoki parazitemiji je pogosto prisotna hipoglikemija. Metabolna acidoza je značilna za hujše oblike malarije *(6, 7)*.

DIAGNOSTIKA

Kljub napredku v diagnostiki malarije v zadnjih letih je zlati standard za diagnozo malarije še vedno debela kaplja. Krvni razmaz pa je pomemben za določitev stopnje parazitemije in vrste plazmodija. Za izključitev malarije morajo biti vsaj trije razmazi negativni, en sam ne zadošča. Debelo kapljo in razmaz

ponavljamo 3 dni na 6–12 ur oz. do prvega pozitivnega rezultata. V zadnjih letih so na voljo tudi hitri imunokromatografski testi za malarijo. Prednost testa je v enostavni uporabi, hitrem rezultatu in možnost uporabe v odročnih krajih *(8, 9)*. Diagnostika malarije je predstavljena v posebnem prispevku.

ZDRAVLJENJE

Sum na malarijo je nujno stanje! Potrebna je takojšnja diagnostična obravnava (v roku 24 ur) in ob potrditvi diagnoze takojšnje zdravljenje. Ob močnem sumu na malarijo in/ali težjem kliničnem poteku je potrebno takojšnje izkustveno zdravljenje še pred potrditvijo diagnoze. Pri začetnem zdravljenju ali kadar ni mogoče zanesljivo določiti povzročitelja vedno začnemo zdraviti, kot da bi šlo za malarijo *falciparum*.

Izbor antimalarika je odvisen od vrste plazmodija, ki je povzročil malarijo, geografskega področja, kjer je bila malarija pridobljena (odpornost na določene antimalarike) in resnosti okužbe (zapletena malarija). Priporočila za zdravljenje malarije so podana v tabelah 2 in 3.

Sprejem v bolnišnico je potreben pri nejasnem vročinskem stanju pri popotnikih, ki pridejo iz malaričnega območja, pri zapleteni malariji, malariji tropiki (možno je poslabšanje bolezni kljub uvedbi zdravljenja), bolnikih, ki imajo pridružene kronične bolezni, če bolniki ne morejo jemati peroralne terapije

Tabela 2. *Zdravljenje nezapletene malarije. tbl – tableta.*

Zdravilo[a]	Režim zdravljenja za odrasle	Opombe
artemeter/lumefantrin (Riamet®) 20/120 mg	1 odmerek = 4 tbl (ob urah 0, 8, 24, 36, 48, 60)	
atovakon/progvanil (Malarone®) 250 mg/100 mg	4 tbl vsakih 24 ur, 3 dni	
kinin prašek (lat. *Chinini chloridum*) in doksiciklin ali klindamicin	600 mg/8 h, 7 dni 200 mg/dan, 7 dni 300 mg/8h, 7 dni	kontraindiciran v nosečnosti
klorokin 250 mg tbl	4 tbl takoj, 2 tbl ob urah 6, 24 in 48	Primeren za zdravljenje malarije, kjer še ni prišlo do odpornosti na klorokin (Srednja Amerika in Karibi).

[a] Meflokvin (Lariam®) uporabljamo za zdravljenje izjemno redko zaradi možnih hujših stranskih učinkov zdravila v terapevtskih odmerkih.

Tabela 3. *Zdravljenje zapletene malarije. tt – telesna teža, i. v. – intravenozno, p. o. – per os, i. m. – intramuskularno.*

Zdravilo	Režim zdravljenja za odrasle
artesunat in	2,4 mg/kg tt i. v. (ob urah 0, 12, 24 in nato dnevno). Bolnik naj prejme vsaj tri odmerke i. v. Ko je možno, preidemo na peroralno zdravljenje z enim od antimalarikov za zdravljenje nezapletene malarije (glej tabelo 2). Peroralno zdravljenje traja tri dni.
doksiciklin	200 mg/24 ur p. o. (7 dni)
artemeter	3,2 mg/kg tt i. m. prvi dan, nato 1,6 mg/kg tt dnevno. Ko je možno, preidemo na peroralno zdravljenje z enim od antimalarikov za zdravljenje nezapletene malarije (glej tabelo 2). Peroralno zdravljenje traja tri dni.
kinin-sol (lat. *Chinini dyhidrochloridum*) parenteralno	7 ml/kg tt v 30 minutah i. v., nato 10 mg/kg tt/8 ur i. v. Infuzija teče 4 ure. Zdravljenje traja 7 dni.
in doksiciklin	200 mg/24 ur p. o. (7 dni)

ali če svojci bolnika ne morejo redno nadzorovati *(1)*.

Zavedati se moramo, da se lahko nezdravljena malarija konča s smrtjo. Lahko se zgodi, da bo oboleli v nekaj urah potreboval zdravljenje v intenzivni enoti. Pri bolniku z malarijo moramo zato skrbno spremljati vitalne funkcije, stanje zavesti, nivo sladkorja v krvi in stanje hidracije. Zavedati se moramo, da se lahko po uvedbi terapije klinična slika poslabša. Pri cerebralni malariji so pogoste konvulzije. Pri pojavu le-teh moramo najprej izključiti hipoglikemijo in hipertermijo. Bolniki, ki bruhajo, so visoko febrilni in odvajajo tekoče blato, so v nevarnosti zaradi dehidracije. Pred začetkom nadomeščanja tekočin moramo natančno oceniti stanje hidracije bolnika. Tekočine moramo nadomeščati zelo pazljivo, saj lahko v nasprotnem primeru pride do pljučnega edema.

Eradikacijsko zdravljenje

Pri okužbi s *P. vivax* in *P. ovale* moramo z zdravili odstraniti tudi speče jetrne oblike plazmodijev (hipnozoite). Edino do sedaj znano zdravilo, ki vpliva na speče oblike plazmodijev, je primakin. Pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (angl. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G-6PD) je absolutna kontraindikacija za zdravljenje s primakinom, saj so se v preteklosti pri bolnikih z omenjeno boleznijo pojavile življenjsko ogrožajoče hemolize eritrocitov. Pomanjkanje encima G-6PD je prisotno v deželah Mediterana (Italija, Grčija in Armenija), Afriki in pri 10 % temnopoltih prebivalcev ZDA *(10)*. Po zaključenem zdravljenju z osnovnim antimalarikom zdravimo po shemi 30 mg/dan, 14 dni.

ODPORNOST NA ANTIMALARIKE

V večini držav, kjer je malarija endemična, so se že pojavile oblike, ki so odporne na določene antimalarike. Poznavanje geografskih področij z odpornimi oblikami je izredno pomembno za predpisovanje pravilnega zdravila za zdravljenje malarije in kemosupresije za preprečevanje malarije.

P. falciparum, odporen na klorokin, najdemo na vseh področjih, z izjemo Dominikanske republike, osrednje Amerike zahodno in severno od Panamskega prekopa, Mehike, Haitija, Argentine, severne Afrike in delov Bližnjega vzhoda. *P. falciparum*, odporen na meflokin, najdemo na Tajskem, v Mjanmaru in Kambodži. *P. vivax*, odporen na primakin, najdemo v Oceaniji, jugovzhodni Aziji in Somaliji. *P. falciparum*, odporen na derivate artemizina (artesunat in artemeter), najdemo na Tajskem, v Kambodži, Vietnamu in Mjanmaru *(11)*.

PONOVITEV MALARIJE

Recidiv oz. rekrudescenca je zgodnja ponovitev bolezni (po nekaj mesecih) zaradi perzistence plazmodija v krvi pri nezadostnem zdravljenju malarije ali odpornosti plazmodija na antimalarike.

Relaps je pozna ponovitev bolezni iz spečih oblik plazmodija, hipnozoitov, ki se lahko pojavi le pri okužbi s *P. vivax* in *P. ovale* tudi 2–3 leta po okužbi. *P. falciparum* nima spečih oblik in zato relapsi niso možni.

P. malariae lahko perzistira v krvi in se lahko ponovi tudi po 30 letih *(5)*.

ZAŠČITA PRED MALARIJO

Malarijo preprečujemo z zaščito pred piki komarjev (ekspozicijska profilaksa) in zdravili (kemosupresija).

Zaščita z zdravili – kemosupresija

Veliko popotnikov podcenjuje pomembnost antimalarične kemoprofilakse in se odloči, da je ne bo jemala. Razlogi so običajno zgodbe prijateljev o hudih stranskih učinkih, o malariji kljub doslednem jemanju profilakse in nepoznavanje ter podcenjevanje malarije kot bolezni. V teh primerih je zelo pomemben zdravnik, ki naj bodočega popotnika natančno seznani z možnimi stranskimi učinki antimalarikov, predvsem pa naj pojasni, kaj se lahko zgodi v primeru opustitve antimalarične profilakse, saj ravno opustitev profilakse predstavlja največje tveganje za okužbo. Vsekakor se moramo zavedati, da tudi dosledno jemanje antimalarikov 100 % ne prepreči malarije, prepreči pa hujši potek bolezni.

Antimalarično profilakso predpisujemo individualno. Upoštevati moramo tveganje za

okužbo, stranske učinke antimalarikov, zdravstveno stanje popotnika in odpornost plazmodijev na področju potovanja. Malarija je v veliki večini predelov sveta sezonska bolezen, ki se pojavi v deževni dobi (najugodnejši pogoji za razmnoževanje komarjev). Če se odločimo za potovanje izven deževne dobe, se možnost, da bi zboleli, zmanjša.

Poznamo več vrst antimalarikov za kemosupresijo – vsak ima svoje slabosti in prednosti. Največ se uporabljajo meflokin (Lariam®), atovakon/progvanil (Malarone®), doksiciklin in klorokin (Resochine®). Antimalarike začnemo jemati nekaj dni pred odhodom, jih jemljemo celotno potovanje in še nekaj dni oz. tednov po končanem potovanju. Pri nosečnicah, ki ne morejo preložiti potovanja v malarično področje, kjer je prisotna odpornost na klorokin, pride v poštev le meflokin (Lariam®). Zdravila za kemosupresijo, natančen režim jemanja in stranske učinke prikazuje tabela 4.

Popotniki, ki odpotujejo v malarična področja za več kot šest mesecev, predstavljajo z vidika zaščite pred malarijo poseben problem. Poučimo jih o zaščiti pred piki komarjev, znakih in simptomih bolezni in ukrepih ob obolenju. Pomembna je tudi odstranitev vseh možnih gojišč komarjev v okolici bivalnega prostora v malaričnem področju. Dosledno jemanje antimalarične profilakse se svetuje v predelih, kjer je tveganje za okužbo veliko (Afrika in nekateri predeli Papue Nove Gvineje). V odročnih delih Azije in Latinske Amerike, kjer je tveganje za okužbo majhno, se lahko odločimo za uporabo hitrih testov za malarijo in zdravila za samozdravljenje (angl. *stand-by-treatment*) *(12)*.

Samozdravljenje

Samozdravljenje predpišemo, če popotnik v malaričnem področju biva več mesecev, in sicer v okolju, kjer je dostop do zdravniške pomoči zelo omejen, ter v primerih, ko iz različnih razlogov ne more jemati antimalarič-

Tabela 4. *Zdravila za profilakso in režim jemanja. tbl – tableta.*

Zdravilo	Režim jemanja za odrasle	Trajanje jemanja	Kontraindikacije	Stranski učinki	Nosečnost
atovakon/progvanil (Malarone®)	1 tbl/dan (250/100 mg dnevno)	začnemo 2 dni pred odhodom, 1 tbl na dan v času bivanja in še 1 teden po odhodu iz malaričnega področja	okvara ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min),	bolečine v trebuhu, slabost, glavobol, bruhanje	ne
meflokin (Lariam®)	1 tbl na teden (250 mg/teden)	1–2 tedna pred vstopom na malarično področje, nadaljujemo 1 tbl na teden v času bivanja, po prihodu še 4 tedne 1 tbl na teden	psihiatrične motnje, epilepsija, motnje srčne prevodnosti, preobčutljivostne reakcije na meflokin, kinin, kinidin	psihoze, slabost, bruhanje, motnje spanja, depresija, anksioznost, vrtoglavica, panični napadi, halucinacije, agresija, paranoja, encefalopatija	da
doksiciklin	1 tbl na dan (100 mg/dan)	1–2 dni pred odhodom, med bivanjem na malaričnem področju, 28 dni po vrnitvi iz malaričnega področja	preobčutljivost na tetracikline	preobčutljivostna reakcija na sonce, vaginalna kandidoza, slabost, bruhanje	ne
klorokin	2 tbl na teden (1 tableta vsebuje 150 mg učinkovine)	enako kot meflokin		gastrointestinalne motnje, vrtoglavica, slabost, zameglјen vid, nespečnost, poslabšanje psoriaze	da

ne kemoprofilakse oz. je tveganje za malarijo nizko. V takih primerih popotnika natančno poučimo o simptomih in znakih malarije ter časovni okvir, v katerem se lahko malarija pojavi. Tukaj je na mestu tudi uporaba hitrih testov za malarijo, seveda če je popotnik vešč njihove uporabe in interpretacije rezultata. Za samozdravljenje nikoli ne predpišemo enakega zdravila kot za kemosupresijo. Priporoča se zdravljenje z Malaronom® (atovakon/progvanil) ali Riametom® (artemeter/lumefantrin) *(13)*.

Osebna zaščita

Osebna zaščita so vsi postopki, s katerimi zmanjšamo možnost pika komarja. Ker komar *Anopheles* pika od mraka do zore, čez noč uporabljamo mreže za spanje. Ta ukrep je relativno lahko izvedljiv v primerjavi z zaščito pred komarjem, ki prenaša dengo, ki pika od zore do mraka. Priporočamo uporabo svetlih (komarji imajo raje temne površine) in oblačil z dolgimi rokavi (da je izpostavljena površina čim manjša). Svetujemo uporabo repelentov, ki vsebujejo N,N-dietil-meta-toluamid (DEET). Repelent, ki ga uporabljamo, naj vsebuje čim višji odstotek DEET-ja (30–40 %).

Cepljenje

V preteklosti je bilo veliko naporov vloženih v razvoj cepiva proti malariji, vendar zaenkrat še brez uspeha. Trenutno učinkovito cepivo proti malariji ne obstaja *(14)*.

ZAKLJUČEK

Malarija je v svetu pogosta bolezen in sum nanjo je nujno stanje. Bolnika moramo v najkrajšem času pričeti zdraviti, saj se lahko bolezen v nekaj urah konča s smrtjo. Glede na to, da so v današnjem času migracije pogoste, se z »uvoženo« malarijo srečujemo tudi v državah, v katerih bolezen ni endemična. Zdravniki morajo pri bolniku, ki je bival v endemičnih področjih za malarijo, vedno pomisliti na možnost okužbe, saj je bolezen »mojster preobleke« in se lahko kaže z zelo pestro klinično sliko.

Bolezen še vedno ostaja velik zdravstveni problem tropskih in subtropskih področij. Pereča problematika je odpornost plazmodijev na antimalarike. Najučinkovitejše sredstvo proti okužbi bi bilo cepivo, vendar vsa dosedanja prizadevanja v tej smeri na žalost še niso obrodila sadov. Pomembno vlogo pri preprečevanju malarije imajo osebni zaščitni ukrepi in jemanje kemoprofilakse. V prihodnosti lahko zaradi globalizacijskih procesov in širjenja civilizacije v ruralna področja in poseganja v naravno okolje morda pričakujemo spremenjene geografske vzorce pojavnosti malarije.

LITERATURA

1. Schwartz E. Malaria in Travelers: Epidemiology, Clinical Aspects, and Treatment. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 187–228.
2. White NJ, Breman JG. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo Dl, et al., eds. Harrison's Principles of Internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1280–94.
3. WHO: Malaria [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/topics/malaria/en/
4. CDC: Malaria [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/MALARIA/
5. Gill GV, Beeching NJ. Malaria. In: Lecture notes in tropical medicine. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 55–72.
6. Kotar T. Malarija. Med Razgl. 2004; 43 Suppl 3: 75–82.
7. Lah LL, Vincek K. Malarija. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 67–75.
8. WHO: Malaria Rapid Diagnostic test performance [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2011 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/tdr/publications/documents/rdt3.pdf
9. Kobe JM. Laboratorijska diagnostika malarije in hitri presejalni testi za malarijske parazite. Med Razgl. 2009; 48 Suppl 4: 77–81.

10. Gill GV, Beeching NJ. Malaria. In: Lecture notes in tropical medicine. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 300–3.
11. WHO: Malaria [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/index.html
12. Schlagenhauf P. Malaria Prevention for Long-term Travellers. Zürich: Universität Zürich; 2009.
13. Ford L. Emergency Standby Treatment for Malaria [internet]. Liverpool School for Tropical Medicine; 2012 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.welltravelledclinics.co.uk/media/19389/emergency_standby_treatment_malaria_v3_3.07.12.pdf
14. WHO. Date Accessed. Malaria Vaccine Rainbow Tables [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/vaccine_research/links/Rainbow/en/index.html

KAR STORITE DANES
LAHKO VPLIVA NA NJIHOV JUTRI



PREPRIČLJIVA **VIRUSNA SUPRESIJA** VSE DO 240 TEDNOV[1]

PRI NEZDRAVLJENIH ODRASLIH S SHEMO, KI JE VKLJUČEVALA ISENTRESS® (RALTEGRAVIR, MSD)[1]

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe.

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli) in 26,06 mg laktoze monohidrata. **INDIKACIJE:** Zdravilo ISENTRESS je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih od 2 let starosti dalje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV. Priporočeni odmerek zdravila ISENTRESS za odrasle bolnike, mladostnike stare 12 let ali več in otroke stare od 6–11let in težke vsaj 25 kg je 400 mg dvakrat na dan. Za otroke od 2-11 let so na voljo tudi žvečilne tablete, ki se odmerjajo glede na maso do največjega odmerka 300 mg dvakrat na dan. Farmacevtski obliki nista ekvivalentni zato jih ni možno medsebojno zamenjevati. Bolnik lahko zdravilo jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter in pri starostnikih je treba zdravilo uporabljati previdno. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Povzeterk posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov in interakcij:** Farmakokinetika raltegravirja se na splošno znatno razlikuje tako med različnimi osebami kot pri posamezni osebi. Za povečanje koristi in zmanjšanje tveganja za virološki neuspeh ter razvoj odpornosti na raltegravir ga je treba uporabljati skupaj z dvema nukleozidnima razivalcerna NRTI. Bolnike z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, je treba spremljati ker pri njih obstaja večje tveganje za pojav resnih in potencialno smrtnih neželenih učinkov na jetra.Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava bolečine v sklepih, okorelosti sklepov ali težav pri gibanju poiskati zdravniško pomoč, ker so pri zdravljenju z raltegravirjem poročali tudi o osteonekrozi.Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resno klinično stanje ali poslabšanje simptomov. Opisane so bile tudi hude kožne in preobčutljivostne reakcije. Sočasna uporaba zdravila ISENTRESS z aluminijevimi in/ali magnezijevimi antacidi ni priporočljiva ker lahko pride do zmanjšanja plazemske koncentracije reltegravirja. Raltegravir ni substrat za encime citokroma P450 (CYP), ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A in ne inducira CYP3A4, ni zaviralec UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 in 2B7 ter ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega transporta zato ne pričakujemo, da bi lahko vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za te encime ali P-glikoprotein. Na osnovi in vitro ter in vivo študij se raltegravir v glavnem izloča s presnavljanjem z glukuronidacijo z UGT1A1.Farmakokinetika raltegravirja se znatno razlikuje tako med različnimi bolniki kot pri posameznem bolniku zato učinka pri posameznem bolniku ni možno natančno predvideti.V študijah medsebojnega delovanja raltegravir ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko tenofovirja, hormonskih kontraceptivov ali midazolama.Pri sočasni uporabi zdravila ISENTRESS in močnih induktorjev UGT1A1 (npr. rifampicin) je treba razmisliti o podvojitvi odmerka ker se plazemske vrednosti raltegravirja zniža, vpliv na učinkovitost pa ni znan. Manj močne induktorje (npr. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoide, šentjanževko, pioglitazon) se lahko uporablja skupaj s priporočenim odmerkom zdravila ISENTRESS.

Pri sočasni uporabi zdravila ISENTRESS in zdravil, ki so znani zaviralci UGT1A1 (npr. atazanavir, indinavir, sakvinavir, tenofovir), se lahko povečajo plazemske koncentracije raltegravirja, ampak prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri zdravih osebah so se pri sočasni uporabi zdravila ISENTRESS in omeprazola povečale vrednosti raltegravirja v plazmi. Zdravilo ISENTRESS se sme skupaj z zdravili, ki zvišujejo želodčni pH (npr. zaviralci protonske črpalke in antagonisti histaminskih receptorjev H2) uporabljati le, če je to nujno potrebno. **NEŽELENI UČINKI:** V kliničnih raziskavah so najbolj pogosto poročali o sledečih neželenih učinkih: zmanšanju apetita, nenormalnih sanjah, nespečnost, nočnih morah, nenormalnem obnašanju, depresiji, omotici, glavobolu, psihomotorični hiperaktivnosti, vrtoglavici, napihnjenosti in, bolečinah v trebuhu, zaprtju, driski, flatulenci, navzei, bruhanju,dispepsiji, izpuščajih, artralgijah, asteniji, utrujenosti ter atipičnih limfocitih, zvišani alanin-aminotransferaza, aspartat--aminotransferaza, kreatinin-kinazi, lipazi, pankreatični amilazi in triglicerídih v krvi. Za celoten seznam neželenih učinkov prosim preverite Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na sedežu družbe, pri naših strokovnih sodelavcih ali na spletni strani http://www.ema.europa.eu. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** Izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU, Velika Britanija **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 07/2013

References: 1. Rockstroh J, DeJesus E, Saag M, et al; for STARTMRK Study Team. Long-term safety and efficacy of raltegravir (RAL)-based versus efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naive HIV-1 infected patients: final 5-year double--blind results from STARTMRK. Poster presented at: AIDS 2012, XIX International AIDS Conference; 22–27 July 2012; Washington, DC, USA. Poster LBPE19. **2.** Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al; for STARTMRK Investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9692):796–806. **3.** Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al; for STARTMRK Investigators. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1–infected patients: 156-week results from STARTMRK. Clin Infect Dis. 2011;53(8):807–816.

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe. Samo za strokovno javnost.

MSD **Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.**
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana,
telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 49/50
Pripravljeno v Sloveniji, oktober 2013

ISENTRESS®
raltegravir, MSD

INFO-109770-0000 EXP: 10/2015

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 165–73

Iza Ciglenečki[1]

Popotnik in epidemije nalezljivih bolezni

Traveller and Disease Outbreaks

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovanje, nalezljive bolezni, epidemije, izbruh, denga, hemoragične mrzlice

Epidemije nalezljivih bolezni so že od zgodovine tesno povezane z mobilnostjo prebivalstva, trgovino, vojnami in potovanji. Popotnik je izpostavljen epidemičnim boleznim obiskanega področja, hkrati pa služi kot vektor, ki lahko zanese bolezni na prej neokužena področja. V prispevku opisujemo nekaj najpogostejših epidemičnih nalezljivih bolezni, s katerimi se lahko sreča popotnik (gripa, denga, čikungunja itd.) pa tudi nekaj redkejših, a vznemirljivejših (virusne hemoragične mrzlice, kolera, kuga itd.).

ABSTRACT

KEY WORDS: travel, infectious diseases, epidemics, outbreaks, dengue, haemorrhagic fevers

Outbreaks of infectious diseases have been closely linked to population movements with trade, armed conflicts and travel since ancient times. On one hand, traveller is exposed to epidemic disases of the visited area; on the other, he serves as vector with possible transmission of new diseases to previously unaffected territories. In the article, some of the most common epidemic diseases that might affect traveller (influenza, dengue, chikungunya etc.) as well as some less common, but more »exciting« ones (viral haemorrhagic fevers, cholera, plague etc.) are described.

[1] Mag. Iza Ciglenečki, dr. med., Médecins sans Frontièrs, Rue de Lausanne 78, 1202 Ženeva, Švica; iza_ciglenecki@yahoo.com

UVOD

Epidemije nalezljivih bolezni so tesno povezane s potovanji: prvi raziskovalci in osvojevalci novih ozemelj so množično podlegali neznanim tropskim boleznim, s seboj pa so prinesli bolezni starega sveta, ki so se pogosto z vrtoglavo hitrostjo širile med neimunim domačim prebivalstvom. Tako je še danes. Največjo zabeleženo epidemijo kolere na Haitiju – od začetka epidemije konec leta 2010 pa do danes je bilo zabeleženih več kot 600.000 primerov in 8.000 smrti (dejansko število je verjetno še veliko večje) – so tja verjetno zanesli nepalski mirovniki *(1)*.

Epidemije nalezljivih bolezni vplivajo na potek zgodovine: kuga ali črna smrt srednjega veka je zdesetkala tedanje evropsko prebivalstvo; črne koze, ošpice in tifus, ki so jih evropski osvajalci zanesli v na novo odkrite predele sveta, so v nekaj mesecih praktično iztrebile tamkajšnje prebivalstvo (Amerika); epidemija gripe v letih 1918–1919 je terjala smrt 50 milijonov ljudi, tj. več kot prva svetovna vojna *(2)*.

Danes uporabljamo pojem porajajoče se nalezljive bolezni, s katerim opisujemo na novo odkrite bolezni – aids, sindrom akutne respiratorne stiske (SARS), pandemična gripa A1N1, respiratorni sindrom Srednjega vzhoda (angl. *middle-east respiratory syndrom*, MERS) – bolezni, ki se ponovno pojavljajo (ali pa nas njihova prisotnost ponovno preseneti, npr. kuga), spremenjeni povročitelji (gripa) ali na novo pridobljena odpornost proti antibiotikom. A pojav novih bolezni ni posebnost 21. stoletja.

Pojav in širjenje epidemij sta tesno povezana z razvojem civilizacije in vedno večjo mobilnostjo prebivalstva, povezano predvsem s širjenjem trgovine. Epidemije so se najverjetne prvič pojavile v neolitiku, pred več kot 10.000 leti, z razvojem poljedelstva, udomačenjem živali in prvimi stalnimi naselbinami. Tesen stik z živalmi je omogočil preskok povročiteljev z živali na človeka (npr. ošpice, črne koze in tuberkuloza), povečana gostota prebivastva pa je omogočila hitro širjenje bolezni *(3)*. Nove trgovske povezave konec rimskega imperija in v srednjem veku so z vzhoda pripeljala epidemije kuge in črnih koz. Z industrijsko revolucijo in novimi, hitrejšimi prevoznimi sredstvi so se širile nove pandemije – kolera v 19. stoletju in gripa v začetku 20. stoletja. Danes lahko pridemo okoli sveta v nekaj dneh, hitreje od inkubacijske dobe večine epidemičnih bolezni. Tak je primer SARS, ki se je iz hotela v Hong Kongu v nekaj dneh razširil na tri celine *(4)*.

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) definira izbruh kot pojav več primerov nalezljive bolezni, kot bi ga pričakovali v določeni populaciji v določenem zemljepisnem območju in časovnem obdobju. Kot izbruh šteje tudi posamezen primer dolgo časa odsotne bolezni ali še na zemljepisnem območju nedokazane bolezni pa tudi posamezen primer prej neznane bolezni *(5)*.

V članku bomo omenili nekaj izbranih epidemičnih nalezljivih bolezni – pogostejših pa tudi nekatere bolj eksotične, ki polnijo naslovnice časopisov ali pa že z imenom pri nepoučenem popotniku zbujajo strah. Razdelili jih bomo glede na povzročitelja (virusi ali bakterije); znotraj vsakega podpoglavja so naprej opisane tiste, ki se pri popotnikih pojavljajo pogosteje. Malarija in driske, ki se prav tako lahko pojavljajo v obliki epidemij in v tem času predstavljajo bistveno večje tveganje za popotnika, so opisane na drugem mestu v zborniku.

VIRUSNE EPIDEMIČNE BOLEZNI

Gripa

»Navadna sezonska« gripa je najverjetneje najpogostejša prepričljiva epidemična bolezen pri popotnikih *(6)*. Na južni polobli je sezona gripe v tamkajšnjih zimskih mesecih, medtem ko se v tropskih krajih lahko pojavlja vse leto.

V analizi vzrokov bolezni po vrnitvi s potovanja v sentinelnih klinikah za popotnike so dihalne okužbe predstavljale 10 % diagnoz, od teh gripa le 8 % *(7)*. A slednja je pri večini sicer zdravih potnikov samoomejujoča vročinska bolezen, ki v večini primerov mine pred vrnitvijo domov. V prospektivni študiji 1.450 popotnikov švicarske klinike, ki so potovali v tropske in subtropske kraje (popotniki so izpolnili vprašalnik in dali vzorec krvi pred in po potovanju) so dokazali 1 % mesečno pojavnost potrjene in 2,3 % mesečno pojavnost verjetne gripe *(6)*. Pri potnikih z večjim

tveganjem, starejših, nosečnicah in bolnikih s kroničnimi boleznimi, je svetovano cepljenje pred potovanjem, vendar moramo biti pozorni na sestavo cepiva, saj je ta pogosto različna za severno in južno poloblo.

Denga

Denga je najpogostejša med epidemičnimi boleznimi pri popotnikih. Denga in njena zapletena različica »težka« denga, kamor po novi klasifikaciji SZO uvrščamo vse oblike denge hemoragične mrzlice in denge šok sindroma, sta dve izmed najznačilnejših predstavnikov porajajočih se bolezni in se med vsemi virusnimi boleznimi širita najhitreje, tako zemljepisno kot po številu primerov. Denga je stara bolezen, epidemije so bile opisane v Ameriki v 17. stoletju; »težka« denga pa je nova bolezen, prvič opisana leta 1959 na Filipinih *(8)*.

Število prijavljenih primerov se od 50. let prejšnjega stoletja eksponentno povečuje; SZO ocenjuje, da se z dengo v najmanj 100 državah letno okuži 50 milijonov ljudi *(8)*. Širi se v države, kjer je prej ni bilo (vključno z Evropo, kjer so avtohtoni primeri denge opisani na Portugalskem, v Franciji in na Hrvaškem) *(9)*. Nekoč predvsem bolezen urbanega okolja se danes širi tudi v ruralne predele.

Dengo povzročajo štirje sorodni virusi (DEN 1, 2, 3 in 4), ki jih prenaša komar *Aedes*. Okužba z enim virusom povzroči doživljenjsko odpornost proti istemu tipu virusa, odpornost proti ostalim pa je le začasna. »Težka« denga je skoraj vedno povezana s sekundarno okužbo z drugim tipom virusa *(8, 10)*. Večina (do 90 %) okužb je asimptomatskih. Večina kliničnih oblik je nezapletenih, v 10 % pa se razvije »težka« denga. Smrtnost primerno zdravljene težke denge znaša manj kot 1 %.

Klasična denga je vročinsko obolenje z izpuščajem, ki ga spremljajo glavobol in hude bolečine v sklepih in mišicah (angl. *breakbone fever*). »Težko« dengo označujejo prisotnost povečane prepustnosti kapilar (šok in nabiranje tekočin z oteženim dihanjem), krvavitve ali organska odpoved (jetrna odpoved s povišanimi transaminazami, motnjami zavesti in prizadetostjo srca) *(8)*. Zdravljenje je samo podporno, pomembna pa je zgodnja prepoznava težkih oblik. SZO definira opozorilne znake znotraj definicije klasične denge, ob katerih je verjetnost razvoja težke oblike večja. Za laboratorijsko diagnozo v zgodnji fazi je treba dokazati prisotnost virusa ali antigena, saj se protitelesa pojavijo šele po nekaj dneh. Na tržišču so tudi dokaj zanesljivi hitri testi, ki omogočajo zaznavo antigena in protiteles *(11)*.

Denga je za malarijo najpogostejši vzrok vročinskega stanja po vrnitvi iz tropov *(12)*. Tveganje za popotnika je največje v jugovzhodni Aziji ter Južni in Srednji Ameriki; tveganje pri popotovanju v Afriko je manjše, a število primerov se tudi tam povečuje. Epidemiologija Afrike je posebna: čeprav so opisane epidemije zelo redke (trenutno v Angoli), zanjo vedno pogosteje obolevajo popotniki, prisotnost več vrst virusov denge pa so potrdile tudi serološke študije med lokalnim prebivalstvom *(13, 14)*.

Cepivo je v razvoju, a je zaenkrat še daleč od tržišča *(15)*. Edini način za zmanjšanje tveganja je skrbna zaščita pred piki komarjev, kar pa zaradi dnevne aktivnosti komarjev *Aedes* ni enostavno.

Čikungunja

Čikungunjo, ki jo povzroča virus z istim imenom, prenašajo tako kot dengo različne vrste komarjev *Aedes*. Virus je bil prvič izoliran v Tanzaniji leta 1953 in od takrat je bila bolezen dokazana v številnih krajih Afrike in Azije. Po nekaj desetletjih odsotnosti oz. minimalne aktivnosti se je bolezen ponovno vrnila v obliki epidemij velikanskih razsežnosti, predvsem v Indijskem oceanu *(16, 17)*. Najprej se je pojavila v Keniji leta 2004 na otoku Lamu, kjer je zbolelo 70 % prebivalcev, leta 2005 je na otoku Grande Comore na Komorskih otokih zbolelo 68 % od 314.000 prebivalcev. V letih 2005–2006 je na Reunionu zbolela tretjina prebivalcev, prvič pa so zabeleži tudi smrtne primere. V istem obdobju je bilo v epidemiji v Indiji zabeleženih 1,3 milijona primerov. Viremični potnik iz Indije naj bi bil tudi indeks primer manjšega avtohtonega izbruha v Italiji *(18)*.

Čikungunja je le redko smrtno nevarna bolezen, je pa izredno neprijetna. Za razliko od denge je večina okužb simptomatskih. Je vročinsko obolenje z izpuščajem, ki ga spremljajo močne bolečine v sklepih – po njih je bolezen dobila ime. Čikungunja pomeni

v enem od lokalnih tanzanijskih jezikov »tisti, ki je upognjen«. Bolečine v sklepih lahko vztrajajo več let po akutni bolezni. Opisana smrtnost v epidemijah po letu 2005 je 1 na 1.000 primerov, večinoma pri novorojenčkih in starejših ter pri bolnikih s kroničnimi obolenji *(16)*.

Potnik lahko zmanjša tveganje z zaščito pred piki komarjev preko dneva. Trenutno so epidemije zabeležene na Filipinih in v Singapurju *(19, 20)*.

Hepatitis E

Epidemije hepatitisa E se pojavljajo periodično povsod v deželah v razvoju, v času med epidemijami pa se pojavljajo sporadični primeri. Prva velika epidemija hepatitisa E je bila naknadno dokazana v Indiji, večje epidemije pa so v zadnjem času zajele Ugando, Kitajsko in Indijo *(21)*. Smrtnost v času epidemij je 0,2–4,0 %, v zadnjem trimesečju nosečnosti pa doseže 10–25 %. Hepatitis E se pojavlja tudi v razvitih deželah, avtohtoni primeri so opisani tako v Evropi, Severni Ameriki in Novi Zelandiji, številne študije pa opisujejo relativno visoko prekuženost prebivalstva (52 % pri krvodajalcih v Franciji) *(22)*. Na Kitajskem je registrirano visoko učinkovito cepivo proti hepatitisu E, ki pa zaenkrat ni v širši uporabi *(23)*.

S cepljenjem preprečljive otroške nalezljive bolezni

Ošpice, rdečke, mumps in otroško paralizo smo v Sloveniji, kjer znaša precepljenost prebivalstva nad 95 %, praktično iztrebili že pred leti. Temu ni tako drugod po svetu, kjer se tudi v razvitih deželah zaradi prenizke precepljenosti te bolezni vračajo.

Ošpice so ena najbolj nalezljivih in najnevarnejših med otroškimi nalezljivimi boleznimi. V času epidemij v deželah v razvoju je umrljivost okoli 3 %, v gosto naseljenih begunskih taboriščih pa tudi do 25 %. V razvitih deželah je umrljivost zanemarljiva, možni pa so zapleti (encefalitis ali subakutni sklerozantni panencefalitis).

Pred uvedbo cepljenja je do 15. leta starosti ošpice prebolelo 90 % otrok. S širjenjem precepljenosti prebivalstva se je pojavnost in umrljivost zaradi ošpic med letoma 2000 in 2011 znižala za 71 %, a v zadnjih letih opažamo porast pojavnosti ošpic po vsem svetu, razen zahodnega Pacifika in Amerike *(24)*. Večje epidemije v zadnjem času so opisane v Demokratični republiki Kongo, Franciji, Romuniji in Ukrajini. Z aktivnim kroženjem virusa je neimun popotnik izpostavljen precejšnjemu tveganju (vsaka neimuna oseba, izpostavljena ošpicam, bo zbolela), pa tudi sodelovanju pri nadaljnjem širjenju bolezni. V Slovenijo je po več letih brez primerov ošpice zanesel irski popotnik, čemur je sledil manjši bolnišnični izbruh *(25)*. Prenos ošpic je opisan na križarkah in letalih *(26, 27)*.

Rdečke so blago virusno obolenje, ki je pomembno predvsem zaradi kongenitalnega rubela sindroma. Trenutno sta večji epidemiji rdečk opisani na Japonskem (več kot 10.000 prijavljenih primerov od januarja do junija 2013) in na Poljskem (več kot 21.000 primerov od januarja do aprila 2013) *(28, 29)*. V obeh primerih zbolevajo predvsem mlajši moški, ki so bili izključeni iz zgodnejših cepilnih programov. Ameriški Center za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) je izdal opozorilo neimunim nosečnicam, naj se izogibajo nenujnim potovanjem na Japonsko *(30)*.

Novi koronavirusi

SARS je nova infekcijska bolezen, prvič opisana na Kitajskem konec leta 2002 v provinci Guangdong. Okuženi popotnik v hotelu v Hongkongu je okužil več oseb, ki so novo okužbo v nekaj dneh ponesle tudi v Kanado, Singapur in Vietnam *(4)*. Izbruh se je končal julija 2003 z 8.098 verjetnimi in 774 smrtnimi primeri, opisanimi v 29 državah *(31)*.

SARS je povzročil novo prepoznan koronavirus, katerega vir je bil najverjetneje neposreden preskok z živalskega rezervoarja, kar potrjuje tudi dejstvo, da je imela večina prvih primerov v Guangdongu v anamnezi stik z divjimi živalmi na živilskih tržnicah. Številni delavci na teh tržnicah so imeli protitelesa proti SARS, ne da bi sami zboleli, 99 % homologni virus pa so dokazali pri nekaterih živalskih vrstah *(32)*.

MERS je prav tako novo odkrito virusno obolenje, povzročeno z novim koronavirusom, ki se je prvič pojavil leta 2012 v Savdski Ara-

biji. Do danes (14. avgust 2013) je bilo zabeleženih 94 potrjenih primerov in 46 smrti, večina pri bolnikih s kroničnimi boleznimi. Primeri so bili dokazani v osmih državah, vsi z epidemiološko povezavo do štirih držav Bližnjega vzhoda *(33)*.

Virusne hemoragične mrzlice

Tveganje, da se nalezemo virusnih hemoragičnih mrzlic (VHM) na običajnem potovanju, je zanemarljivo majhno, so pa posledice vsakega posameznega primera toliko večje, tako zaradi tveganja prenosa okužbe kot cene potencialne evakuacije, izolacije in zdravljenja. Še zlasti vznemirjajoče so okužbe s filovirusi (Ebola in Marburg) ter mrzlico Lassa, ki se prenašajo z neposrednim stikom, in katerih epidemije so značilno povezane z bolnišničnim prenosom. V tabeli 1 so naštete hemoragične mrzlice, ki so bile opisane pri popotnikih. Najpogostejša VHM pri popotnikih je »težka« denga, ki jo podrobneje opisujemo zgoraj.

Naslednja po pogostnosti je mrzlica Lassa, ki je razširjena v zahodni Afriki. Večina primerov poteka asimptomatsko ali v blagi obliki, zapletena hemoragična oblika se razvije pri manjšini bolnikov. Ocenjujejo, da je mrzlica Lassa vzrok 200.000 okužb, 3.000 smrti in 30.000 primerov gluhote letno *(34)*. V zadnjih 30 letih je bilo pri popotnikih zabeleženih 31 primerov, tretjina pri zdravstvenem osebju *(35, 36)*.

Relativno pogosta, predvsem v Evropi in Aziji, je hantavirusna hemoragična mrzlica z renalnim sindromom; opisani so večji izbruhi pri vojakih med 1. svetovno in korejsko vojno *(35)*.

Opisanih primerov rumene mrzlice je pri popotnikih malo, odkar je na voljo cepivo; primeri so skoraj izključno pri necepljenih popotnikih *(35)*.

Filovirusne hemoragične mrzlice so pri popotnikih zelo redke, opisana sta le dva primera okužbe z Ebolo (eden pri biologinji, ki je izvajala biopsijo na okuženem šimpanzu na Slonokoščeni obali, in drugi pri južnoafriškem zdravniku, ki se je okužil v Gabonu). Pomembnejše so okužbe z mrzlico Marburg, do katere je v štirih od petih opisanih primerov prišlo pri turističnem obisku jam, naseljenih z netopirji (dva primera v Keniji v 80. letih in dva primera v Ugandi leta 2008) *(35)*.

Tabela 1. *Virusne hemoragične mrzlice, opisane pri popotnikih (35). CCHF – Krimsko-Kongoška hemoragična mrzlica (angl. Crimean-Congo hemorrhagic fever), RVF – mrzlica Rift valley (angl. Rift Valley fever), HFRS – hemoragična mrzlica z renalnim sindromom (angl. hemorrhagic fever with renal syndrome), HPS – hemoragična mrzlica s pulmonalnim sindromom (angl. hemorrhagic pulmonary syndrome).*

Virus	Rezervoar	Način okužbe	Lokacija
Arenaviridae			
Mrzlica Lassa	glodavci	stik – neposreden ali z urinom; bolnišnično	zahodna Afrika
Lujo	neznan	neznan, bolnišnično	podsaharska Afrika
Filoviridae			
Ebola	netopirji	bolnišnično, laboratorij	podsaharska Afrika
Marburg	netopirji	netopirji, bolnišnično, laboratorij	podsaharska Afrika
Bunyaviridae			
CCHF	živina	klop ali stik s telesnimi tekočinami okužene živali, bolnišnično	podsaharska Afrika, Evrazija
RVF	živina	komar *Aedes*; stik telesnimi tekočinami okužene živali	podsaharska Afrika, Bližnji vzhod
Hantaan HFRS	glodavci	aerosol okuženega urina, laboratorij	Azija in Evropa
Hantaan HPS	glodavci	aerosol okuženega urina	Amerika
Flaviviridae			
Rumena mrzlica	opice	komarja *Aedes* in *Haemagogus*	Afrika in Latinska Amerika

BAKTERIJSKE EPIDEMIČNE BOLEZNI

Meningokokni meningitis

Epidemični meningitis se pojavlja v zimskih mesecih v t. i. meningitičnem pasu podsaharske Afrike, v 22 deželah od Senegala do Etiopije. Meningitis se prenaša s kapljično okužbo med ljudmi, pomembna je vloga zdravih prenašalcev, ni pa izvenčloveškega rezervoarja. Med letoma 1993 in 2012 je bilo zabeleženih skoraj milijon primerov, število smrti zaradi meningitisa pa je ocenjeno na 100.000. Najpogostejši povročitelj je *Neisseria meningitidis* seroskupine A. SZO od leta 2010 vpeljuje preventivno cepljenje proti meningokoku skupine A v deželah meningitičnega pasu s konjugiranim cepivom (MenAfriVac – konjugirano cepivo za razliko od polisaharidnega preprečuje tudi bacilonoštvo). Do konca leta 2012 je bilo cepljenih več kot 100 milijonov prebivalcev desetih držav, do leta 2016 pa naj bi dobilo prvi odmerek cepiva 300 milijonov prebivalcev, starih 1–30 let, v vseh 26 deželah meningitičnega pasu. V že precepljenih predelih je meningokok A praktično izginil, zabeleženih pa je bilo več epidemij meningokoka W135 *(37)*.

Trebušni tifus in paratifus

Trebušni tifus je endemičen v Aziji, Južni in Srednji Ameriki pa tudi v Afriki, redno pa se pojavlja tudi v obliki večjih epidemij (Zimbabve 2011–2013) *(38)*. Večina okužb je povzročenih s *Salmonello* Typhi, povečuje pa se pojavnost paratifusa, zlasti v Aziji. Tveganje za neimunega popotnika je precejšnje, v analizi pojavnosti bolezni, ki jih lahko preprečimo s cepljenjem, pri bolnih popotnikih po vrnitvi je bil trebušni tifus najpogostejši *(39)*. Kar tretjina primerov je bila povročena s *S.* Paratyphi, proti kateri pri nas dostopno parenteralno cepivo ni učinkovito *(39)*. Trebušni tifus je natančneje predstavljen v posebnem prispevku Trebušni tifus in paratifus.

Leptospiroza

Leptospiroza je najpogostejša bakterijska zoonoza. Pojavlja se po vsem svetu, predvsem pa v vlažnih tropih in subtropih. Po oceni SZO je letna pojavnost v tropih 10–100 na 100.000 prebivalcev, v času epidemij pa tudi veliko višja, a te ocene so zelo ohlapne, saj je leptospiroza ena najbolj neprepoznanih bolezni *(40)*. Več študij vzrokov febrilnega stanja v tropskih krajih je dokazalo presenetljivo pogostnost leptospiroze – v 14 % primerov v Kambodži, 17 % primerov na tajsko-burmanski meji itd. *(41)*. Primarni gostitelj so različni sesalci, ki leptospire izločajo z urinom. Leptospire lahko v okolju preživijo več mesecev, človek pa se okuži ob stiku z urinom (neposredno ali preko z urinom okuženega okolja): leptospire zaidejo v telo preko prask in odrgnin, sluznic ali z inhalacijo aerosolov *(42)*. Leptospiroza lahko poteka kot blago gripi podobno obolenje ali pa kot težka bolezen z visoko umrljivostjo. Ker je potek podoben številnim drugim pogostim boleznim, kot so gripa, denga, malarija in hepatitisi, ostaja velikokrat neprepoznana, še zlasti v blažjih oblikah. Laboratorijska potrditev je zapletena in možna samo v posebno usposobljenih laboratorijih.

Vedno pogosteje je omenjana pri popotnikih, predvsem v povezavi z ekstremnimi športi in drugimi avanturističnimi dejavnostmi, ki vodijo potnika v neposreden stik z naravo in živalmi. Opisan je na primer izbruh pri atletih, ki so sodelovali na »Eco-Challenge-Sabah« vzdržljivostni tekmi na malezijskem Borneu leta 2000: od kontaktiranih 189 atletov (od skupaj 304, ki so sodelovali na tekmi), jih je 42 % prebolelo dokazano leptospirozo, in od teh jih je 36 % potrebovalo bolnišnično zdravljenje *(43)*. V analizi vzrokov smrtno nevarnih okužb pri 3.665 popotnikih po vrnitvi s potovanja je bila leptospiroza dokazan vzrok pri 2,4 % bolnikov *(44)*.

Oslovski kašelj

Oslovski kašelj je eden najpogostejših povzročiteljev dolgotrajnega kašlja pri odraslih, a je pogosto neprepoznan. Kljub rutinskemu cepljenju se bolezen vedno pogosteje pojavlja pri odraslih s pojemajočo imunostjo *(45, 46)*. Ta po opravljenjem rutinskem cepljenju ni doživljenjska, bistveno hitreje pa pojenja pri osebah, cepljenih z acelularnim cepivom *(47)*. Za popotnika je tveganje večje v času epidemij (trenutno v ZDA), za popotnike priporočajo poživitven odmerek TdaP cepiva.

Kolera

Kolera je vodena driska, ki lahko v težki obliki zaradi hude dehidracije povzroči smrt prej zdravega odraslega v nekaj urah. V razvitem svetu je izginila z izboljšanjem sanitarnih razmer, v endemični in epidemični obliki pa ostaja prisotna v Aziji, Afriki in Latinski Ameriki. Število prijavljenih primerov se povečuje; v zadnjih letih smo bili priča večim vsenacionalnim epidemijam z več 100.000 primeri (Haiti, Zimbabve in Angola). Tveganje za popotnika, ki upošteva osnovne preventivne ukrepe, je zelo majhno. Opisanih je nekaj primerov kolere pri potnikih po vrnitvi s Haitija in Dominikanske republike in Kube, pred leti pa je bilo opisanih tudi nekaj izbruhov kolere v povezavi z okuženo hrano na letih iz endemičnih predelov *(48–51)*. Potnikom z večjim tveganjem je na voljo peroralno cepivo, celo-celično mrtvo cepivo, ki vsebuje tudi B-podenoto toksina, in delno varuje tudi pred drisko, povzročeno z *E. coli*.

Kuga

Verjetnost kuge je pri popotniku sicer zelo majhna, po drugi strani pa še zdaleč ni le zanimivost iz zgodovinskih knjig. Kuga je endemična v številnih predelih sveta: največ primerov letno prispeva Afrika, predvsem Demokratična republika Kongo ter Madagaskar in Uganda, izbruhi pa so bili zabeleženi tudi v severni Afriki, Alžiriji in Libiji. V Aziji je kuga endemična na Kitajskem in Mongoliji, vsako leto pa je vsaj nekaj primerov zabeleženih v ZDA *(52)*.

ZAKLJUČEK

Vse večja mobilnost prebivalstva z istočasno urbanizacijo in nenehnim večanjem števila prebivalcev ustvarja idealne razmere za širjenje epidemij. Številni viri na svetovnem spletu sledijo razvoju epidemij, kjer se lahko popotnik pouči o trenutni epidemiološki situaciji. Tudi zdravnik, ki obravnava bolnega popotnika po vrnitvi domov, mora pri diferencialni diagnostiki upoštevati nenehno spreminjajočo se epidemološko sliko obiskanega področja.

LITERATURA

1. Frerichs RR, Keim PS, Barrais R, et al. Nepalese origin of cholera epidemic in Haiti. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 158–63.
2. Aberth J. Conclusion. In: Aberth J, ed. Plagues in world history. Lanham: The Rowman & Littlefield Publishing group; 2011. p. 179–84.
3. Diamond J. Lethal gift of livestock. The evolution of germs. In: Diamond J, ed. Guns, germs and steel. London: Vintage; 2005. p. 195–205.
4. Parashar UD, Anderson LJ. Severe acute respiratory syndrome: review and lessons of the 2003 outbreak. Int J Epidemiol. 2004; 33: 628–34.
5. WHO: Disease outbreaks [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Aug 22]. Dosegljivo na: http://www.who.int/topics/disease_outbreaks/en/
6. Mutsch M, Tavernini M, Marx A, et al. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. Clin Inf Dis. 2005; 40: 1282–7.
7. Leder K, Libman MD, Sotir MJ. Illness in returned travelers. Ann Intern Med. 2013; 158: 924.
8. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Ženeva: World Health Organization; 2009.
9. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, et al. Autochtonous dengue fever in Croatia, August–September 2010. Euro Surveill. 2011; 16: 1980–5.
10. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, et al. Dengue. N Engl J Med. 2012; 366: 1423–32.
11. Andries AC, Duong V, Ngan C, et al. Field evaluation and impact on clinical management of a rapid diagnostic kit that detects dengue NS1, IgM and IgG. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6: E1993.
12. Leder K, Torresi J, Brownstein JS, et al. Travel-associated illness trends and clusters, 2000–2010. Emerg Infect Dis. 2013; 19: 1049–73.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Ongoing Dengue Epidemic – Angola, June 2013. MMWR. 2013; 62: 504–7.
14. Amarasinghe A, Kuritsk JN, Letson GW, et al. Dengue virus infection in Africa. Emerg Infect Dis. 2011; 17 (8): 1349–54.
15. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet. 2012; 380 (9853): 1559–67.
16. Staples Erin J, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. Clin Inf Dis. 2009; 49: 942–8.
17. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al. »Chikungunya: a re-emerging virus.« Lancet. 2012; 379: 662–71.
18. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, et al. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. Euro Surveill. 2007; 12: 32–60.
19. ProMED-mail. ProMED-mail 2013; 4 Aug: 20130804.1862679 [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 15]. Dosegljivo na: http://www.promedmail.org
20. ProMED-mail. ProMED-mail 2013; 13 Aug: 20130813.1877862 [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 15]. Dosegljivo na: http://www.promedmail.org
21. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012; 379: 2477–88.
22. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. Emerg Infect Dis. 2011; 17: 2309–12.
23. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis Evaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376: 895–902.
24. World Health Organization. Progress in global control and regional elimination of measles, 2000–2011. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88: 29–36.
25. Grgic-Vitek M, Frelih T, Ucakar V, et al. Spotlight on measles 2010: A cluster of measles in a hospital setting in Slovenia, March 2010. Euro Surveill [internet]. 2010 [citirano 2013 Aug 22]; 15 (20). Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19573
26. Mitruka K, Felsen CB, Tomianovic D, et al. Measles, rubella, and varicella among the crew of a cruise ship sailing from Florida, United States, 2006. J Travel Med. 2012; 19: 233–7.
27. Edelson PJ. Patterns of measles transmission among airplane travellers. Travel Med Infect Dis. 2012; 10: 230–5.
28. Paradowska-Stankiewicz I, Czarkowski MP, Derrough T, et al. Ongoing outbreak of rubella among young male adults in Poland: increased risk of congenital rubella infections. Euro Surveill [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 22]; 18 (21). Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20485
29. Centers for Disease Control and Prevention. Nationwide Rubella Epidemic – Japan, 2013. MMWR. 2013; 62: 457–62.
30. CDC: Rubella (German Measles) in Japan [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/rubella-japan
31. WHO. Cumulative number of reported probable cases of severe acute respiratory syndrome (SARS) [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2003 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/csr/sars/country/en/
32. Shetty NP, Shetty PS. Epidemiology of diseases in the tropics. In: Cook GC, Zumla AI, eds. Manson's tropical diseases. London: Sanders; 2009. p. 31.
33. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – update 1 august 2013 [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/coronavirus_infections/en/index.html
34. Solomon T, Thomson G. Viral haemorrhagic fevers. In: Cook GC, Zumla AI, eds. Manson's tropical diseases. London: Sanders; 2009. p. 763–85.
35. Beeching NJ, Fletcher TE, Hill DR, et al. Travellers and viral haemorrhagic fevers: what are the risks? Int J Antimicrob Agents. 2010; 36 (S1): S26–35.
36. ProMED-mail. ProMED-mail 2011; 10 March: 20110310.0778 [internet]. 2011 [citirano 2013 Aug 15]. Dosegljivo na: http://www.promedmail.org
37. World Health Organization. Meningococcal disease in countries of the African meningitis belt, 2012 – emerging needs and future perspectives. Wkly Epidemiol Rec. 2013, 38: 129–36.
38. ProMED-mail. ProMED-mail 2012; 9 Dec: 20121209.1443859 [internet]. 2012 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.promedmail.org
39. Boggild AK, Castelli F, Gautret P, et al. Vaccine preventable diseases in returned international travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. Vaccine. 2010; 28: 7389–95.
40. World Health Organization. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. Ženeva: WHO; 2003.
41. Colleen L, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: an emerging disease in travellers. Travel Med Infect Dis. 2010; 8: 33–9.

42. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. Clin Microbiol Infect. 2011; 17: 494–501.
43. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al. Leptospirosis in »Eco-Challenge« athletes, Malaysian Borneo, 2000. Emerg Infect Dis [internet]. 2003 [citirano 2013 Aug 23]; 9: 702–7. Dosegljivo na: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/6/02-0751.htm
44. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, et al. Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers – a GeoSentinel multicenter study, 1996–2011. Am J Trop Med Hyg. 2013; 88: 397–404.
45. Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis – Not Just for Kids. N Engl J Med. 2005; 352: 1215–22.
46. Frumkin K. Pertussis and Persistent Cough: Practical, Clinical and Epidemiologic Issues. J Emerg Med. 2013; 44: 889–95.
47. Witt MA, Arias L, Katz PH, et al. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. Clin Infect Dis. 2013; 56: 1248–54.
48. GIDEON [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://web.gideononline.com/web/epidemiology/index.php
49. ProMED-mail. ProMED-mail 2013; 18. Aug: 20130818.1886948 [internet]. 2013 [citirano 2013 Aug 18]. Dosegljivo na: http://www.promedmail.org
50. Sutton RG. An outbreak of cholera in Australia due to food served in flight on an international aircraft. J Hyg (Lond). 1974; 72: 441–51.
51. Eberhart-Phillips J, Besser RE, Tormey MP, et al. An outbreak of cholera from food served on an international aircraft. Epidemiol Infect. 1996; 116: 9–13.
52. World Health Organization. Human plague: review of regional morbidity and mortality, 2004–2009. Wkly Epidemiol Rec. 2009; 85: 40–5.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 175–81

Mateja Logar[1]

Trebušni tifus in paratifus

Typhoid and Paratyphoid Fever

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tifus, paratifus, enterična vročica, tifusne salmonele

Trebušni tifus in paratifus ostajata pomembna vzroka obolevnosti in smrtnosti predvsem pri otrocih in mladostnikih v južni in jugovzhodni Aziji, kjer sta bolezni posledica slabih sanitarnih razmer in slabe dostopnosti do čiste pitne vode. Incidenca trebušnega tifusa in paratifusa pri popotnikih je 3–30 na 100.000 popotnikov v industrijsko manj razvite države. Zaradi neznačilne klinične slike moramo na bolezen predvsem pomisliti, ko imamo v ambulanti bolnika z vročino, ki se je vrnil s potovanja po za trebušni tifus endemskih krajih. Trenutno skrb predstavljata povečana pojavnost paratifusa A v Aziji, proti kateremu nimamo ustreznega cepiva, in vedno večje število okužb, ki jih povzročajo proti številnim antibiotikom odporni sevi. Postopoma se pojavlja odpornost proti zdravilom, ki jih uporabljamo kot izkustveno zdravljenje (fluorokinoloni in cefalosporini), kar predstavlja dodatne težave pri zdravljenju. Azitromicin se je izkazal za učinkovito možnost zdravljenja nezapletenih oblik trebušnega tifusa. Cepljenje proti trebušnemu tifusu svetujemo vsem, ki potujejo v področja z zmernim do visokim tveganjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: typhus, paratyphus, enteric fever, typhoid salmonella

Typhoid and paratyphoid fever are still important causes of illness and death, particularly among children and adolescents in South and Southeast Asia, where enteric fever is associated with poor sanitation and unsafe food and water. The incidence of typhoid and paratyphoid fever is estimated to be between 3–30 cases per 100,000 travellers to developing countries. Typhoid vaccination is recommended for all who travel to moderate- to high-risk countries. Because of the nonspecific clinical presentation of enteric fever, a high index of suspicion is important in febrile travellers who have travelled to areas of endemicity. Recent concerns are the increasing incidence of paratyphoid fever in Asia, which is not covered by available typhoid vaccines, and the emergence of infections caused by antibiotic-resistant strains. Antimicrobial resistance has sequentially emerged to traditional first-line drugs, fluoroquinolones, and third-generation cephalosporins, posing patient treatment challenges. Azithromycin has proven to be an effective alternative for treatment of uncomplicated typhoid fever.

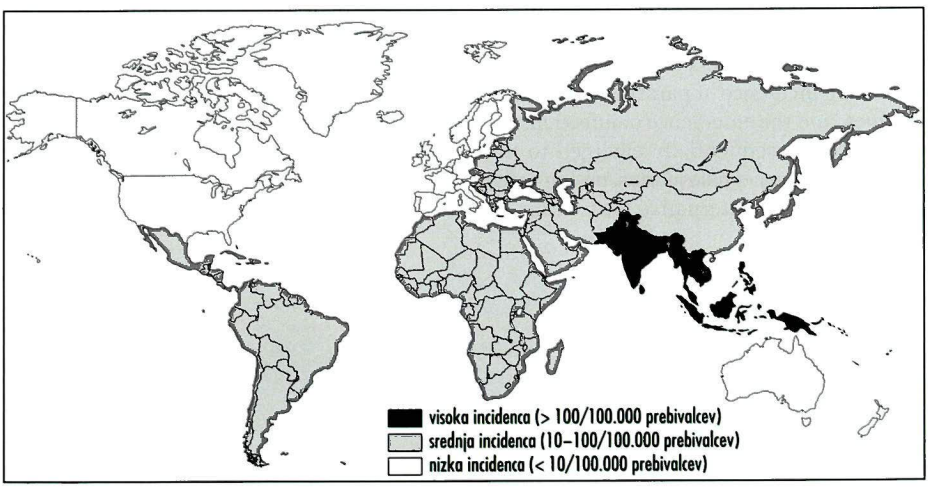
[1] Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; mateja.logar@mf.uni-lj.si

UVOD

Trebušni tifus in paratifus sta posebni obliki salmonelne okužbe, ki poteka v obliki sistemske bolezni. S skupnim imenom ju imenujemo enterična vročica. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) zboli zaradi trebušnega tifusa vsako leto 16–33 milijonov ljudi. Ocenjujejo, da jih umre 200.–600.000 *(1, 2)*. V industrializiranih državah trebušnega tifusa praktično ni več. Najpogosteje se pojavlja v Indiji, kjer je incidenca tudi do 980 primerov bolezni na 100.000 prebivalcev; prav tako pogosta je v Indoneziji in jugovzhodni Aziji, kjer letna incidenca znaša 100–200 primerov na 100.000 prebivalcev *(3)*. Področja z zmernim tveganjem za trebušni tifus so drugi deli Azije, Afrika, Srednja in Južna Amerika, Karibsko otočje in Oceanija (razen Avstralije in Nove Zelandije) (slika 1) *(4)*. Med drugo svetovno vojno in v letih po njej je bil trebušni tifus endemičen tudi v Sloveniji. V zadnjih desetletjih ga v Sloveniji in drugih industrializiranih deželah srečujemo predvsem pri popotnikih, ki so potovali po endemičnih področjih *(3, 4)*. V retrospektivni raziskavi na Švedskem so ugotovili, da je splošno tveganje za popotnike, da zbolijo za trebušnim tifusom, 0,13 na 100.000 popotnikov in za paratifus 0,28 na 100.000 popotnikov. Tveganje se je povečalo predvsem, če so potovali v industrijsko manj razvite države. Izstopale so predvsem države na indijski podcelini, kjer je bilo tveganje za trebušni tifus 41,7 na 100.000 popotnikov ter za paratifus 37,5 *(5)*.

ETIOLOGIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Trebušni tifus povzroča bakterija *Salmonella enterica* serotip Typhi (*S.* Typhi), medtem ko paratifus povzročajo *Salmonella enterica* serotip Paratyphi (*S.* Paratyphi) A, B in C, ki spadajo v skupino tifusnih salmonel. Edini rezervoar zanje je človek. *S.* Typhi in *S.* Paratyphi sta pogojno anaerobni, po Gramu negativni, paličasti bacili z bički. Sodijo v družino *Enterobacteriaceae*. Za diagnostiko in identifikacijo so pomembni trije antigenski sistemi: somatski (O), površinski in bičkov (H) antigen. Antigeni O so odporni na toploto in jih uporabljamo za serološko razlikovanje posameznih serotipov. Površinski antigen najdemo tudi pri ostalih enterobakterijah. Kadar je prisoten pri salmonelah, lahko moti aglutinacijo s protitelesi O. Specifičen površinski antigen je antigen Vi, ki se pojavlja samo pri treh salmonelnih serovarih: Typhi, Paratyphi C in Dublin. Antigen H je občutljiv na toploto, protitelesa proti temu antigenu imobilizirajo salmonele in povzročijo aglutinacijo, kar uporabljamo pri serološki diagnostiki in tipizaciji salmonelnih okužb. V endemskih področjih pri domačinih pogosteje dokažemo okužbe



Slika 1. *Incidenca trebušnega tifusa (6).*

Tabela 1. *Geografska porazdelitev Salmonelle Typhi in Paratyphi (3).*

Povzročitelj	Geografska porazdelitev
S. Paratyphi A	Indijska podcelina
S. Paratyphi B	Indonezija, Malezija, Sredozemlje, Južna Amerika
S. Paratyphi C	Afrika
S. Typhi	Indijska podcelina, jugovzhodna Azija

s S. Typhi. Predvsem pri popotnikih v zadnjih letih večkrat dokažemo tudi okužbe s S. Paratyphi A. V tabeli 1 prikazujemo geografsko porazdelitev tifusnih salmonel *(3)*.

Trebušni tifus in paratifus se prenašata na različna načina. Medtem ko je infektivni odmerek za nastanek okužbe s S. Typhi okrog 100 bakterij, znaša ta za okužbo s S. Paratyphi okrog 1.000 bakterij. V različnih raziskavah so dokazali, da se med lokalnimi prebivalci v endemičnih krajih, trebušni tifus pogosteje širi neposredno s človeka na človeka, medtem ko je glavni vir okužbe za paratifus z iztrebki onesnažena hrana, v kateri se salmonele lahko še dodatno razmnožujejo. Popotniki se z obema povzročitelja najpogosteje okužijo z uživanjem oporečne hrane *(5)*.

Trebušni tifus enako pogosto prizadene oba spola. V endemskih področjih zbolevajo pogosteje otroci in mladi odrasli. Okužba se navadno prenaša neposredno (fekalno-oralno), redkeje posredno (z okuženo vodo in živili). V endemičnih krajih se pojavlja tako v sušnem obdobju, ko je malo vode in je slabša osebna higiena, kot v deževnem obdobju, ko pride do odplavljanja fekalnega materiala v pitno vodo.

Hujši potek pričakujemo pri starostnikih in dojenčkih, bolnikih s prirojenimi in pridobljenimi motnjami imunskega odziva ter bolnikih z anomalijami žolčnih vodov, gobavostjo, shistosomozo, bartonelozo in histoplazmozo. Razlog za težji potek je najverjetneje v tem, da pri teh skupinah pride do negativnega imunomodulatornega učinka, ki ima za posledico zmanjšano delovanje makrofagov na tifusne salmonele *(7)*.

Pri popotnikih je tveganje za okužbo povezano z regijo, v kateri potujejo. Globalno je tveganje za trebušni tifus pri popotnikih 1 na 100.000 potovanj, medtem ko je tveganje pri popotnikih na indijski podcelini kar 30 na 100.000 potovanj. Večje tveganje imajo tisti, ki potujejo po podeželju, ne upoštevajo načel glede varne hrane in pijače in pred potovanjem niso bili na posvetu v ambulanti za potovalno medicino. Pogosteje zbolevajo tudi ljudje, ki odhajajo v endemske kraje na obisk k svojcem oz. prijateljem *(3, 4)*.

PATOGENEZA

Tifusne salmonele, ki preživijo prehod skozi kislo okolje v želodcu, pridejo v tanko črevo, kjer se razmnožujejo v črevesni svetlini in skozi epitelne celice dosežejo lamino proprijo. Skozi črevesno epitelno plast prehajajo v vakuoli, obdani s celično membrano, zato povzročijo minimalno okvaro črevesne sluznice in blago drisko. Antigen Vi, ki je na površini S. Typhi, namreč preprečuje izrazit vnetni odgovor z nevtrofilci in hkrati omogoča preživetje salmonel v krvi. Iz sluznice se razširijo v Peyerjeve plošče in mezenterialne bezgavke, ki se zato povečajo. Salmonele se tukaj razmnožujejo ter vdrejo v kri (primarna bakteriemija) in limfatični sistem. Bakterije v krvi pogosto najdemo znotraj mononuklearnih belih krvničk. Okužba se na ta način razširi v ostali retikuloendotelni sistem, kjer se salmonele spet razmnožujejo, vdrejo v kri (sekundarna bakteriemija) in razširijo po telesu. Razmnoževanje v retikuloendotelnem sistemu je razlog za večino kliničnih znakov sistemske okužbe pri trebušnem tifusu in paratifusu. Tifusne salmonele se nato naselijo v tkivnih makrofagih v jetrih, vranici in kostnem mozgu. Ti znotrajcelični mikrobi so najverjetneje razlog za ponovitve bolezni in lokalizirane okužbe, kot so perikarditis, visceralni abscesi ali osteomielitis. Zaradi mikroskopsko majhnih okvar, ki nastanejo ob prehodu salmonel skozi sluznico, lahko pride tudi

do dodatne bakteriemije z drugimi črevesnimi bakterijami *(7, 8)*.

KLINIČNA SLIKA

Inkubacija po zaužitju *S.* Typhi in *S.* Paratyphi je 2–3 tedne. Klinično ne moremo ločiti med trebušnim tifusom in paratifusom. Za trebušni tifus je najznačilnejša vročina, ki se prične postopno in iz dneva v dan narašča za 0,5–1,0 °C; mrzlice praviloma ni. Po 5–7 dneh je vročina enakomerno visoka (39–41 °C) z majhnimi dnevnimi nihanji (lat. *febris continua*), če ne jemljemo zdravil za zniževanje vročine. Ob tem so lahko prisotne neznačilne težave (slabo počutje, izguba apetita, slabost in utrujenost). Drugi do tretji teden se lahko pri nezdravljenih bolnikih pojavi mrzlica. Visoka vročina vztraja 10–14 dni, nato prične postopoma upadati. Srčna frekvenca je manjša, kot bi ustrezalo zvišani telesni temperaturi (relativna bradikardija). Zelo pogost je tudi glavobol, ki je lahko vodilni znak okužbe; če ga ni, je malo verjetno, da gre za trebušni tifus. Pri večini se postopoma pojavijo trebušne težave (bolečine, siljenje na bruhanje in bruhanje, zaprtje ali driska), ki so pogostejše in izrazitejše pri otrocih. Driska se pri otrocih pojavlja v približno 60–80 %; pri odraslih je manj pogosta, v kar 30 % pa je prisotno zaprtje.

Približno deseti dan bolezni se na koži pojavijo rozeole, to so drobne (2–4 mm), makulozne, rožnate spremembe, ki na pritisk zbledijo. Najprej se pojavijo na trebuhu, nato pa se razširijo na prsni koš, hrbet in nadlaket. Pojavljajo se pri 5–30 % bolnikov, ki se okužijo s *S.* Typhi, medtem ko jih pri paratifusu ne najdemo. Ugotavljamo lahko tudi povečana jetra in vranico. Pri pregledu moramo vedno oceniti tudi bolnikovo stanje zavesti.

V endemičnih področjih imajo bolniki (domačini) poleg naštetih simptomov in znakov še različne manj pogoste težave. Tretji teden bolezni se pri nezdravljenih bolnikih pojavijo različne nevropsihiatrične manifestacije, po katerih ima bolezen tudi ime (grško *typhos* pomeni oblak, zamračenost). Najprej se pojavita depresija in apatija, ki se spremenita v agitiranost, zmedenost in delirij, ki na koncu preide v komo. Koma je slab napovedni znak *(3–5, 7, 9)*.

Pomembni zapleti trebušnega tifusa so krvavitve (2–10 %), predrtje črevesne stene (1–3 %), cirkulatorni kolaps pri hudo bolnih in prizadetost drugih organov (miokarditis, perikarditis, endokarditis, pljučnica, hepatitis, abscesi v čvrstih organih, zavora kostnega mozga itd.). Ponovitev bolezni po zdravljenju (8–12 %) se pojavi približno dva tedna po umiritvi simptomov. Potek je blažji kot pri prvem zagonu *(3, 7, 10)*. Kljub velikemu številu ponovitev še vedno ni jasno, kateri so dejavniki, ki privedejo do ponovitve bolezni *(10)*.

Če bolniki izločajo tifusne salmonele več kot tri mesece, je zelo verjetno, da bodo postali dolgotrajni izločevalci salmonel. Kronično bacilonoštvo se pojavi pri približno 1–6 % bolnikov po prebolelem trebušnem tifusu *(3, 7)*.

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Ob ustreznem antibiotičnem zdravljenju je izid bolezni dober, smrtnost je manjša od 1 %. Pri domačinih v endemskih področjih je smrtnost tudi do 30 %. Na endemičnih področjih se smrtnost povečuje zaradi vedno pogostejše odpornosti povzročitelja *S.* Typhi proti številnim antibiotikom. Blažji potek bolezni pričakujemo tudi pri popotnikih, ki so bili cepljeni proti trebušnemu tifusu, a so vseeno zboleli *(3)*.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev vse vročinske bolezni z odsotnostjo specifičnih simptomov – npr. endokarditis, malarija *falciparum*, tularemija, sepsa, leptospiroza, bruceloza, vročica denga, gripa, rikecijske bolezni, Hodgkinova bolezen in temporalni arteritis. Ob izraziti trebušni simptomatiki moramo pomisliti na abscese v trebuhu, amebni jetrni absces ali vnetje slepiča *(7)*.

DIAGNOZA

Na trebušni tifus pomislimo na temelju klinične slike (visoka vročina, glavobol, trebušne težave, rozeole itd.). Telesni pregled nam le malo pripomore k postavitvi diagnoze, občasno najdemo relativno bradikardijo in/ali rozeole. Z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami pogosto ugotavljamo levkopenijo, blago anemijo, hiponatremijo in hipokaliemijo,

dejavnost aminotransferaz pa je blago povečana. Značilno je, da je v diferencialni beli krvni sliki zelo malo eozinofilcev, nizka je tudi sedimentacija eritrocitov *(3–5, 7, 9)*.

Med serološkim preiskavami je najbolj uveljavljen Widalov test. S slednjim merimo aglutinacijo protiteles proti antigenom O in H. Protitelesa proti antigenu O se pojavijo večinoma 6.–8. dan, medtem ko se protitelesa proti antigenu H pojavijo šele 10.–12. dan od pričetka bolezni. Za potrditev diagnoze potrebujemo dva vzorca krvi, enega v akutni fazi bolezni in drugega po umiritvi bolezenskih težav, v katerih dokažemo štirikratni porast titra protiteles. Sam test ima žal slabo specifičnost in senzitivnost, saj so rezultati negativni pri kar 30 % bolnikov, ki so imeli diagnozo trebušnega tifusa postavljeno na osnovi osamitve *S. Typhi* oz. *S. Paratyphi* iz krvi. Razlog za to je lahko zgodnje antibiotično zdravljenje, ki ohromi tvorbo protiteles. Poleg lažno negativnih pa lahko dobimo tudi lažno pozitivne rezultate. Tifusne salmonele si namreč delijo antigene O in H z netifusnimi salmonelami. Popotniki, ki so bili cepljeni proti tifusu, imajo lahko prav tako lažno pozitivne rezultate Widalovega testa. Na to moramo biti pozorni, ko razlagamo izvide preiskav pri popotnikih, ki so zboleli in so bili zdravljeni na potovanju. V zadnjih letih so na voljo novi, hitri testi. Tako IDL Tubex test® dokazuje protitelesa IgM O9, ki so značilna za *S. Typhi*. S Tyhidot® lahko dokažemo IgM in IgG protitelesa proti 50-kD antigenu *S. Typhi*. Testi so bolj specifični in senzitivni kot Widalov test, vendar v večini evropskih držav in v Severni Ameriki niso dosegljivi *(3)*.

Za dokončno potrditev diagnoze je potrebna osamitev povzročitelja *S. Typhi* iz vzorcev iztrebkov, urina, krvi, rozeol ali kostnega mozga. Osamitev je verjetnejša v začetnem obdobju bolezni (prvi teden 89 %, drugi teden 73 %), kasneje pa se odstotek uspešnih osamitev znižuje (tretji teden 60 %, četrti in kasnejši tedni 26 %). V kasnejšem obdobju bolezni je osamitev tifusnih salmonel bistveno uspešnejša iz kostnega mozga. Osamitev iz vzorcev blata ima diagnostično vrednost samo pri popotnikih, kjer ne pričakujemo bacilonoscev, medtem ko v endemičnih področjih na ta način ne moremo potrditi diagnoze *(3–5, 7, 9)*.

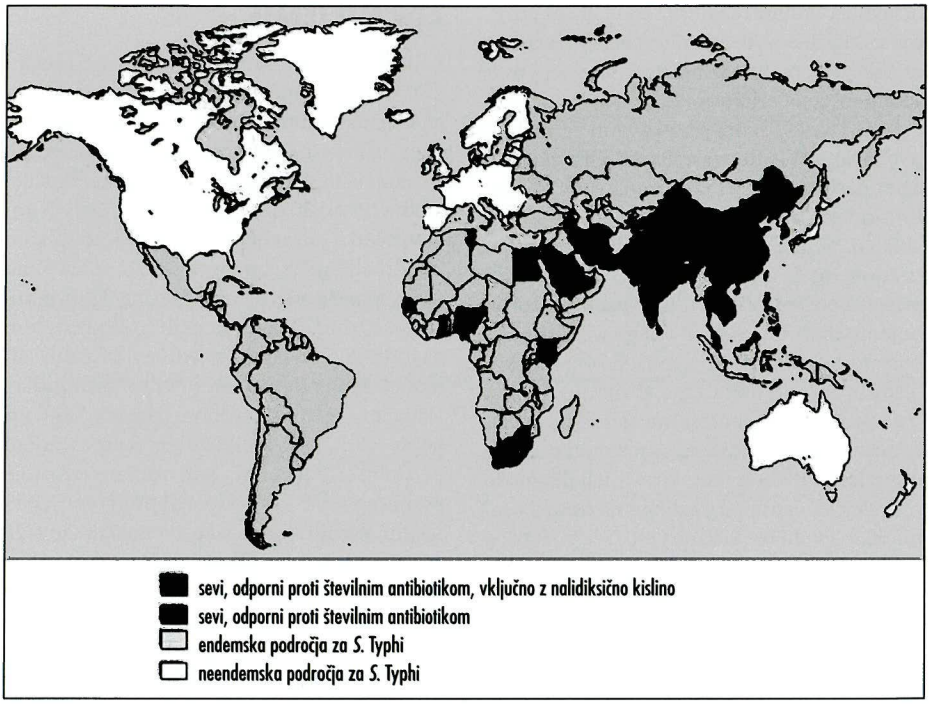
ZDRAVLJENJE

Z antibiotičnim zdravljenjem ima trebušni tifus odlično napoved, zato je pomembno, da na bolezen pomislimo in jo pričnemo pravočasno zdraviti. Ob tem se moramo zavedati, da kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju ne bo prišlo do upada vročine še 5–7 dni od pričetka zdravljenja. V zadnjih letih smo za zdravljenje trebušnega tifusa uporabljali predvsem ciprofloksacin (500 mg/12 ur peroralno, 10 dni). V zadnjih letih so se predvsem na indijski podcelini pojavili sevi tifusnih salmonel, ki so odporni na številne antibiotike, vključno s ciprofloksacinom (slika 2). Tudi pri popotnikih, ki so se okužili med potovanjem po indijski podcelini, zato vedno pogosteje osamimo seve, ki so odporni proti ciprofloksacinu. Zaradi tega se izkustveno odločimo za zdravljenje s ceftriaksonom (2 g/24 ur intravensko, 7–14 dni), dokler ne dobimo rezultatov mikrobiološkega testiranja. Če dokažemo, da gre za okužbo s sevom, ki je občutljiv na ciprofloksacin, lahko zdravljenje nadaljujemo s ciprofloksacinom peroralno. Upoštevati moramo, da sevov, ki so laboratorijsko sicer občutljivi na ciprofloksacin, vendar odporni proti nalidiksični kislini, ne moremo zdraviti s ciprofloksacinom, ker le-ta klinično ne bo učinkovit. Bolniki, ki prejemajo ceftriakson, imajo klinično počasnejši odgovor na zdravljenje kot tisti, ki jih zdravimo s ciprofloksacinom. V zadnjem obdobju se je kot učinkovita možnost za zdravljenje trebušnega tifusa izkazal tudi azitromicin (500 mg/24 ur peroralno, 5–7 dni) *(3)*.

Relaps bolezni zdravimo enako kot primarno bolezen. Pri hudem poteku bolezni z zmedenostjo ali šokom dodamo še deksametazon. Dolgotrajne izločevalce zdravimo s ciprofloksacinom štiri tedne *(3–5, 7)*.

PREPREČEVANJE IN CEPLJENJE

Popotnikom svetujemo predvsem skrb pri uživanju neoporečne hrane in vode. Na voljo so tudi cepiva, ki preprečujejo pretežno okužbe s *S. Typhi*, medtem ko cepiva proti *S. Paratyphi* na tržišču zaenkrat še ni. Tu je verjetno tudi eden od razlogov, da je pri popotnikih v porastu število okužb predvsem s *S. Paratyphi A*.



Slika 2. *Pojavnost proti številnim antibiotikom odpornih sevov Salmonelle Typhi (11).*

Na tržišču so trenutno dostopne tri vrste cepiv proti trebušnemu tifusu *(3)*:

- Živo oslabljeno cepivo (Vivotif®): gre za oslabljen sev *S.* Typhi, ki nima antigena Vi in je zato avirulentno, vsebuje pa polisaharidno celično steno, ki je imunogena. Cepivo zaužijemo v obliki kapsul vsak drugi dan do skupno štirih odmerkov. Po zaužitju pride do izrazite tvorbe protiteles IgA v črevesni sluznici. Učinkovitost je 50–78 %, zaščita traja 3–4 leta. V času uživanja kapsul ne smemo jemati antibiotikov ali antimalarikov, zato moramo s cepljenjem pričeti dovolj zgodaj pred potovanjem. Cepivo ni primerno za otroke, mlajše od šestih let, nosečnice in ljudi z okvarjeno celično imunostjo.
- Cepivo Vi (Typhim®, Typherix®): vsebuje prečiščeni polisaharidni antigen kapsule *S.* Typhi. Že po enem odmerku pride do hitre serokonverzije. Cepivo lahko uporabljamo hkrati z drugim cepivi in antimalariki, ki so potrebni pred potovanji. Cepivo je registrirano tudi za otroke od drugega leta starosti dalje. Zaščita po cepljenju je 50–67 % in traja 2–3 leta.
- Konjugirano cepivo Vi (Peda Typh®): antigen Vi je vezan na nosilno beljakovino. Na ta način povečamo imunogenost cepiva na 90 % in podaljšamo čas zaščite.

Pri preprečevanju trebušnega tifusa v neendemičnih področjih je pomembno, da iščemo dolgotrajne izločevalcev *S.* Typhi in Paratyphi ter bolezen zdravimo, pomembni pa so tudi javnozdravstveni ukrepi, s katerimi preprečujemo onesnaženje vode in živil s človeškimi iztrebki, in spodbujanje k uporabi čiste vode ter varne hrane na endemičnih področjih. Dokler ljudje po prebolelem trebušnem tifusu izločajo salmonele v blatu, ne smejo sodelovati pri pripravi in razdeljevanju hrane *(7)*.

ZAKLJUČEK

Trebušni tifus in paratifus sta še vedno velika zdravstvena problema v industrijsko manj razvitih državah. Kljub temu da v večini industrializiranih držav nista več endemična, pa še vedno videvamo posamezne primere bolezni pri popotnikih, ki se vračajo iz endemskih

področij. Trenutno dostopna cepiva žal nudijo le zmerno zaščito pred trebušnim tifusom, medtem ko so proti paratifusu praktično povsem brez učinka. Zaradi vedno večje dostopnosti potovanj v bolj oddaljene kraje moramo biti zdravstveni delavci dobro seznanjeni tudi s tema dvema boleznima, ki nimata izrazito značilne klinične slike in je zato pot do prave diagnoze in ustreznega zdravljenja še toliko težja. Če ob tem upoštevamo še porast proti številnim antibiotikom odpornih sevov *S.* Typhi in *S.* Paratyphi, bosta v naslednjih letih postali ti okužbi vedno večji izziv tudi glede zdravljenja.

Popotnike moramo vzpodbujati, da se predvsem pred potovanjem na indijsko podcelino cepijo proti trebušnemu tifusu in da čim bolj upoštevajo priporočila glede varne hrane in pijače *(3)*.

LITERATURA

1. DeRoeck D, Jodar L, Clemens J. Putting typhoid vaccination on the global health agenda. N Engl J Med. 2007; 357 (11): 1069–71.
2. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Org. 2004; 82 (5): 346–53.
3. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. Lancet Infect Dis. 2005; 5 (10): 623–8.
4. Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, et al. Enteric (typhoid) fever in travelers. Clin Infect Dis. 2005; 41 (10): 1467–72.
5. Ekdahl K, de Jong B, Andersson Y. Risk of Travel-Associated Typhoid and Paratyphoid Fevers in Various Regions [internet]. Medscape; 2010 [citirano 2013 Jul 25]. Dosegljivo na: http://www.medscape.com/viewarticle/511056_4
6. MDAPA: Typhoid [internet]. Medical Diagnostic Associates; 2013 [citirano 2013 Sep 9]. Dosegljivo na: http://mdapa.com/images/typhoid.jpg
7. Brusch JL, Garvey T, Schmitt SK. Typhoid fever [internet]. Medscape; 2012 [citirano 2013 Jul 22]. Dosegljivo na: http://emedicine.medscape.com/article/231135-overview
8. Hohmann EL. Pathogenesis of typhoid fever [internet]. Medscape; 2012 [citirano 2013 Jul 25]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-typhoid-fever
9. Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. N Engl J Med. 2002; 347 (22): 1770.
10. Ahmad KA, Khan LH, Roshan B, et al. Factors associated with typhoid relapse in the era of multiple drug resistant strains. J Infect Dev Ctries. 2011; 5 (10): 727–31.
11. Harrish BN, Menezes GA. Antimicrobial resistance in typhoidal salmonellae. Indian J Med Microbiol. 2011; 29 (3): 223–9.

MED RAZGL 2013; **52**: S 5: **183–6**

Lea Knez[1]

Shistosomoza pri popotnikih

Schistosomiasis in Travellers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: popotniki, shistosomoza, akutna shistosomoza, eozinofilija, Afrika, prazikvantel

Shistosomoza je porajajoča bolezen med popotniki, predvsem tistimi, ki se vračajo iz Afrike. Popotniki pogosto zbolijo z znaki akutne shistosomoze, medtem ko kronična oblika bolezni pri njih običajno poteka v milejši obliki. Redek, a hud zaplet okužbe, je nevroshistosomoza. Na bolezen pomislimo pri popotnikih, ki so potovali v endemske kraje, še posebno če v akutnem obdobju bolezni v periferni krvi zaznamo eozinofilijo. Jajčeca shistosom v blatu ali seču popotnikov težko dokažemo, predvsem v času akutne bolezni, takrat najverjetneje tudi še ni prišlo do serokonverzije, ki se običajno pojavi šele tedne po pričetku bolezni. Oboje otežuje dokaz bolezni. Akutno shistosomozo zdravimo simptomatsko, kronično pa s prazikvantelom.

ABSTRACT

KEY WORDS: travellers, schistosomiasis, acute schistosomiasis, eosinophilia, Africa, praziquantel

Schistosomiasis is increasingly encountered among travellers returning from the tropics, mainly from Africa. Acute schistosomiasis is a common manifestation among travellers. Chronic disease tends to be less severe. Neuroschistosomiasis is a rare complication but may result in severe disability. Prompt recognition and treatment requires a good travel history, a high index of suspicion and an appreciation of the relevance of a peripheral blood eosinophilia in an acute stage of the diseases. Diagnosis in travellers is hampered by the poor sensitivity of microscopy in urine and stool, especially during acute infections, while seroconversion may be delayed for weeks. During acute schistosomiasis symptomatic treatment is the only available therapy, while for chronic schistosomiasis praziquantel is the only drug available.

[1] Lea Knez, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola – Isola; lea_knez@gmx.net

UVOD

Shistosomoza se po Theodoru Bilharzu, ki je prvi opisal življenjski krog zajedavca, imenuje tudi bilharzioza. V zadnjih desetletjih je čedalje pogostejša bolezen popotnikov in pomeni diagnostični izziv zdravnikom v razvitem svetu.

O POVZROČITELJU

Shistosome so krvni, dvospolni metljaji, ki parazitirajo v splanhničnem žilju sesalcev. Človeka zajeda šest vrst: *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma mekongi* in *Schistosoma malayensis (1)*. Daleč največ primerov bolezni je posledica okužbe s prvimi tremi vrstami. Kot narekujejo že njihova imena *S. japonicum*, *S. mekongi* in *S. malayensis* najdemo v jugovzhodni Aziji, ostale vrste pa predvsem v Afriki in na Madagaskarju ter žariščno na Bližnjem vzhodu. S trgovino s sužnji se je *S. mansoni* razširila tudi v predele Južne Amerike in Karibov. Jajčeca človeških shistosom so sposobna nadaljnjega razvoja le, če jih končni gostitelj z blatom ali s sečem izloči v svežo, sladko vodo, kjer jih pojedo ustrezni sladkovodni polži. V njih poteče več razvojnih stopenj, dokler vmesnega gostitelja ne zapustijo kužne oblike zajedavca, cerkarije, ki prosto plavajo v vodi in so sposobne predreti nepoškodovano človeško kožo ali sluznico. Ko pridejo v telo, mlade oblike zajedavca, shistosomule, v enem tednu preko pljuč dosežejo jetra, spolno dozorijo v približno šestih tednih, zapustijo jetra in se spustijo do svojega ciljnega mesta; venskega pleteža okrog mehurja pri *S. haematobium* in mezenterialnega žilja pri ostalih vrstah. Med potjo pride do parjenja zajedavcev, oplojena samica pa nato vrsto let odlaga jajčeca v venski sistem, od koder jajčeca prodrejo v mehur oz. črevesje in s sečem ali z blatom zapustijo gostitelja. Odrasli metljaji so dolgoživi in v človeku preživijo več let.

EPIDEMIOLOGIJA BOLEZNI

Shistosomoza je še vedno endemična bolezen v vsaj 76 državah Južne Amerike, južne in jugovzhodne Azije ter Afrike, kjer najdemo tudi večino od približno 200 milijonov obolelih *(2)*. Tej zemljepisni porazdelitvi bolezenskega bremena sledi tudi pojavljanje shistosomoze pri popotnikih, saj se ti skoraj izključno okužijo v Afriki *(3, 4)*. V letu 2010 so v mreži EuroTravNet, ki zajema evropske popotnike, prepoznali 152 primerov shistosomoze, od tega se je 95 % bolnikov okužilo v Afriki *(5)*. Skoraj popolna odsotnost okužb pri povratnikih iz jugovzhodne in južne Azije ali Južne Amerike, je najverjetneje odraz zmanjšanja lokalne pogostnosti pojavljanja te bolezni in razpršene porazdelitve endemskih žarišč, ki jih popotniki na svojih popotovanjih zaobidejo *(1)*. Ker je za okužbo potreben stik s sladko vodo, so najpogosteje prizadeti mlajši popotniki, predvsem moški, ki se ne morejo upreti vodnim aktivnostim *(3)*. Če je izpostavitev osebnostno in poklicno pogojena, je verjetnost okužbe, ko je do izpostavitve že prišlo, neodvisna od spola in starosti *(6)*. Čeprav se shistosomoza pogosteje pojavlja pri ljudeh, ki so potovali ali živeli na endemskem področju več kot en mesec, za okužbo zadostuje že enkratna, kratkotrajna izpostavitev *(3)*. Tako lahko pri zaključenih skupinah kopalcev, ki so bili izpostavljeni istemu vodnemu viru, opazujemo visoko stopnjo obolevnosti *(6)*. Zato je v primeru, ko zboli eden izmed članov skupine, priporočljivo testiranje tudi ostalih, četudi (še) zdravih popotnikov *(1)*.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Klinična slika bolezni sledi razvojnemu krogu zajedavca. Prehajanje cerkarij skozi kožo lahko povzroči nastanek prehodnih, kratkotrajnih, srbečih, imunsko pogojenih kožnih sprememb, ki se pojavijo v prvem dnevu po izpostavitvi. Stanje imenujemo srbež plavalcev ali cerkarijski dermatitis in se lahko izrazi tudi po izpostavitvi za človeka sicer nepatogenim shistosomam, ki jih najdemo v morski vodi.

Obdobju, ko zajedavci potujejo po telesu do svojega končnega mesta, odgovarja stanje akutne vnetne – preobčutljivostne reakcije, ki se običajno pojavi nekaj tednov po izpostavitvi. Bolezenski znaki v tej fazi bolezni se pri endemski populaciji redko izrazijo, medtem ko se pri popotnikih večinoma razvije slika akutne shistosomoze (sindrom Katayama) *(7)*. Simptomi so enaki ne glede na vrsto

shistosome, s katero se je popotnik okužil, in so neodvisni od zajedalskega bremena. Večinoma gre za kombinacije akutne vročinske bolezni z utrujenostjo, bolečinami v sklepih in mišicah, urtikarijo in angioedemom, bolečinami v trebuhu, s kašljem in piski nad pljuči *(6)*. Vranica in jetra so lahko blago povečana. V krvni sliki je zelo pogosta znatna eozinofilija, pojavijo se lahko blago povišane transaminaze in redko trombocitopenija. S slikovnimi preiskavami pljuč lahko prikažemo manjše, slabo zamejene vozliče, redko pa posnetek pljuč daje videz motnega stekla *(8)*. Simptomi sami izzvenijo v nekaj tednih, le težave s strani dihal občasno vztrajajo mesece *(7, 9)*.

Hkrati ali nekoliko za obdobjem akutne shistosomoze pričnejo samice odlagati jajčeca, ki so odgovorna za nastanek kronične shistosomoze. Zaostala jajčeca, ki se ne izločijo s sečem ali z blatom, v tkivih tvorijo granulome, kar vodi v kronične fibrozne spremembe v portalnem in mezenterialnem venskem sistemu (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*) ali genitourinarnem traktu (*S. haematobium*). Hude oblike kronične shistosomoze, z jetrno fibrozo in portalno hipertenzijo, masivno splenomegalijo, zožitvijo sečnih poti in hidronefrozo ali s pljučno hipertenzijo, pri popotnikih zelo redko nastanejo, saj je za njihov nastanek potrebna huda okužba ali ponavljajoče okužbe z velikim številom ujetih jajčec *(1)*.

Gastrointestinalni ali genitourinarni simptomi pri popotnikih običajno zajemajo bolečine v trebuhu, boleče uriniranje, hematurijo, hematospermijo, srbenje v predelu nožnice ali boleče spolne odnose *(1)*. Zaradi neznačilnih težav pri popotnicah je shistosomoza rodil pogosto dolgo časa neprepoznana.

Nekatere shistosome ali samo jajčeca v telesu popolnoma zablodijo in končajo v različnih organih, najpogosteje v osrednjem živčevju. Nevroshistosomoza se lahko kaže kot možganska kap, akutni ali subakutni encefalitis, počasi rastoč psevdotumor ali kot mielopatija s paraplegijo *(1)*. Z uporabo magnetne resonance so celo pokazali, da imajo bolniki s kronično shistosomozo, kjer so prizadeta jetra in vranica, pogoste spremembe v možganovini, ki so večinoma brez simptomov *(10)*. Zakaj se le pri nekaterih razvije slika akutne nevroshistosomoze, še ni znano.

DIAGNOZA

Potrditev shistosomoze je najlažja z dokazom jajčec v urinu ali blatu, vendar je pri popotnikih ta metoda slabo občutljiva *(7)*. Najverjetneje je to posledica zgodnjega pojava simptomov v poteku okužbe, ko jajčeca še ne nastajajo, in blažje okužbe z manjšim številom jajčec, ki jih bolnik izloča le občasno *(1)*.

Diagnoza je tako največkrat odvisna od serološkega testiranja, ki temelji na dokazu v serumu prisotnih protiteles proti antigenom jajčec. Zavedati se moramo, da se specifična protitelesa pogosto pojavijo v krvi šele tedne po pričetku bolezni *(11)*. Serološki testi ostanejo pozitivni še leta po ozdravljeni shistosomozi in tako niso primerni za sledenje bolezni. Najnovejši testi temeljijo na metodi verižnega pomnoževanja nukleinskih kislin, a njihova uporaba še ni prešla v klinično rabo.

ZDRAVLJENJE

Zdravilo izbora je prazikvantel, ki deluje le na odrasle zajedavce. Zaradi tega menijo, da je popotnike z akutno shistosomozo najbolje sprva zdraviti simptomatsko, z glukokortikoidi. Šele tri mesece ali več po zadnji izpostavitvi dokončamo zdravljenje s prazikvantelom *(1)*. Nekateri se odločijo za usmerjeno zdravljenje s prazikvantelom že v času akutne bolezni. V tem primeru je treba zdravljenje po približno treh mesecih ponoviti. S prazikvantelom zdravimo tudi že izraženo kronično shistosomozo. Pri okužbi s *S. mansoni*, *S. haematobium* in *S. intercalatum* bolniki prejmejo skupno 40 mg/kg telesne mase prazikvantela v enem ali dveh odmerkih. V primeru okužbe s *S. japonicum* ali *S. mekongi* bolnikom predpišemo skupno 60 mg/kg telesne mase prazikvantela v dveh ali treh odmerkih.

Artemizini delujejo na mlajše razvojne stopnje zajedavcev, a so se praktično izkazali za slabo učinkovite. Nasprotno kombinacija artesunata in prazikvantela obeta klinično učinkovitost boljšo od monoterapije s prazikvantelom *(12)*.

V primeru nevroshistosomoze zdravljenje s prazikvantelom traja več dni in je zaradi preprečevanja oz. zmanjševanja vnetnega odziva vedno združeno z glukokortikoidi, ki jih uvedemo pred prazikvantelom.

PREPREČEVANJE

Popotniki se bodo zagotovo izognili shistosomozi, če ne bodo imeli stika z okuženo sladko vodo. Obiskovalcem Afrike svetujemo, da vse sladkovodne vire pojmujejo kot okužene. Pri svetovanju popotnikom, ki potujejo v druga endemska področja, upoštevamo krajevne podatke.

Tistim, ki se kopanju v sladkih vodah ne morejo odpovedati, mogoče lahko manjšo zaščito pred okužbo nudi uporaba repelentov proti komarjem (z N,N-dietil-meta-toluamidom (DEET)), nanesenih pred kopanjem, ali grobo brisanje z brisačo takoj po kopanju *(13, 14)*.

LITERATURA

1. Meltzer E, Schwartz E. Schistosomiasis: Current Epidemiology and Management in Travelers. Curr Infect Dis Rep. 2013; 15 (3): 211–5.
2. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, et al. The global status of schistosomiasis and its control. Acta Trop. 2000; 77 (1): 41–51.
3. Nicolls DJ, Weld LH, Schwartz E, et al. Characteristics of schistosomiasis in travelers reported to the GeoSentinel surveillance Network 1997–2008. Am J Trop Med Hyg. 2008; 79 (5): 729–34.
4. Lim PL, Han P, Chen LH, et al. Expatriates ill after travel: results from the Geosentinel Surveillance Network. BMC Infect Dis. 2012; 12: 386.
5. Gautret P, Cramer JP, Field V, et al. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe, EuroTravNet 2010. Eurosurveillance [internet]. 2012 [citirano 2013 Jul 13]; 17 (26): 16–26. Dosegljivo na: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20205
6. Leshem E, Maor Y, Meltzer E, et al. Acute schistosomiasis outbreak: clinical features and economic impact. Clin Infect Dis. 2008; 47 (12): 1499–506.
7. Meltzer E, Artom G, Marva E, et al. Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. Emerg Infect Dis. 2006; 12 (11): 1696–700.
8. Schwartz E. Shistosomiasis. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 229–42.
9. Pavlin BI, Kozarsky P, Cetron MS. Acute pulmonary schistosomiasis in travelers: Case report and review of the literature. Travel Med Infect Dis. 2012; 10: 209–19.
10. Manzella A, Borba-Filho P, Brandt CT, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in young patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni without overt symptoms. Am J Trop Med Hyg. 2012; 86: 982–7.
11. Clerinx J, Bottieau E, Wichmann D, et al. Acute schistosomiasis in a cluster of travelers from Rwanda: diagnostic contribution of schistosome DNA detection in serum compared to parasitology and serology. J Travel Med. 2011; 18 (6): 367–72.
12. Pérez Del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, et al. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. PLoS One. 2012; 7 (9): e45867.
13. Jackson F, Doherty JF, Behrens RH. Schistosomiasis prophylaxis in vivo using N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003; 97 (4): 449–50.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Schistosomiasis among river rafters – Ethiopia. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1983; 32 (44): 585–6.

Gabriele Volčanšek[1], Tatjana Lejko Zupanc[2]

Endemske mikoze pri popotnikih

Endemic Mycoses in Returning Travellers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endemske mikoze, histoplazmoza, kokcidioidomikoza, blastomikoza, kožne mikoze

Endemske mikoze so invazivne glivične okužbe, ki so endemične za določeno geografsko področje. Imunokompromitirani bolniki obolevajo s težjo klinično sliko, neredko pa so lahko prizadeti tudi imunokompetentni gostitelji. Endemske mikoze, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza in blastomikoza so za popotnike v endemične kraje postale pomemben zdravstveni problem. Okužijo se lahko pri različnih aktivnostih, pri katerih pride do dvigovanja prašnih delcev, v katerih so povzročitelji. Zdravstveni delavci morajo, v sklopu diagnostike pri popotniku z respiratornimi težavami in ustrezno epidemiološko anamnezo, upoštevati možnost okužbe z endemsko mikozo in biti seznanjeni z zdravljenjem in preprečevanjem takšnih okužb.

ABSTRACT

KEY WORDS: endemic mycoses, histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, cutaneous mycoses

Endemic mycoses are invasive fungal infections endemic to certain geographical areas. Although more severe in immunocompromised hosts, they commonly affect immunocompetent hosts as well. Endemic mycoses such as histoplasmosis, coccidioidomycosis and blastomycosis have emerged as important health threats among travellers to endemic regions of the world. Travellers have developed fungal infections as a result of a wide range of recreational and work activities, which has led to disruption of soil and aerosolization of infective agens. Health care providers should consider these infections in their differential diagnosis among returning travellers with respiratory illness and should be familiar with the treatment of these diseases.

[1] Gabriele Volčanšek, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; gabi.volcansek@gmail.com

[2] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

UVOD

Popotniki, ki zbolijo za endemsko mikozo, najpogosteje razvijejo neznačilne simptome in znake okužbe spodnjih dihal *(1–3)*. Endemske mikoze, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza in manj pogosto blastomikoza lahko za popotnike v endemične kraje postanejo pomemben zdravstveni problem. Hitreje prepoznamo okužbe, ki se pojavijo v izbruhih kot sporadične primere *(3)*. Namen preglednega članka je informirati zdravstvene delavce o epidemiologiji, klinični sliki, diagnostiki, zdravljenju in preprečevanju najpogostejših endemskih mikoz pri popotnikih.

HISTOPLAZMOZA

Bolezen povzroča dimorfna gliva *Histoplasma capsulatum*, ki je v naravi prisotna kot plesen, v človeškem ali živalskem gostitelju pa se spremeni v kvasovko. *H. capsulatom var. capsulatum* povzroča klasično ameriško histoplazmozo, *H. capsulatum var. dubosisii* pa afriško histoplazmozo.

Histoplazmoza je prisotna po celem svetu, vendar je endemična predvsem v določenih predelih Severne, Srednje in Južne Amerike. V ZDA so endemična področja v dolinah rek Ohio in Mississippi, saj glivi ustreza vlažna in kisla zemlja teh področij. Rast histoplazme dodatno spodbuja zemlja, bogata z iztrebki ptičev in netopirjev. Histoplazmoza je endemična v celotni Srednji Ameriki ter Urugvaju, južnem delu Brazilije, severnem Paragvaju in delu Argentine. Izven Amerike so o histoplazmozi poročali še v Afriki (zahodna in centralna Afrika, Zimbabve in Uganda), Indiji, jugovzhodni Aziji, Kitajski in na Japonskem *(1, 2, 4)*. Opisanih je tudi nekaj avtohtonih primerov iz Evrope, predvsem Italije *(1)*.

Dejavnosti, ki v endemičnem področju privedejo do nastanka aerosola in posledično okužbe, so jamarstvo, izkopavanje, podiranje, gradnja hiš, podiranje odmrlih dreves itd. Popotniki se okužijo pri raziskovanju jam, v katerih prebivajo netopirji *(3)*. Prenos okužbe s človeka na človeka še ni bil opisan. Večja kot je izpostavitev glivi, večja je verjetnost in resnost okužbe. Bolezen se pojavlja v izbruhih, npr. v povezavi z večjimi rušenji ali gradnjami stavb, ali sporadično. Prebivalci endemičnih področij zaradi pogostih izpostavitev glivi razvijejo imunost *(1, 2)*.

Aerosol, ki vsebuje glivne mikrokonidije, v alveolarnem prostoru fagocitirajo makrofagi. Gliva se pretvori v kvasovko, se z brstenjem razmnožuje znotraj makrofagov in z njimi potuje po limforetikularnem sistemu. V imunokompetentem gostitelju se razvijejo granulomi, ki okužbo omejijo. Po približno dveh tednih se vzpostavi učinkovita celična imunost. Granulomi značilno fibrozirajo in kalcinirajo. Kalcinirane mediastinalne bezgavke in kalcinacije v hepatolienalnem sistemu pogosto najdemo pri zdravih prebivalcih v endemičnih področjih. Imunokompromitirani bolniki niso zmožni omejiti okužbe, pride do diseminacije, razvije se progresivna diseminirana histoplazmoza (PDH). Okužba poteka težje tudi pri ljudeh s strukturnimi boleznimi pljuč (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo) *(2)*.

Klinična slika histoplazmoze je torej odvisna od treh dejavnikov *(5)*:

- količine inhaliranih spor,
- imunskega statusa gostitelja in
- specifične imunosti.

Resnost okužbe je zelo različna. Poteka lahko kot asimptomatska okužba pa vse do življenje ogrožajoče bolezni. Pri imunokompetentnih ljudeh z nizko stopnjo izpostavitve je lahko okužba asimptomatska ali pa poteka kot blaga, samoomejujoča bolezen. Če se simptomi vendarle razvijejo, se to zgodi dva do štiri tedne po izpostavitvi. Kaže se kot gripi podobna bolezen z vročino, mrzlico, glavoboli, bolečinami v mišicah, kašljem, dispnejo in plevritično bolečino v prsnem košu. Rentgenogram prsnega koša pogosto pokaže znake pnevmonitisa (obojestranske retikulonodularne infiltrate) s povečanimi bezgavkami v hilusih ali mediastinumu ali brez njih. Revmatološke simptome razvije 5–10 % bolnikov z akutno histoplazmozo: artralgije, atritise, *erythema nodosum*. Lahko nastane tudi perikarditis. Te težave nastanejo kot posledica imunskega odziva gostitelja na okužbo. Bolezen je navadno samoomejujoča in traja do tri tedne *(1–6)*.

Pri blagi izpostavitvi patogenu bolezen lahko poteka subakutno, z dolgotrajnim kašljem, vročino, slabim počutjem in utrujenost-

jo, ki vztrajajo tedne, včasih mesece. Na rentgenogramu je značilno prisotna hilarna in/ali mediastinalna limfadenopatija in žariščni pljučni infiltrat.

Kronična kavitarna histoplazmoza se pojavlja pri ljudeh s strukturno boleznijo pljuč, ki niso zmožni odstraniti okužbe. Bolezen poteka kronično, s produktivnim kašljem, dispnejo, subfebrilnimi temperaturami, nočnim potenjem in izgubo telesne teže. Slika pljuč pokaže infiltrate v zgornjih pljučnih poljih, kavitacije in zadebeljeno plevro – spremembe, ki močno spominjajo na pljučno tuberkulozo. Brez zdravljenja bolezen počasi napreduje *(1, 2)*.

Fibrozantni mediastinitis je redek in resen zaplet histoplazmoze. Iz neznanih razlogov akutna okužba napreduje v progresivno fibrozo hilarnih in mediastinalnih bezgavk. Prizadetost je lahko enostranska ali obojestranska. Prognoza slednje je bistveno slabša. Razvije se lahko sindrom zgornje vene kave, obstrukcija pljučnih žil in ponavljaljoče obstrukcije dihalnih poti, kar se kaže s pogostimi pljučnicami, hemoptizami itd. Smrtnost je v teh primerih visoka *(2)*.

Pri imunokompromitiranih gostiteljih, predvsem z okvaro T-celične imunosti, se razvije PDH. Dejavniki tveganja za PDH so aids (koncentracija CD4+ limfocitov < 200 celic/µl), ekstremne starostne skupine, zdravljenje z imunosupresivi, Hodgkinov limfom. Naravni potek PDH je hitro napredujoča bolezen, ki sledi akutni okužbi ali reaktivaciji histoplazmoze. Razvijejo se difuzni intersticijski retikulonodularni infiltrati, ki povzročijo akutno respiratorno odpoved, šok, koagulopatijo in večorgansko odpoved. Pogosta je hepatosplenomegalija *(7)*.

Redko se razvijejo limfocitni meningitis in lezije v možganskem parenhimu (histoplazmomi) ali hrbtenjači, ulceracije v ustni in sluznici prebavil, insuficienca nadledvičnic *(1, 2)*.

Afriška oblika histoplazmoze se značilno kaže z vozliči in razjedami na koži ter osteolitičnimi kostnimi lezijami. Biopsija pokaže kazeozne granulome.

Pri popotnikih, ki se vračajo iz endemičnih krajev, večinoma srečamo eno izmed pogostih oblik bolezni: asimptomatska okužba, naključna najdba pljučnih sprememb, akutna pljučna histoplazmoza ali PDH. Glede na dolgo inkubacijsko dobo (približno tri tedne) popotnik navadno zboli proti koncu potovanja ali po tem, ko se že vrne domov. Na rentgenogramu lahko spremembe (asimptomatske ali prej neprepoznane) vztrajajo še več tednov do več desetletij. Zato moramo pri bolniku s multiplimi pljučnimi vozliči ali mediastinalno in/ali hilarno limfadenopatijo, posebno če so spremembe kalcinirane, povprašati natančno epidemiološko anamnezo. Podatek o potovanju v endemske predele v preteklosti in pozitivna serologija na histoplazmo, lahko prihranita nadaljnje diagnostične postopke *(1)*.

Prava strategija za postavitev diagnoze histoplazmoze je odvisna od kliničnih okoliščin. Kultura je še vedno zlati standard, saj je najbolj specifičen test, je pa slabo občutljiv in je treba za pozitiven rezultat čakati do štiri tedne *(2, 5, 6)*. Kultura napravljena iz bronhoalveolarnega izpirka ali sputuma je pri diseminirani histoplazmozi in PDH pozitivna v približno 75 % *(7)*. Pogosto je pozitivna tudi pri kronični pljučni histoplazmozi, medtem ko je pri drugih oblikah bolezni večinoma negativna. Histopatološki pregled tkiva omogoča hitro diagnozo, a je diagnostičen le v približno 50 %. Na voljo so tudi serološki testi, ki so v primeru akutne, nediseminirane histoplazmoze ter kronične pljučne okužbe, v 90–100 % pozitivni. Glavna omejitev seroloških testov je, da se protitelesa razvijejo šele dva do šest tednov po izpostavitvi. Upoštevati je treba tudi, da je pri imunokompromitiranih občutljivost testa bistveno slabša, saj se včasih protitelesa sploh ne razvijejo. Pomembna je navzkrižna reaktivnost z drugimi glivami. V primeru parakokcidioidomikoze, aspergiloze in blastomikoze dosega 40 %. Serološki testi proti histoplazmozi so lahko lažno pozitivni pri skoraj 30 % bolnikov s tuberkulozo *(1–3)*.

Pri popotnikih s pozitivno epidemiološko anamnezo in kliničnim sindromom, skladnim s histoplazmozo, zadošča za potrditev diagnoze enkrat pozitiven serološki test, medtem ko je pri ljudeh iz endemičnih področij pozitivna serologija lahko odraz pretekle okužbe in je za postavitev diagnoze potreben štirikratni porast titra v obdobju okrevanja *(1)*.

Dodatno k diagnozi prispeva določitev antigena. Le-ta se pojavi že pred serokonver-

zijo in omogoča hitrejšo potrditev diagnoze. Najboljša občutljivost testa je v urinu, lahko pa ga določamo tudi v serumu. Občutljivost je največja, ko je breme patogena veliko, tj. v primeru diseminirane histoplazmoze (95 %). Nižja je občutljivost pri akutni nediseminirani okužbi, ki je pogosta pri popotnikih ter zelo nizka v primeru kronične pljučne bolezni. Možna je navzkrižna reaktivnost z drugimi endemskimi glivami, kot so blastomikoza, parakokcidioidomikoza in peniciloza *(1, 2)*.

Večina okužb s histoplazmo je asimptomatskih ali samoomejujočih, zato v teh primerih zdravljenje ni indicirano. Ni znano, da bi zdravljenje v teh primerih pospešilo okrevanje oz. preprečilo napredek v PDH, fibrozantni mediastinitis ali kronično pljučno histoplazmozo. Vsekakor je smiselno zdraviti imunokompromitirane in bolnike s kronično pljučno boleznijo. Zdravljenje je torej vedno indicirano v primeru PDH in kronične pljučne histoplazmoze in v primerih akutne nediseminirane pljučne histoplazmoze, kjer se razvijejo difuzni pljučni infiltrati in hipoksemija. Zdravilo izbire je v težjih primerih liposomalni amfotericin B, v ostalih pa itrakonazol. Posakonazol, vorikonazol in flukonazol so alternative v primerih, ko bolniki ne morejo prejemati itrakonazola. Zdravljenje je dolgotrajno. Kronično pljučno histoplazmozo zdravimo 12–24 mesecev, PDH 6–18 mesecev, oz. dokler se imunost ne izboljša (v primeru aidsa koncentracija CD4+ limfocitov ne zraste na več kot 150 celic/µl). Koncentracija antigena v urinu je lahko v pomoč za ugotavljanje uspeha zdravljenja oz. zgodnje ugotavljanje relapsa *(8)*.

Cepiva proti histoplazmozi ni. V endemičnih predelih je najbolj tvegano obiskovanje jam, še posebej če se v njih zadržujejo netopirji. Zato takšne aktivnosti odsvetujemo, še zlasti imunokompromitiranim. V kolikor se popotniki za obisk jame vseeno odločijo, svetujemo zaščitno opremo. Enostavna papirnata maska ne zadostuje, potrebne so posebne, visoko filtrirne maske. Takšne naj bi uporabljali tudi gradbeni delavci na endemičnih področjih *(9)*.

KOKCIDIOIDOMIKOZA

Kokcidioidomikozo ali *»valley fever«* povzročata dimorfni glivi *Coccidioides immitis* in *Coccidioides posadasii*. Ustreza ji nerodovitna, puščavska zemlja. Klimatske spremembe in okoljski dejavniki močno vplivajo na življenjski cikel glive in s tem na število okužb. V zadnjih dveh desetletjih je incidenca okužb pomembno porasla. Endemična področja so jugozahodni del ZDA (Kalifornija, Arizona, dolina Rio Grande), severna Mehika in določeni predeli Južne Amerike (Kolumbija, Venezuela, Brazilija, Paragvaj, Bolivija) *(1, 2, 10)*.

Človek se okuži z vdihavanjem aerosola, ki vsebuje spore mikroorganizma. Ko spore prodrejo v pljučni parenhim gostitelja, pričnejo rasti in tvoriti pregrade. Nastanejo strukture, imenovane sferule. V notranjosti se razvijejo endospore, ki se lahko po razpoku sferul širijo naprej po parenhimu in same postanejo sferule. Za omejitev okužbe je zelo pomembna celična imunost, nastajajo nekrotizirajoči granulomi, ki vsebujejo sferule *(2)*.

Asimptomatskih je 60 % ljudi, ki se okuži, preostalih 40 % razvije klinično sliko skladno z akutno primarno okužbo pljuč. Teden do tri tedne po izpostavitvi se razvijejo vročina, glavobol, bolečine v mišicah, suh kašelj, plevritična bolečina. Kokcidioidomikozo zdravstveni delavci pogosto zamenjajo za običajno bakterijsko pljučnico. Zavaja tudi rentgenogram pljuč, ki navadno pokaže enostranski alveolarni infiltrat in hilarno limfadenopatijo, večinoma brez izliva (manj kot 10 %). Zgodaj v poteku bolezni se lahko pojavi tudi eritematozen, makulozen izpuščaj po koži, mnogo redkeje pa *erythema nodosum* oz. *erythema multiforme*. Razvijejo se lahko artralgije in artritis.

Trias simptomov vročina, *erythema nodosum* in artralgije imenujemo tudi »puščavski revmatizem«. Dodatno h kliničnem sumu na kokcidioidomikozo prispeva nočno potenje, huda utrujenost in eozinofilija v periferni krvi.

Akutna okužba je pogosto samoomejujoča, redko se razvije hujša pljučna bolezen, ki se kaže kot kavitarna pljučnica. Diseminacija izven prsne votline se pojavi pri manj kot 1 % bolnikov. Dejavniki tveganja so moški spol, afroameriško poreklo, okužba s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti, koncentracija CD4+ limfocitov < 250 celic/µl, transplantacija solidnih organov, zdravljenje z glukokortikoidi, biološka zdravila (antagonisti dejavnika tumorske nekroze alfa), drugo in tretje

trimesečje nosečnosti. Okužba lahko prizadene kožo, sklepe, kosti, mehka tkiva, meninge. Nezdravljen meningitis je smrten, simptomi so blagi, zato je ob znakih diseminacije indicirana lumbalna punkcija *(1, 2, 10)*. Za razliko od histoplazmoze po preboleli okužbi z *C. immitis* ostane doživljenjska imunost *(10)*.

Serologija igra pomembno vlogo pri postavitvi diagnoze kokcidioidomikoze. Protitelesa lahko zaznamo en do tri tedne po pričetku bolezni in običajno v nekaj mesecih upadejo. Višji titer protiteles ali titer, ki v zaporednih vzorcih raste, govori v prid diseminacije okužbe. Vendar ne smemo diseminacije diagnosticirati le na podlagi serologije. Prisotnost protiteles v likvorju je diagnostična za meningitis, kultura je redkeje pozitivna. Test, ki sloni na verižni reakciji s polimerazo, je v razvoju. Kultura *C. immitis* zraste v treh do sedmih dneh, zato je smiselno pridobiti kužnine za ustrezno gojišče (sputum, bronhoalveolarna lavaža, aspirat traheje, koža, likvor). Ravnanje s kužninami v laboratoriju mora biti previdno, saj je možen prenos okužbe na laboratorijske delavce. Poleg kulture je zlati standard histološki pregled tkiva pljuč, kjer se prikažejo značilne sferule z endosporami *(1, 2, 10)*.

Nekateri zagovarjajo zdravljenje vseh simptomatskih oblik kokcidioidomikoze, spet drugi so mnenja, da je zdravljenje indicirano le za imunokompromitirane bolnike ter v primeru večje verjetnosti za diseminacijo okužbe (npr. nosečnice v tretjem trimesečju). Zdravilo izbora je oralni azol (flukonazol 400–800 mg na dan, ketokonazol, itrakonazol) od tri do šest mesecev. Nosečnice in bolnike z diseminirano okužbo zdravimo z amfotericinom B. Bolniki, pri katerih imunosupresija vztraja, potrebujejo trajno sekundarno profilakso *(11)*.

Zaščita popotnikov je težka, saj se vdihavanju prahu ni možno izogniti. Neke vrste zaščito nudijo ustrezno klimatizirana zaprta vozila. Popotniki iz endemičnih predelov naj ne prenašajo zemlje ali predmetov oz. stvari, ki bi lahko zemljo vsebovali *(3)*.

BLASTOMIKOZA

Blastomikoza je sistemska piogranulomatozna okužba, ki nastane kot posledica inhalacije konidijev dimorfne glive *Blastomyces dermatitidis*. Prizadet je lahko katerikoli organ. Večina primerov blastomikoze se pojavlja v Severni Ameriki. Endemični predeli se v večini prekrivajo s histoplazmo ter se dodatno širijo proti severu do Velikih jezer v Kanadi. Blastomikoza pojavlja še v celotni Afriki. Glivi za razvoj ustreza zemlja, bogata z organskimi snovmi. Izpostavljanje takšni zemlji v endemskem območju bodisi zaradi rekreacije ali dela lahko vodi do okužbe.

V imunokompetentnem gostitelju lahko okužba poteka brez simptomov ali pa izzove piogranulomatozno imunsko reakcijo. Inkubacija traja 30–45 dni, nato se razvijejo simptomi in znaki akutne pljučne prizadetosti. Potek je lahko tudi kroničnen in posnema klinično sliko pljučnega raka oz. tuberkuloze. Imunokompromitirani lahko razvijejo miliarno obliko bolezni *(2, 6, 12)*.

Pogosta je hematogena diseminacija iz pljuč. Najpogostejša zunajpljučna oblika bolezni se pojavlja na koži *(13)*. Redkeje so prizadete kosti, razvije se osteomielitis, ki je podoben tuberkuloznemu. Opisani so tudi primeri prostatitisa in epididimitisa. Možna je še prizadetost osrednjega živčevja v obliki možganskih abscesov *(12)*.

Dokončno diagnozo blastomikoze dokažemo z direktno mikroskopijo in osamitvijo organizma iz sputuma, gnoja oz. biopsije tkiva. Kultura je pozitivna v petih do desetih dneh. Serologija je zaradi nizke specifičnosti slabo uporabna. Komercialno dostopen je test za dokazovanje antigena v urinu, ki ga lahko uporabljamo za spremljanje učinkovitosti zdravljenja in zgodnje odkrivanje relapsov. Zaradi slabe občutljivosti test ni zadosten za postavitev diagnoze *(2, 3, 12)*.

Zdravimo vse bolnike z blastomikozo, saj ne moremo napovedati, ali se bo bolezen spontano pozdravila ali bo prišlo do diseminacije okužbe. Zdravilo izbora je itrakonazol 6–12 mesecev, pri imunokompromitiranih pa amfotericin B *(14)*.

KOŽNE MIKOZE

Poleg prizadetosti kože v sklopu sistemskih glivičnih okužb je koža pogosto tudi primarno in edino mesto okužbe. Običajno gre za kronično potekajoče okužbe, ki prizadenejo le epidermis (kutane mikoze) ali pa segajo tudi v dermis in subkutis (subkutane miko-

ze). Okužimo se z direktnim vnosom patogenega mikroorganizma v poškodovano kožo.

Kutane mikoze najdemo povsod po svetu, v vlažnem tropskem in subtropskem podnebju pa so še pogostejše. Najpogostejši povročitelji, dermatofiti (*Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton)*, se širijo po keratiniziranih tkivih (koža, lasni mešički, nohti) in povzročajo okužbo, ki jo imenujemo tinea. Kutano mikozo povzroča tudi *Malassezia* sp., ki je sicer normalni kožni komenzal, v vlažnem in toplem okolju pa se razmnoži in povzroča *pityriasis versicolor*. Tudi kandida lahko primarno prizadene kožo.

Subkutane mikoze se pojavljajo izključno v tropskih in subtropskih okoljih. Za njimi oboleva lokalno prebivalstvo, predvsem delavci na poljih, okužbe pri popotnikih pa so izjemno redke. Glavne subkutane mikoze so sporotrihoza, micetom in kromoblastomikoza *(2)*.

Sporotrihoza

Sporotrihoza je endemična v Mehiki ter Srednji in Južni Ameriki. Povzroča jo termično dimorfna gliva *Sporothrix schenkii*. Je bolezen poljedelcev, vrtnarjev, gozdarjev. Po vnosu organizma v poškodovano kožo se v 80 % razvije t. i. limfokutana sporotrihoza. Primarna lezija na mestu poškodbe je papulonodularna, eritematozna, lahko ulcerira, ne boli, velika je od nekaj mm do dva cm. Nato se okužba širi po limfnih žilah. Razvije se klinična slika lokalnega limfangitisa z limfadenopatijo. Sistemski znaki okužbe so odsotni. Redka je osteoartikularna, pljučna in diseminirana sporotrihoza *(15)*.

Micetom

Micetom je kronična progresivna granulomatozna okužba kože in podkožja s širjenjem do fascije in kosti. V 75 % so prizadete spodnje okončine (stopalo), v 15 % pa roka. Micetom, ki ga povzroča gliva *Madurella mycetomatis*, je t. i. evmicetom. Micetom, ki ga povročajo bakterije, aktinomicete (*Nocardia brasiliensis, Streptomyces somaliensis, Actinomadura madurae*), pa se imenuje aktinomicetom. Okužba je endemična v Mehiki, Srednji Ameriki, Venezueli, Braziliji, Afriki, na Bližnjem vzhodu, Indiji, Pakistanu, Bangladešu. Klinično med evmicetomom in aktinomicetomom ni razlik. Po travmatskem vnosu mikroorganizma se razvije majhna, čvrsta podkožna papula, ki se stopnjuje v nebolečo trdo oteklino, iz katere se odpirajo sinusni trakti, ki drenirajo purulentno zrničasto vsebino. Nastajajo podkožni abscesi in fibroza, ki se širijo do fascij in kosti *(16)*.

Kromoblastomikoza

Za kromoblastomikozo, ki ravno tako najpogosteje prizadane kožo in podkožje spodnjih okončin, je značilna cvetačasta, tumorozna, verukozna koža. Okužba je počasi napredujoča, spremembe niso boleče, pogoste so sekundarne bakterijske okužbe in limfedem. Napredovala bolezen privede do precejšnje izmaličenosti.

Diagnoza kožnih mikoz je največkrat klinična. Dokončno potrditev diagnoze omogoča histopatološka preiskava bioptičnega materiala ali izolacija povzročitelja iz kužnine. Zdravljenje je problematično in je največkrat kombinirano kirurško in dolgotrajno antimikotično.

ZAKLJUČEK

Z večjo mobilnostjo svetovnega prebivalstva so endemske mikoze postale pomembna patologija tudi izven meja endemičnih področij. Vse bolj je pomembno, da se popotniki, zlasti imunokompromitirani, ki so namenjeni v endemična področja, zavedajo tveganja, ki so mu izpostavljeni in ga poskušajo čim bolj omejiti. Na drugi strani morajo zdravstveni delavci pri popotniku z respiratornimi težavami diferencialno diagnostično upoštevati možnost okužbe z endemsko mikozo in biti seznanjeni z zdravljenjem in preprečevanjem takšnih okužb.

LITERATURA

1. Segel JM, Schwartz E. Histoplasmosis and other endemic fungal infecions. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken (NJ): Blackwell Publishing; 2009. p. 282–93.
2. Edwards JE. Diagnosis and treatment of fungal infections. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. Harrison's infectious diseases. New York City: McGraw-Hill companies; 2010. p. 1000–40.
3. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, et al. Fungal infections among returning travelers. Clin Infect Dis. 2002; 35 (9): 1088–95.
4. Cano MV, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. Semin Respir Infect. 2001; 16 (2): 109–18.
5. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from nonendemic areas. Mycoses. 2006; 49 (4): 274–82.
6. Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. Respirology. 2012; 17 (6): 913–26.
7. Couppié P, Aznar C, Carme B, et al. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. Curr Opin Infect Dis. 2006; 19 (5): 443–9.
8. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007; 45 (7): 807–25.
9. CDC: Histoplasmosis, risk and prevention [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2013 [citirano 2013 Sep 5]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/fungal/histoplasmosis/
10. Brown J, Benedict K, Park BJ, et al. Coccidioidomycosis: epidemiology. Clin Epidemiol. 2013; 5: 185–97.
11. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000; 30 (4): 658–61.
12. Saccente M, Woods GL. Clinical and laboratory update on blastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2010; 23 (2): 367–81.
13. Gray NA, Baddour LM. Cutaneous inoculation blastomycosis. Clin Infect Dis. 2002; 34 (10): E44–9.
14. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46 (12): 1801–12.
15. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. Sporothrix schenckii and sporotrichosis. Clin Microbiol Rev. 2011; 24 (4): 633–54.
16. Lichon V, Khachemoune A. Mycetoma: a review. Am J Clin Dermatol. 2006; 7 (5): 315–21.
17. Lu S, Lu C, Zhang J, et al. Chromoblastomycosis in Mainland China: a systematic review on clinical characteristics. Mycopathologia. 2013; 175 (5–6): 489–95.

HID0502013

HIDRASEC®
RACECADOTRIL

Imate dovolj tekočih težav?

Ustavite drisko na hiter in učinkovit način.

Hidrasec je prvo antisekretorno zdravilo s tarčnim delovanjem na glavni mehanizem akutne driske - hipersekrecijo.[1,2,3] Hitro in učinkovito zmanjša sekrecijo in poskrbi za ponovno ravnovesje izločanja vode in elektrolitov.[2,3] Hidrasec ima s placebom primerljiv profil neželenih učinkov.[4,5,6]

Hidrasec za dojenčke 10 mg zrnca za peroralno suspenzijo. Hidrasec za otroke 30 mg zrnca za peroralno suspenzijo. Sestava: Ena vrečica vsebuje 10 mg (30 mg) racekadotrila in 0,97 g saharoze (izoriома 2,9 g saharoze). Indikacije: Dopolnilno simptomatsko zdravljenje akutne driske pri dojenčkih (starejših od 3 mesecev) in otrocih, skupaj s peroralno rehidracijo in običajnimi podpornimi ukrepi, kadar ti ukrepi sami ne zadoščajo za obvladanje klinčnega stanja. Odmerjanje in način uporabe: Uporablja se peroralno, skupaj s peroralno rehidracijo. Zdravilo Hidrasec za dojenčke je namenjeno dojenčkom < 13 kg. Priporočeni odmerek je treba določiti glede na telesno maso: 1,5 mg/kg na odmerek, trikrat na dan. Pri dojenčkih do 9 kg: ena 10 mg vrečica 3-krat dnevno. Pri dojenčkih od 9 do 13 kg: dve 10 mg vrečici 3-krat dnevno. Pri otrocih od 13 kg do 27 kg: ena 30 mg vrečica 3-krat dnevno. Pri otrocih nad 27 kg: dve 30 mg vrečici 3-krat dnevno. Zdravljenje ne sme trajati več kot 7 dni. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je potrebna previdnost. Zmca je mogoče dodati hrani, jih razpustiti v kozarcu vode ali v steklenički za hranjenje, dobro premešati in jih tako pripravljene otroku dati takoj. Dolgotrajno zdravljenje z racekadotrilom ni priporočeno. Kontraindikacije: To zdravilo vsebuje saharozo. Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožno snov. Kontraindicirano pri bolnikih z intoleranco za fruktozo, sindromom malabsorpcije glukoze ali pomanjkanjem saharaze izomaltaze. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Nujno je, da otrok pije veliko tekočin. Racekadotril ni preizkušen pri driski, povezani z jemanjem antibiotika. Zato se racekadotrila v takšnih okoliščinah ne sme uporabljati. Uporaba pri kronični driski ni dovolj raziskana. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba upoštevati, da vsaka vrečica vsebuje 0,966 g (2,899 g) saharoze. Če količina saharoze (vir glukoze in fruktoze) v dnevnem odmerku zdravila Hidrasec za dojenčke (Hidrasec za otroke) presuče 5 g na dan, je to treba upoštevati pri dnevni količini sladkorja. Zdravila se ne sme dajati dojenčkom, mlajšim od 3 mesecev. Zdravila se ne sme dajati otrokom z okvaro ledvic ali jeter. Zaradi možnega zmanjšanja biološke uporabnosti se zdravila ne sme uporabiti v primerih dolgotrajnega ali neobvladanega bruhanja. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: doslej ni bilo opisanih medsebojnih delovanj z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Nosečnost in dojenje: Nosečnost: zdravilo ni namenjeno za uporabo pri nosečnicah. Dojenje: zdravilo ni namenjeno za uporabo pri doječih ženskah. Neželeni učinki: Vsi neželeni učinki so blagi ali zmerni. Najpogostejši neželeni učinki so bili bruhanje, zvišana telesna temperatura in bolezen ohal. Način in režim izdaje zdravila: Rp. Pakiranje: Škatla s 16 vrečicami. Imetnik dovoljenja za promet: Biopojet Europe Ltd. Naslov: 29 Earlsfort Terrace, Dublin 2 (RSKA). Datum zadnje revizije besedila: 25.9.2012. **HIDRASEC 100 mg trde kapsule.** Sestava: Ena kapsula vsebuje 100 mg racekadotrila. Indikacije: simptomatsko zdravljenje akutne driske pri odraslih. Odmerjanje in način uporabe: Za peroralno uporabo. Odrasli: Na začetku ena kapsula, ne glede na čas dneva. Potem ena kapsula trikrat na dan, po možnosti pred glavnimi obroki. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ni dvakrat ugotovljeno izboljšanje normalnega blata. Zdravljenje ne sme trajati več kot 7 dni. Dolgotrajno zdravljenje z racekadotrilom ni priporočeno. Otroci: Na voljo sta posebni obliki zdravila, namenjeni za dojenčke ter otroke in mladostnike. Starejši: Starejšim osebam odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je potrebna previdnost. Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Krvavo ali gnojno blato in zvišana telesna temperatura lahko kažeta, da so vzrok driske invazivne bakterije, ali nekaj zajeta kakšno drugo hudo bolezen. Zato se racekadotrila v takšnih okoliščinah ne sme uporabljati. Uporaba tega zdravila pri kronični driski ni dovolj raziskana. Ni preizkušeno pri driski, povezani z jemanjem antibiotika. Previdno pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Pri bolnikih z dolgotrajnim bruhanjem je biološka uporabnost zdravila lahko zmanjšana. Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Doslej pri človeku ni opisanih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili. Nosečnost in dojenje: Nosečnost: nosečnice ne smejo dobivati racekadotrila. Dojenje: doječe ženske ne smejo dobivati tega zdravila. Neželeni učinki: Najpogostejši so bili glavobol, navzsa in zaprtost. Način in režim izdajanja zdravila: Rp. Pakiranje: Pakiranja, ki vsebujejo 6, 10, 20, 100 (5 pakiranj po 20 kapsul) in 500 kapsul. Imetnik dovoljenja za promet: Biopojet Europe Ltd. Naslov: 29 Earlsfort Terrace, Dublin 2 (RSKA). Datum zadnje revizije besedila: 25.12.2012.

Predpisovanje in izdaja zdravila le na beli recept.

Literatura: 1.Farthing MJ. Dig Dis 2008;24:47-58. 2.Schwartz JC. Int J Antimicrob Agents 2000;14:75–79. 3.Povzetek glavnik značilnosti zdravila Hidrasec 4.Turck D. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(Suppl 6):27-32. 5.Hamza H. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(Suppl 6):15-19. 6.Prado D, Scand J Gastroenterol 2002;37:656-661. Samo za strokovno javnost.

Datum priprave informacije: september 2013

Abbott Laboratories d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, tel. št. 01 236 31 60

Abbott
A Promise for Life

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 195–206

Vesna Bizjak[1]

Protiparazitna zdravila v tropski in potovalni medicini

Antiparasitic Drugs in Tropical and Travel Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: protiparazitna zdravila, antimalariki, antihelmintiki

V prispevku so predstavljena nekatera protiparazitna zdravila, ki se najpogosteje uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje malarije ter okužb z drugimi paraziti. Podatki so zbrani iz povzetkov temeljnih značilnosti zdravil in različnih spletnih baz podatkov, tudi iz tistih, ki se ukvarjajo le s tropskimi boleznimi. Kratka zgodovina vam bo približala delo znanstvenikov v preteklosti, ostali podatki o posameznem zdravilu pa vam bodo v pomoč pri obravnavi bolnika v klinični praksi ali pa pri samozdravljenju, če potujete v tropske kraje.

ABSTRACT

KEY WORDS: antiparasitic drugs, antimalarials, antihelmintics

This article presents some antiparasitic drugs that are most commonly used to prevent and treat malaria and other parasitic infections. Data were collected from the summaries of product characteristics and from various online databases, also from those dealing only with tropical diseases. A brief history will highlight the work of scientists in the past, meanwhile other information about each product will help you in patient management in clinical practice or in self-medication, if you are travelling in the tropics.

[1] Vesna Bizjak, mag. farm., Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; vesna.bizjak@kclj.si

UVOD

Popotniki se lahko razlikujemo po načinu potovanja, zgodbah, ki se nam zgodijo na poti in izkušnjah, ki nas bogatijo na koncu vsake poti. Ena stvar pa nas druži in je lahko sila neprijetna: slepi potniki, ki se »prilepijo« na nas. V tem prispevku smo se osredotočili na parazite oz. zdravila, s katerimi se jih »znebimo«. Vsa zdravila smo poskusili predstaviti na enak način, navedeni podatki povzemajo bistvo, indikacije so naštete le za tropske bolezni in predstavljeni so le glavni neželeni učinki ter pomembnejše interakcije med zdravili. Na koncu sta predstavljeni dve tabeli, v katerih so priporočila za uporabo v nosečnosti, med dojenjem in pri otrocih ter prilagajanje odmerkov pri odpovedi ledvic ali jeter.

Pravilna uporaba zdravil je bistvena za izid zdravljenja, zato bolniku razložimo, ali mora zdravilo vzeti na prazen želodec ali po jedi in z zadostno količino tekočine. Če bolnik bruha v eni uri po aplikaciji zdravila, mu ponovno damo polovico ali celotni odmerek, odvisno od farmakokinetike zdravila. Dojenčkom in mlajšim otrokom pripravimo prašek, ki ga lahko zamešamo v sirup ali sladko pijačo.

ARTEMIZINSKI DERIVATI – ARTEMETER/LUMEFANTRIN (RIAMET®)

Zgodovina

Na Kitajskem so že pred več kot 2.000 leti rastlini *qing hao* (lat. *Artemisia annua*) pripisovali zdravilne lastnosti. Čaj iz rastline so uporabljali pri povišani telesni temperaturi, kasneje pa za lajšanje simptomov malarije. Šele leta 1972 so iz listov rastline izolirali učinkovino *qinghaosu*, ki jo danes poznamo kot artemizinin. Glavni derivati artemizinina, ki jih uporabljamo v klinični praksi so dihidroartemizinin, artesunat in artemeter *(1)*.

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Po delovanju je antimalarik, krvni shizontocid, ki ga uporabljamo za zdravljenje malarije. Obe učinkovini vstopata v vakuolo hrane parazita, kjer zavirata prebavne poti hema. Sekundarno delovanje vključuje zaviranje nukleinske kisline in sintezo proteinov v parazitu *(2)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje akutne, nezapletene malarije *(2)*. Kontraindikacije za uporabo so motnje ritma in sočasno jemanje zdravil, kot so metoprolol, rifampicin, efavirenz, nevirapin *(2, 3)*.

Neželeni učinki so palpitacije, glavobol, vrtoglavica, bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje, artralgije, mialgije, utrujenost, motnje spanja, kašelj *(2)*.

Farmakokinetika in interakcije

Hrana poveča obseg absorpcije, zato je priporočljivo jemanje s hrano ali mlečnimi izdelki. Metabolizem poteka preko jeter. Artemeter in dihidroartemizinin se hitro očistita iz plazme s končnim razpolovnim časom dve uri. Lumefantrin se izloča počasneje pri okuženih z malarijo kot pri neokuženih *(2)*. Interagira z drugimi antimalariki; kontraceptivi (priporočljiva je dodatna (nehormonska) oblika kontracepcije) *(2)*.

Odmerjanje

Ena tableta zdravila Riamet® vsebuje 20 mg artemetra in 120 mg lumefantrina. Takoj ob diagnozi damo prvi odmerek, kateremu sledi še pet odmerkov, ki jih damo 8, 24, 36, 48 in 60 ur po prvem odmerku. Velikost odmerka mora biti prilagojena telesni teži *(2)*. Odmerjanje in časovna shema jemanja zdravila so prikazani v tabeli 1.

ATOVAKON/PROGVANIL (MALARONE®)

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Kombinacija deluje antimalarično in sicer kot krvni in jetrni shizontocid na *Plasmodium falciparum*. Atovakon in progvanil delujeta sinergistično, vendar imata tudi vsak zase pomembno vlogo. Atovakon zavira mitohondrijski prenos elektronov v parazitu, tako da povzroči mitohondrijski kolaps membranskega potenciala. Progvanil poveča toksični učinek atovakona na parazita. Poleg tega se progvanil presnovi v ciklogvanil, ki je strukturno podoben pirimetaminu in zavira encim

Tabela 1. *Zdravljenje malarije s kombinacijo učinkovin artemeter/lumefantrin (Riamet®) (2). tbl – tableta.*

Odmerjanje glede na telesno težo	Časovna shema odmerjanja					
	čas 0	po 8 urah	po 24 urah	po 36 urah	po 48 urah	po 60 urah
otroci in dojenčki s telesno težo 5–35 kg						
5–15 kg	1 tbl	1 tbl	1 tbl	1 tbl	1 tbl	1 tbl
15–25 kg	2 tbl	2 tbl	2 tbl	2 tbl	2 tbl	2 tbl
25–35 kg	3 tbl	3 tbl	3 tbl	3 tbl	3 tbl	3 tbl
odrasli in otroci, stari več kot 12 let in s telesno težo 35 kg ali več	4 tbl	4 tbl	4 tbl	4 tbl	4 tbl	4 tbl

dihidrofolat reduktazo, kar inhibira sintezo purinov in pirimidinov parazita *(1, 4)*.

Kombinacijo uporabljamo pri profilaksi in zdravljenju akutne, nezapletene malarije *(4, 5)*. Uporaba je kontraindicirana pri hudi okvari ledvic *(4)*.

Neželeni učinki zdravila so glavobol, bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, driska *(4, 5)*.

Farmakokinetika in interakcije

Atovakon je močno lipofilen in slabo topen v vodi, njegovo absorpcijo povečamo, če ga jemljemo s hrano, ki je bogata z maščobami ali z mlečnimi izdelki. Absorpcija progvanila je dobra in hitra, ne glede na vnos hrane. Atovakon se izloča pretežno z blatom v nespremenjeni obliki. Progvanil se delno presnavlja v dva metabolita, ki se izločata z urinom. Razpolovna doba atovakona je približno dva do tri dni pri odraslih in en dan do dva dni pri otrocih, progvanila in ciklogvanila pa okoli 12–15 ur tako pri odraslih kot pri otrocih *(4)*.

Tetraciklini, rifampicin, metoklopramid (uporabiti je treba drug antiemetik), efavirenz ali okrepljeni proteazni inhibitorji lahko znižajo serumsko koncentracijo atovakona. Progvanil lahko okrepi učinek varfarina in drugih peroralnih antikoagulantov; povečano je tveganje za krvavitev *(4)*. Artemeter lahko poveča neželene in toksične učinke atovakona in progvanila *(5)*.

Ena tableta zdravila Malarone® vsebuje 250 mg atovakona in 100 mg progvanila. Odmerki in način jemanja atovakon/progvanila (Malarone®) za zdravljenje in profilakso so predstavljeni v tabelah 2 in 3.

Tabela 2. *Zdravljenje malarije s kombinacijo učinkovin atovakon/progvanil (Malarone®) (4, 5). tbl – tableta.*

Telesna teža	Odmerek/dan, tri zaporedne dni
5–8 kg	125 mg/50 mg (1/2 tbl)
9–10 kg	187 mg/75 mg (3/4 tbl)
11–20 kg	250 mg/100 mg (1 tbl)
21–30 kg	500 mg/200 mg (2 tbl)
31–40 kg	750 mg/300 mg (3 tbl)
>40 kg	1 g/400 mg (4 tbl)

Tabela 3. *Preprečevanje malarije s kombinacijo učinkovin atovakon/progvanil (Malarone®) (4, 5). tbl – tableta.*

Telesna teža	Odmerek/dan
11–20 kg	62,5 mg/25 mg (1/4 tbl)
21–30 kg	125 mg/50 mg (1/2 tbl)
31–40 kg	187 mg/75 mg (3/4 tbl)
>40 kg	250 mg/100 mg (1 tbl)

Z jemanjem zdravila začnemo en dan do dva dni pred prihodom na območje malarije, ga jemljemo ves čas bivanja ter nadaljujemo še sedem dni po prihodu z območja malarije.

MEFLOKIN (LARIAM®)

Zgodovina

V sedemdesetih letih so v ameriškem Vojaškem inštitutu za razvoj Walter Reed (angl. *Walter Reed Army Institute of Research*) testirali mnogo 4-metanolkinolinov, od katerih je

meflokin izkazal visoko antimalarično učinkovitost na živalih. Po uspešnem kliničnem preskušanju je veljal za varnega in učinkovitega pri malariji *P. falciparum*, odporni na nekatera zdravila. Prvič so ga uporabili na Tajskem, na sevu *P. falciparium*, odpornem na klorokin, vendar pa je njegova počasna eliminacija spodbujala nastanek odpornih parazitov *(1)*.

Delovanje, uporaba in neželeni učinki

Meflokin je krvni shizontocid in uničuje eritrocitne stopnje plazmodija (*P. falciparum* in *P. vivax*). Na jetrne oblike plazmodija ne vpliva *(2)*. Meflokin povzroča »nabrekanje« prehranskih vakuol *P. falciparum*. Lahko tvori toksične komplekse s prostim hemom, ki poškodujejo membrano plazmodija *(6)*.

Uporabljamo ga za profilakso in zdravljenje malarije *(2)*. Ne smemo ga predpisovati pri depresiji oz. pomembnih psihiatričnih motnjah ali konvulzijah v anamnezi; sočasna uporaba s halofantrinom (potencialno smrtne motnje ritma) je kontraindicirana *(2)*.

Neželeni učinki zdravila so nenormalne sanje, nespečnost, tesnoba, depresija, vrtoglavica, glavobol, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, mialgija, motnje vida *(2)*.

Farmakokinetika in interakcije

Po enkratnem peroralnem odmerku doseže meflokin največjo plazemsko koncentracijo v 6–24 urah. Hrana bistveno poveča hitrost in obseg absorpcije, zato je meflokin priporočljivo jemati med jedjo ali takoj po jedi, z zadostno količino vode. Pri odmerku 250 mg enkrat na teden doseže meflokin najvišjo plazemsko koncentracijo v 7–10 tednih. Koncentracija v eritrocitih je skoraj dvakrat tolikšna kot v plazmi. Povprečna razpolovna doba je 21 dni. Meflokin se pretežno izloča z žolčem in blatom, metabolizira se v jetrih *(2)*.

Sorodne učinkovine (na primer kinin, kinidin, klorokin) lahko povzročajo motnje ritma in večje tveganje za konvulzije. Motnje ritma lahko povzroča sočasna uporaba z antiaritmiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antihistaminiki, triciklični antidepresivi in fenotiazini. Pri sočasni uporabi z antikonvulzivi je potrebna prilagoditev odmerka, ker se zmanjša plazemska koncentracija antikonvulziva *(2)*.

Odmerjanje

Ena tableta zdravila Lariam® vsebuje 250 mg meflokina. Odmerjanje je predstavljeno v tabeli 4.

Tabela 4. Odmerjanje meflokina (Lariam®) pri profilaksi malarije (2). tbl – tableta.

Telesna teža	Odmerek
5–19 kg	62,5 mg (1/4 tbl)
20–30 kg	125 mg (1/2 tbl)
31–45 kg	187,5 mg (3/4 tbl)
odrasli in otroci z več kot 45 kg	250 mg (1 tbl)

Zdravilo jemljemo enkrat na teden in sicer začnemo en teden do dva tedna pred prihodom na območje malarije in nadaljujemo jemanje zdravila še štiri tedne potem, ko zapustimo omenjeno območje. Najdaljše priporočeno trajanje profilakse je 12 mesecev.

PRIMAKIN

Zgodovina

Odkritje Paula Ehrlicha leta 1891, da metilensko modrilo deluje na parazit plazmodij, je vodilo v razvoj novih 8-aminokinolinskih antimalarikov. Med drugo svetovno vojno je bilo odkritih mnogo novih učinkovin, med njimi tudi primakin *(1, 7)*.

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Za razliko od ostalih antimalarikov deluje primakin na plazmodij v jetrih in tako preprečuje ponovitve malarije, povzročene s *P. vivax* in *P. ovale (1, 8)*. Poleg tega deluje dobro tudi proti gametocitom plazmodija, še zlasti pri *P. falciparum (9)*.

Pred uporabo primakina je treba bolnika testirati na prisotnost encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (angl. *glucose-6-phosphate dehidrogenase*, G6DP). Pri bolnikih, ki zaradi dedne motnje nimajo encima G6DP, lahko pride do akutne hemolize in hemolitične anemije *(1)*.

Uporabljamo ga za eradikacijsko zdravljenje malarije, povzročene s *P. vivax* in *P. ova-*

le ter zdravljenje *Pneumocystis jirovecii* pljučnice *(3, 8)*.

Pri kroničnih bolnikih s sistemskimi boleznimi, kot sta revmatoidni artritis in sistemski lupus eritematozus, je uporaba kontraindicirana. Prav tako ga ne smemo uporabljati skupaj z učinkovinami, ki delujejo potencialno hemolitično ali zaviralno na mieloidne elemente kostnega mozga *(8)*. Neželeni učinki so slabost, bruhanje, krči v trebuhu, levkopenija *(9)*.

Farmakokinetika in interakcije

Primakin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi od ene do treh ur po aplikaciji zdravila, razpolovna doba je od tri do šest ur. Metabolizira se v jetrih *(9)*. Priporočljivo je jemanje po jedi, da zmanjšamo neželene učinke na želodec *(8)*.

Primakin lahko zviša plazemsko koncentracijo nekaterih zdravil: antipsihotikov (fenotiazina), zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, kardiotoničnih glikozidov, dapsona, lumefantrina, meflokina oz. lahko zniža plazemsko koncentracijo antihelmintikov. Plazemsko koncentracijo primakina pa lahko zviša tudi sočasna uporaba artemetra, dapsona in meflokina *(5)*.

Odmerjanje

Ena tableta zdravila Primakin vsebuje 15 mg primakina, kar ustreza 26,3 mg primakinijevega fosfata. Odmerjanje je predstavljeno v tabeli 5.

KLOROKIN (RESOCHIN®)

Zgodovina

V podjetju Bayer je že leta 1934 klorokin odkril Nemec Hans Andersag in ga poimenoval *resochin*. Kljub spodrsljajem in zmedi, ki jo je prinesla druga svetovna vojna, so leta 1946 britanski in ameriški znanstveniki priznali klorokin kot učinkovit in varen antimalarik *(11)*. Ker deluje šibko zaviralno na imunski sistem (še zlasti njegov metabolit hidroksiklorokin), se ga uporablja tudi pri revmatoidnem artritisu in sistemskemu lupusu eritematozusu *(12)*.

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Klorokin je učinkovit proti eritrocitnim oblikam plazmodija. V mnogih delih sveta se je razvila odpornost *P. falciparum* in tudi *P. vivax* na klorokin, zato tam ni več učinkovit *(5)*. Ker je klorokin po kemijski strukturi bazičen, se kopiči v kislih prebavnih vakuolah parazita in dviguje njihov pH, kar povzroči zlepljanje pigmenta. Klorokin zavira tudi encim hem-polimerazo, ki pretvarja toksičen hem v netoksični hemazoin, kar ima za posledico kopičenje strupenega hema znotraj parazita *(6)*. Jemanje s hrano ali po obroku zmanjša verjetnost za neželene prebavne učinke *(2)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje in profilakso malarije *(2)*. Kontraindicirana je uporaba klorokina skupaj z amiodaronom *(2)*.

Neželeni učinki ob kratkotrajnem zdravljenju so glavobol, motnje vida, razdraženost prebavnega trakta, srbečica kože. Ob dolgotrajnem zdravljenju lahko pride do retinopatije (predvsem kot izguba ostrine vida, makularna pigmentacija in konstrikcija retinalne arterije; nadaljno izgubo vida lahko preprečimo s prenehanjem uporabe zdravila, vendar ni reverzibilna), beljenja las, izgube telesne teže, na zarodek deluje ototoksično *(13)*.

Farmakokinetika in interakcije

Učinkovina se razporedi v tkiva (možgani, oči, srce, ledvice, jetra, pljuča, vranica). Razpolov-

Tabela 5. *Odmerjanje primakina pri zdravljenju malarije (9, 10). tbl – tableta.*

Starost	Odmerek	Trajanje zdravljenja
odrasli	15 mg (1 tbl)/na dan *(30 mg (2 tbl)/dan)*	14 dni
otroci	0,39 mg/kg telesne teže na dan *(0,5 mg primakina/dan, največ 30 mg/dan)*	14 dni

na doba izločanja je 3–5 dni. Presnavlja se delno preko jeter, izloča pa z urinom (70 % kot nespremenjena učinkovina). Izločanje je hitrejše, če je urin kisel *(5)*. Zaradi grenkega okusa in za zmanjšanje neželenih prebavnih učinkov ga vzamemo skupaj s hrano.

Sočasno jemanje z aritmogenimi učinkovinami (npr. halofantrin, amiodaron, moksifloksacin) lahko povzroči nastanek ventrikularnih aritmij *(2, 12)*. Sočasno jemanje z meflokinom lahko poveča tveganje za konvulzije *(2, 5)*. Če ga dajemo z antacidi, vzamemo klorokin v vsaj štiriurnem zamiku. Cimetidin lahko značilno upočasni metabolizem in izločanje klorokina, zato ga dajemo previdno. Ranitidin ne vpliva na famakokinetiko klorokina *(2, 5, 12)*. Klorokin lahko zmanjša absorpcijo ampicilina v prebavilih *(5, 12)*. Klorokin lahko zviša plazemske koncentracije in toksične učinke digoksina in ciklosporina *(2, 12)*.

Odmerjanje

Ena tableta zdravila Resochin® vsebuje 250 mg klorokin fosfata, kar ustreza 150 mg klorokina. Za preprečevanje malarije jemljemo zdravilo enkrat na teden. Začnemo en teden do dva tedna pred odhodom na endemična področja, jemljemo ves čas izpostavljenosti in nadaljujemo še štiri tedne po vrnitvi po shemi *(3)*:

- odrasli – 500 mg klorokin fosfata/teden (300 mg klorokina/teden) in
- otroci – 8,3 mg klorokin fosfata/kg/teden (5 mg klorokina/teden), odmerek naj ne preseže 500 mg klorokin fosfata/odmerek (300 mg klorokina/odmerek).

Odmerjanje pri zdravljenju malarije je predstavljeno v tabeli 6.

Za zdravljenje zunajčrevesne ameboze predpišemo *(3, 5)*:

- Odrasli: 1 g klorokin fosfata /dan (600 mg klorokina) dva dni, nato nadaljujemo s 500 mg klorokin fosfata/dan (300 mg klorokina) še dva do tri tedne.
- Otroci: 10 mg klorokina/kg/dan, 21 dni (do 600 mg klorokina/dan).

KININ

Zgodovina

Kinin je naravna sestavina v lubju drevesa kininovca (angl. *Cinchona tree*), ki izvira iz Južne Amerike, raste pa predvsem na visokih nadmorskih višinah. V začetku 17. stoletja so ga iz Peruja v Evropo prinesli jezuitski misionarji, ki so z njim zdravili povišano telesno temperaturo. Šele leta 1820 sta francoska kemika Pierre Pelletier in Joseph Caventou iz lubja izolirala alkaloid kinin, kar je olajšalo zdravljenje, saj so prej uporabljali suspenzije lubja, zdaj pa je bila na voljo čista substanca *(1, 7)*.

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Kinin je krvni shizontocid in deluje le na eritrocitne oblike vseh petih vrst plazmodija. Njegovo delovanje je podobno delovanju klorokina, vendar se kinin v plazmodiju kopiči v manjši meri. Delovanje je povezano z inhibicijo hem polimeraze v plazmodiju, vključeni pa so tudi drugi mehanizmi *(6)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje težke malarije *(2)*. Ne smemo ga predpisati ob hemoglobinuriji, optičnem nevritisu, tinitusu in miasteniji gravis, ker lahko kinin povzroči resne motnje dihanja in težave s požiranjem *(2)*.

Tabela 6. *Shema zdravljenja malarije s klorokinom (2, 5). tbl – tableta.*

Odmerjanje glede na starost	Časovna shema odmerjanja klorokin fosfata (klorokina)			
	čas 0	po 6 urah	po 24 urah	po 48 urah
odrasli	1 g (600 mg klorokina)	500 mg (300 mg klorokina)	500 mg (300 mg klorokina)	500 mg (300 mg klorokina)
otroci	16,6 mg/kg (10 mg/kg) največji odmerek: 1.000 mg (600 mg)	8,3 mg/kg (5 mg/kg) največji odmerek: 500 mg (300 mg)	8,3 mg/kg (5 mg/kg) največji odmerek: 500 mg (300 mg)	8,3 mg/kg (5 mg/kg) največji odmerek: 500 mg (300 mg)

Kinin lahko povzroča slabost in bruhanje (v tem primeru uporabimo parenteralno obliko kinina). Trias neželenih učinkov, ki so povezani z velikostjo odmerka, so: »činkonizem« (slabost, omotica, tinitus, glavobol in zamegljen vid), hipoglikemija (kinin spodbuja izločanje inzulina) in hipotenzija *(1, 14)*.

Farmakokinetika in interakcije

Farmakokinetika kinina se pri zdravih ljudeh in bolnikih z malarijo bistveno razlikuje. Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže kinin v eni do osmih urah, čas pa je lahko daljši pri bolnikih z malarijo. Večina se ga absorbira v zgornjem delu tankega črevesja. Razpolovna doba je v povprečju dolga le 11 ur, odvisna pa je od resnosti okužbe z malarijo, zato ni primeren za profilakso *(1, 5)*. Metabolizira se v jetrih, izloča pa preko ledvic. Izločanje je hitrejše, če je urin kisel *(5)*. Peroralne oblike jemljemo skupaj s hrano, da zmanjšamo neželene učinke na želodec.

Antacidi lahko zmanjšajo serumske koncentracije kinina; do interakcij prihaja tudi pri sočasni uporabi z drugimi antimalariki, azolnimi antimikotiki in inhibitorji proteaz, rifampicinom, fenobarbitalom, fenitoinom, karbamazepinon, dapsonom, makrolidnimi antibiotiki ter z zdravili, ki vplivajo na motnje ritma *(5)*.

BENZIMIDAZOLI

Mebendazol (Vermox®)

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Mebendazol je antihelmintik iz skupine benzimidazolov s širokim spektrom delovanja. Delovanje temelji na zaviranju polimerizacije tubulov, kar prispeva k izgubi citoplazemskih mikrotubulov. Oslabljen privzem glukoze parazita povzroči, da začne izkoriščati svoje zaloge glikogena. Spremembe povzročajo zmanjšano tvorbo ATP, ki je odgovoren za preživetje parazita. Parazit na koncu umre zaradi pomanjkanja hrane *(6)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo *(4)*:

- *Enterobius vermicularis* (enterobioza, podančica),
- *Trichuris trichiura* (trihurioza, bičeglavec),
- *Ascaris lumbricoides* (askarioza, navadna človeška glista),
- *Ancylostoma duodenale* (ankilostomiaza, rudarska glista),
- *Necator americanus* (nekator),
- *Strongyloides stercoralis* (strongiloidoza, parazitska glista) in
- *Taenia solium* (tenioza, trakulje).

Ne smemo ga predpisati nosečnicam *(2)*. Neželeni učinki so redki *(4)*.

Farmakokinetika in interakcije

Absorpcija iz prebavnega trakta je slaba, zato ga je treba jemati s hrano, bogato z maščobami *(6)*. Biološka učinkovitost je le okoli 20 % *(5, 6)*. Najvišja plazemska koncentracija je dosežena v od dveh do štirih urah po aplikaciji zdravila. Porazdeli se v jetra, maščobe, mišice in plazmo *(5)*. Metabolizira se preko jeter. Razpolovna doba pri ljudeh z normalnim delovanjem jeter je od tri do šest ur, pri ljudeh z okvarjenim delovanjem jeter pa okoli 35 ur *(6)*. Večinoma se izloča z blatom *(5, 6)*.

Pri sočasni uporabi z metronidazolom so lahko povečani neželeni učinki metronidazola *(5)*. Cimetidin lahko zavira metabolizem mebendazola, kar lahko vodi v povišane koncentracije mebendazola v plazmi *(4)*.

Albendazol (Zentel®)

Deluje enako kot mebendazol, uporabljamo ga za zdravljenje okužb z *Giardio* (*G. duodenalis*, *G. intestinalis*) in za zdravljenje okužb, naštetih pri uporabi mebendazola *(4)*.

Edina kontraindikacija je nosečnost *(15)*. Možni neželeni učinki so bolečine v trebuhu, driska, glavobol in preobčutljivost, ki se kaže z izpuščajem *(4)*.

Za farmakokinetiko glej mebendazol. Sočasna uporaba z aminokinolini (primakin, klorokin) lahko zniža serumske koncentracije antihelmintikov. Sočasna uporaba s sokom grenivke pa lahko zviša koncentracijo albendazola v krvi *(5)*.

METRONIDAZOL (EFLORAN®)

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Metronidazol je protibakterijska in protiparazitna učinkovina iz skupine nitroimidazo-

lov. Deluje kot predzdravilo: v neionizirani obliki je selektiven za anaerobne bakterije, v katerih se zaradi njihove sposobnosti znotrajcelične redukcije spremeni v aktivno obliko *(5, 6)*. Nato se kovalentno veže na DNA, zaradi česar pride do izgube spiralne oblike DNA, zaviranja sinteze beljakovin in nazadnje do celične smrti parazita *(4–6)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje črevesnih in izvenčrevesnih oblik ameboze, okužb z *Giardio lamblio* in *Trichomonas vaginalis* ter drisk, povezanih s *Clostridium difficile (4, 6)*. Kontraindikacijo predstavljata prvo tromesečje nosečnosti in dojenje *(4)*.

Najpogostejši neželeni učinki so glavobol, slabost, suha usta in metalni okus v ustih *(16)*. Pri dolgotrajnem zdravljenju z metronidazolom je treba spremljati krvno sliko in delovanje jeter *(4)*.

Farmakokinetika in interakcije

Prehaja v vsa tkiva in organe ter telesne tekočine. Pri vnetih možganskih ovojnicah lahko doseže koncentracija v likvorju tudi 100 % vrednosti koncentracije v plazmi. Biološka razpolovna doba zdravilne učinkovine je osem ur. Metabolizira se pretežno v jetrih, izloča pa skozi ledvice. Če ga vzamemo skupaj s hrano, lahko zmanjšamo neželene učinke na želodec *(4–6)*.

Metronidazol lahko okrepi delovanje varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Fenitoin in barbiturati zmanjšajo učinkovitost metronidazola. Cimetidin lahko podaljša biološko razpolovno dobo metronidazola. Pri sočasni uporabi z disulfiramom se lahko pojavijo psihoze (metronidazola se ne sme jemati še vsaj dva tedna po končanem zdravljenju z disulfiramom) *(4)*.

PAROMOMICIN (HUMATIN®)

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Paromomicin je aminoglikozid družine neomicin/kanamicin. Veže se na 30S podenoto ribosoma in moti bakterijsko sintezo proteinov. Deluje neposredno na amebo v prebavilih, kjer ima antibiotični učinek tako na normalno floro kot tudi na patogene organizme *(5)*. Kot monoterapijo se ga uporablja pri asimptomatskih bolnikih, koloniziranih z *Entamoebo histolytico*. V kombinaciji z metronidazolom se ga uporablja za zdravljenje amebnega kolitisa in amebnega jetrnega abscesa *(16)*.

Uporabljamo ga pri akutni in kronični črevesni amebozi (neučinkovit je pri izvenčrevesni amebozi) *(6)*. Kontraindikacija je zapora črevesa *(5)*.

Neželeni učinki so driska, krči v trebuhu, slabost, bruhanje in zgaga *(5)*.

Farmakokinetika in interakcije

Učinkovina se ne absorbira iz prebavil in se v celoti in nespremenjena izloči z blatom *(5)*. Priporočljivo je jemanje s hrano, da se izognemo neželenim učinkom *(6)*. Pomembne interakcije niso opisane *(5)*.

NATRIJEV STIBOGLUKONAT (PENTOSTAM®)

Zgodovina

V 16. stoletju je Paracelsus predstavil antimon (Sb) kot splošno zdravilo za vse bolezni v tistem času. V letu 1905 sta bili predstavljeni soli tartrata, ki sta izkazovali delovanje proti tripanosomiazi v Afriki. Trivalentne spojine antimona, odkrite okoli leta 1913, z delovanjem na kožno lišmaniozo in kala azar, so bile kmalu spoznane za toksične, z mnogo neželenimi učinki. Razvoj manj toksičnega pentavalentnega antimona je vodil k sintezi antimon glukonata leta 1937 in natrijevega stiboglukonata leta 1945 *(16, 17)*.

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Delovanje stiboglukonata še ni popolnoma jasno. *In vitro* izpostavljenost amastigota stiboglukonatu privede do zmanjšanja vrednosti DNA, RNA, proteinov in nukleozidnega purinskega trifosfata parazita *(2)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje visceralne, kožne in južnoameriške mukokutane lišmanioze *(2)*. Uporaba je kontraindicirana pri hudi ledvični okvari *(2)*. Neželeni učinki so slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu *(2)*.

Farmakokinetika in interakcije

Po intravenski ali intramuskularni aplikaciji se stiboglukonat hitro absorbira, izloča se z urinom, dvofazno. Prva faza ima razpolovno dobo ($t_{1/2}$) dve uri, druga faza pa 33–76 ur *(1, 5)*. Tkivne koncentracije dosežejo najvišjo vrednost po sedmih dnevih *(2)*. Peroralno ni učinkovit *(16)*.

O interakcijah ni poročil. Povečano tveganje smrtne srčne aritmije so opazili pri ponovnem zdravljenju visceralne lišmenioze, ko so amfotericin B deoksiholat aplicirali kmalu po aplikaciji natrijevega stiboglukonata *(2)*.

PRAZIKVANTEL (BILTRICIDE®)

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Prazikvantel deluje na prepustnost celične membrane in zato povzroča krčenje in spastično paralizo shistosomov. Učinek je večji pri odraslih črvih, zato je relativno neučinkovit pri zgodnji okužbi. Pomembno vlogo ima lahko povečan dotok kalcija. Sekundarni učinki so inhibicija privzema glukoze, znižanje ravni glikogena in stimulacija sproščanja laktata. Delovanje je omejeno na trematode in cestode, na nematode (vključno filarije) nima vpliva *(5, 18)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje shistosomoze (*Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni* in *S. mekongi*) in okužb z jetrnimi črvi (*Clonorchis sinensis*/*Opisthorchis Viverrini*) *(19)*.

Uporaba je kontraindicirana pri očesni cisticerkozi (uničevanje parazita v očesu lahko povzroči nepopravljive poškodbe) in s sočasno uporabo zdravil, kot je rifampicin *(19)*. Neželeni učinki so glavobol, vrtoglavica, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, slabo počutje *(19)*.

Farmakokinetika in interakcije

Po peroralni aplikaciji se prazikvantel hitro in dobro absorbira, najvišje plazemske koncentracije doseže po eni do dveh urah *(18, 19)*. Z metabolizmom prvega prehoda se prazikvantel hidroksilira in konjugira v neaktivne metabolite, ki se izločijo z urinom v 24 urah *(18)*. Razpolovna doba učinkovine je 0,8–1,5 ure, metabolitov pa okoli 4,5 ur, ki pa se lahko podaljša pri bolnikih z jetrnimi okvarami. Ker so tablete grenkega okusa, jih je priporočljivo jemati med obrokom ali po obroku *(5)*.

Plazemsko koncentracijo prazikvantela lahko zmanjšajo antikonvulzivi (fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin in fenobarbital), rifampicin in deksametazon ter klorokin. Plazemsko koncentracijo prazikvantela lahko zvečajo cimetidin, mikonazol ali ketokonazol. Prazikvantel lahko zmanjša plazemsko koncentracijo albendazola *(19)*.

IVERMEKTIN (STROMECTOL®)

Mehanizem delovanja, uporaba in neželeni učinki

Spada v skupino avermektinov, antiparazitikov s širokim spektrom delovanja. S selektivno vezavo in z visoko afiniteto se ivermektin veže na od glutamata odvisne kloridne ionske kanalčke (ki jih nekateri sesalci nimajo) in povzroča spremembe v prepustnosti celične membrane in hiperpolarizacije celice, kar vodi do smrti parazita. Ivermektin ima nizko afiniteto do sesalskih od liganda odvisnih kloridnih ionskih kanalčkov (selektivnost učinkovine). Spojine iz tega razreda lahko delujejo tudi na kloridne ionske kanalčke, kot je ligand živčni prenašalec γ-aminomaslena kislina (GABA). Ivermektin kvarno vpliva na uterini razvoj *O. volvulus microfilariae* in zavira njihovo sproščanje iz maternice črva *(6)*.

Uporabljamo ga za zdravljenje strongiloidoze (*Strongyloides stercoralis*) in onkocerkoze (*Onchocerca volvulus*) *(20)*. Kontraindikacije niso opisane *(5, 20)*. Posebna previdnost je potrebna pri popotnikih, pri katerih obstaja možnost okužbe z *Loa loa* (endemski predeli zahodne in centralne Afrike). Pri bolnikih, ki so okuženi z *Loa loa*, lahko ivermektin, zlasti ob velikem parazitnem bremenu, sproži encefalopatijo *(5)*.

Neželeni učinki so *(5, 20)*:

- pri strongiloidozi: vrtoglavica in pruritus ter
- pri onkocerkozi: reakcija tipa Mazzotti: pruritus, vročina, kožne spremembe (z edemom in urtikarnim izpuščajem), povečane bezgavke, artralgija, sinovitis.

Farmakokinetika in interakcije

Čeprav mastna hrana poveča absorpcijo, se ivermektin jemlje na tešče. Največja plazemska koncentracija v krvi je dosežena po približno štirih urah. Metabolizira se v jetrih in se izloča pretežno z blatom v 12 dneh. Razpolovna doba je okoli 18 ur *(5, 20)*.

Ivermektin lahko poveča antikoagulantni učinek varfarina *(5)*.

UPORABA PROTIPARAZITNIH ZDRAVIL PRI POSEBNIH SKUPINAH PACIENTOV

Uporaba protiparazitnih zdravil pri okvarjenem delovanju ledvic ali jeter je prikazana v tabeli 7. Uporaba protiparazitnih zdravil v nosečnosti, med dojenjem in pri otrocih je prikazana v tabeli 8.

Tabela 7. *Uporaba protiparazitnih zdravil pri okvarjenem delovanju ledvic ali jeter (2, 4, 5, 18).*

Generično ime zdravila	Ledvična okvara	Jetrna okvara
artemeter/lumefantrin	potrebna je previdnost	potrebna je previdnost
atovakon/progvanil	kontraindicirana pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina < 30 ml/min); če korist odtehta tveganje, se lahko uporabi za tridnevno zdravljenje	pri blagi do zmerni okvari prilagajanje odmerka ni potrebno, za hudo jetrno okvaro ni podatkov
meflokin	prilagajanje odmerka ni potrebno	razpolovna doba je lahko daljša, izločanje je lahko upočasnjeno, lahko pride do višjih plazemskih koncentracij zdravila in večjega tveganja za neželene učinke
primakin	ni podatka	ni podatka
klorokin	potrebna je previdnost, pri očistku kreatinina < 10 ml/min zmanjšamo odmerek za 50 %	potrebna je previdnost
kinin	potrebna je previdnost in prilagajanje odmerka: pri očistku kreatinina 10–50 ml/min dajemo kinin na 8–12 ur; pri očistku kreatinina < 10 ml/min pa na 24 ur	pri blagi do zmerni okvari je potrebna previdnost, pri hudi jetrni okvari uporaba kinina ni priporočljiva
mebendazol	ni podatka (glede na farmakokinetiko ni potrebno prilagajanje)	poveča se tveganje za neželene učinke
albendazol	ni podatka (glede na farmakokinetiko ni potrebno prilagajanje)	ni podatka (glede na farmakokinetiko se lahko poveča sistemska izpostavljenost zdravilu in s tem neželeni učinki)
metronidazol	pri bolnikih z ledvično odpovedjo odmerek zmanjšamo za polovico; metronidazol in njegovi presnovki se s hemodializo hitro izločajo	pri hudi jetrni okvari je potrebna previdnost
paromomicin	potrebna je previdnost	se ne presnavlja, zato ni pomembno
natrijev stiboglukonat	kontraindiciran pri hudi ledvični okvari	potrebna je previdnost
prazikvantel	ker se okoli 80 % prazikvantela in njegovih metabolitov izloča skozi ledvice, se lahko izločanje upočasni pri bolnikih z okvaro ledvic; nefrotoksični učinki prazikvantela niso znani	lahko pride do zvišanja serumskih koncentracij in daljše razpolovne dobe prazikvantela
ivermektin	ni podatka	ni podatka

Tabela 8. *Uporaba protiparazitnih zdravil v nosečnosti, med dojenjem in pri otrocih (2, 4, 5, 9, 10, 15, 19–21). NP – ni podatka, kategorija – kategorija v nosečnosti, B – študije na živalih ne kažejo znakov zmanjšane plodnosti ali škodljivih učinkov na plod, vendar ni ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah, C – študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na plod, ni ustreznih in dobro kontroliranih študij na ljudeh, vendar pa potencialne koristi lahko upravičujejo uporabo zdravila pri nosečnici kljub potencialnemu tveganju.*

Generično ime zdravila	Jemanje zdravila v nosečnosti	Kategorija	Jemanje zdravila med dojenjem	Uporaba zdravila pri otrocih
artemeter/ lumefantrin	kontraindicirano v prvem trimesečju, previdno v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti	C	odsvetovano med jemanjem zdravila in še en teden po zadnjem odmerku zdravila	starost ≥ 2 meseca, telesna teža > 5 kg
atovakon in progvanil	odsvetovano	C	odsvetovano; dojenčki morajo biti težki > 5 kg	telesna teža > 5 kg
meflokin	uporaba v drugem in tretjem trimesečju naj bi bila varna, vendar je potrebna previdnost	B	odsvetovano v času jemanja meflokina in še vsaj tri tedne po zadnjem odmerku zdravila	meflokin se lahko uporablja pri otrocih s starostjo ≥ 6 mesecev in telesno težo > 5 kg (izkušnje z odmerjanjem pri otrocih s telesno težo < 20 kg so omejene)
primakin	kontraindicirano	NP	odsvetovano	odmerjanje glede na telesno težo
klorokin	jemanje med nosečnostjo naj bi bilo varno	NP	odsvetovano	odmerjanje glede na telesno težo
kinin	odsvetovano	C	odsvetovano	odmerjanje glede na telesno težo
mebendazol	kontraindicirano	C	odsvetovano	starost > 2 leti
albendazol	kontraindicirano	C	odsvetovano	starost > 1 leto
metronidazol	kontraindicirano v prvem trimesečju, v drugem in tretjem trimesečju pa ga uporabimo le, če korist matere odtehta tveganje za plod	B	kontraindicirano	odmerjanje glede na telesno težo, od neonatalne starosti dalje
paromomicin	glede na farmakokinetiko ni pričakovano, da bi paromomicin prehajal skozi placento in vplival na plod	NP	ni pričakovati, da bi paromomicin prehajal v mleko	odmerjanje glede na telesno težo
natrijev stiboglukonat	uporaba zdravila je odsvetovana, razen če korist matere odtehta tveganje za plod	NP	odsvetovano	pri telesni teži > 10 kg velja enako odmerjanje kot za odrasle
prazikvantel	v nosečnosti je uporaba prazikvantela odsvetovana, razen če korist za mater odtehta tveganje za plod	B	odsvetovano v času terapije in še vsaj 72 ur po zadnjem odmerku zdravila	varnost pri otrocih, mlajših od štirih let, ni bila dokazana; pri otrocih, starih = 4 let velja enako odmerjanje kot za odrasle
ivermektin	kontraindicirano	C	odsvetovano	telesna teža ≥ 15 kg

ZAKLJUČEK

Tako na potovanjih kot v vsakdanjem življenju se je vredno držati pravila, da je preventiva boljša od kurative. Pred odhodom si pripravite načrt poti in ga pokažite zdravniku v Ambulanti za potnike, ki vam bo svetoval glede zdravstvene zaščite. Preventiva se začne namreč že doma, predvsem antimalarike je treba začeti dosledno jemati dovolj zgodaj pred odhodom na endemična območja malarije, ves čas potovanja ter še določeno obdobje po vrnitvi. Na potovanju na prostem uporabljajte svetla oblačila in ustrezne repelente, v zaprtih prostorih pa je nepogrešljiva in obvezna mreža za komarje, ki vam bo omogočila miren in varen spanec. Predvsem pa je najpomembnejše, da se sprostite in uživate!

LITERATURA

1. Vinetz JM, Clain J, Bounkeua V, et al. Chemotherapy of malaria. In: Laurence L, Brunton D, ed. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011. p. 1382–1418.
2. EMC [internet]. Datapharm Communications Ltd; c2013 [citirano 2013 Jul 1]. Dosegljivo na: http://www.medicines.org.uk/emc/
3. UpToDate [internet]. UpToDate; c2013 [citirano 2013 Sep 1]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com
4. BPD [internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; c2013 [citirano Jul 1]. Dosegljivo na: http://www.zdravila.net
5. Lexicomp [internet]. Lexicomp; 2013 [citirano 2013 Sep 11]. Dosegljivo na: http://www.online.lexi.com
6. DrugBank [internet]. DrugBank; c2013 [citirano 2013 Jul 12]. Dosegljivo na: http://www.drugbank.ca
7. Meshnick SR, Dobson MJ. The history of antimalarial drugs. In: Rosenthal PJ, ed. Antimalarial Chemoterapy: Mechanisms of action, resistance and new directions in drug discovery. New York: Humana Press Inc; 2001. p. 15–25.
8. DailyMed: Primaquine phosphate tablet [internet]. Bethesda: DailyMed; c2013 [citirano 2013 Jul 1]. Dosegljivo na: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=222f3d0a-7649-44ad-99b2-b2dc8c298e7b
9. Sanofi-Aventis: Primaquine [internet]. Laval: Sanofi-Aventis; 2006 [citirano 2013 Jul 1]. Dosegljivo na: http://products.sanofi.ca/en/primaquine.pdf
10. CDC [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [citirano 2013 Sep 1]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov
11. Malaria.com: Chloroquine [internet]. Malaria.com; c2013 [citirano 2013 Jul 1]. Dosegljivo na: http://www.malaria.com/overview/malaria-history__chloroquine
12. DrugsUpdate: Chloroquine [internet]. DrugsUpdate; c2011 [citirano 2013 Jul 1]. Dosegljivo na: http://www.drugsupdate.com/generic/view/351
13. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK. Malaria and other parasitic infections. In: Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, et al., eds. A Textbook of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th ed. London: Hachette Livre UK; 2008. p. 361–6.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. Drugs used for the treatment of infections, cancer and immunological disorders. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al., eds. Rang and Dale's Pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007. p. 698–717.
15. Zentel® (Albendazole) Product Information [internet]. [citirano 2013 Sep 11]. Dosegljivo na: http://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddataproinfo/1252/FileName/214005870BB4EF194E-1B5C2A6F986051/Zentel_PI_-_clean.pdf
16. Vinetz JM, Clain J, Bounkeua V, et al. Chemotherapy of protozoal infections. In: Laurence L, Brunton D, eds. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011. p. 1419–42.
17. Haldar AK, Sen P, Roy S. Use of antimony in the treatment of leishmaniasis: current status and future directions. Mol Biol Int [internet]. 2011 [citirano 2013 Jul 1]; 2011: 571242. Dosegljivo na: http://www.hindawi.com/journals/mbi/2011/571242/
18. Vinetz JM, Clain J, Bounkeua V, et al. Chemotherapy of Helminth Infections. In: Laurence L, Brunton D, eds. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011. p. 1443–62.
19. Bayer Inc: Biltricide® [internet]. Toronto: Bayer Inc; 2007 [citirano 2013 Jul 1]. Dosegljivo na: http://www.bayer.ca/files/BILTRICIDE-PM-ENG-30NOV2007-116425-2.pdf
20. Merck&Co., Inc. Stromectol® [internet]. Whitehouse Station: Merck&Co., Inc; 2013 [citirano 2013 Jul 1]. Dosegljivo na: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf
21. Schwartz E. Appendix A: Drugs for Parasitic Infections. In: Schwartz E, ed. Tropical Diseases in Travelers. 1st ed. Hoboken: Blackwell Publishing; 2009. p. 436–66.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 207–10

Katarina Čurić[1]

Hemoragična vročica denga pri bolnici po vrnitvi s potovanja po Tajskem

Dengue Hemorrhagic Fever in Patient Returning from Thailand

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovanje, denga

Denga je virusna okužba, ki se v zadnjem času širi najhitreje od vseh virusnih okužb, ki jih prenašajo komarji v tropskih in subtropskih območjih sveta. Okužba z virusom denge lahko poteka neznačilno le kot zvišana telesna temperatura ali kot klasična denga, denga hemoragična vročica ali v najhujši obliki kot denga šok sindrom. Zgodnja prepoznava in uvedba podpornega zdravljenja v primerih hujšega poteka okužbe sta ključnega pomena za zmanjševanje pojava zapletov in smrtnosti. V prispevku bomo predstavili bolnico z dengo hemoragično vročico v času potovanja in po vrnitvi s Tajske.

ABSTRACT

KEY WORDS: travel, dengue

Dengue is one of the most rapidly spreading mosquito-borne viral diseases in tropical and subtropical areas of the world. Dengue infections may give rise to undifferentiated fever, dengue fever, dengue hemorrhagic fever or dengue shock syndrome. Early recognition and prompt initiation of appropriate treatment are vital if disease related morbidity and mortality are to be limited. The following article represents a patient with dengue hemorrhagic fever during and after her travel across Thailand.

[1] Katarina Čurić, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; katarina.curic@gmail.com

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Petindvajsetletno bolnico, ki je bila do pojava sedanje bolezni zdrava, je osebna zdravnica napotila v našo urgentno ambulanto z napotno diagnozo febrilno stanje. Dan pred pregledom se je vrnila s tritedenskega potovanja po Tajskem, kjer je zbolela pet dni pred povratkom. Sprva je zbolela z bolečinami v mišicah in sklepih, z glavobolom in visoko telesno temperaturo z mrzlicami, dvakrat je tudi odvajala bolj tekoče blato, brez primesi krvi ali sluzi in brez bolečin. Bilo ji je tudi slabo, bruhala ni. Na Tajskem je bila pet dni hospitalizirana, odpustnica je bila na zavarovalnici, bolnica je povedala le, da ji je bolnišnično osebje razložilo, da ima »*dinkel fever*«. V bolnišnici naj bi prejemala infuzije, redno kapsule pred vsakim obrokom in po obroku multivitaminske tablete, ki jih je prinesla s seboj. Splošno počutje se je izboljšalo. Proti koncu hospitalizacije so se pojavile še bolečine v žlički, ki so se poslabšale ob globokem vdihu. Na dan povratka je na letališču opazila izpuščaj v predelu podlahti in po koži obraza, v predelu dlani je bil izpuščaj tudi srbeč. V času potovanja naj bi jo tudi opeklo sonce, predvsem v predelu hrbtišč stopal in po sprednji strani goleni, rdečina se je v času povratka poslabšala. Povišane telesne temperature si na dan pregleda pri nas ni več namerila. V času potovanja se je prehranjevala tako v restavracijah kot na tržnicah, večkrat so jo popikali komarji, antimalarične zaščite ni jemala. Cepljena je bila proti hepatitisu A in B. Preostali popotniki so bili zdravi.

Ob pregledu je bila bolnica neprizadeta, subfebrilna (37,1 °C), mejno hipotenzivna (arterijski tlak 102/58 mmHg), normokardna (65/min). Po koži telesa je bil viden generaliziran makulozen zlivajoč izpuščaj, ki je na pritisk pobledel, izrazitejši je bil v predelu hrbtišč in lokov stopal ter na sprednjem delu goleni (temnejši, bolj pordel), kjer so bile prisotne tudi neiztisljive petehije, izpuščaj po koži obraza je bil papulopustulozen. Levo pod veznico je bila prisotna manjša petehija, več drobnih petehij je bilo vidnih tudi na mehkem nebu. Desno pod kotom spodnje čeljusti je bila tipna manj kot 1 cm velika bezgavka, ki je bila neboleča, elastična in premakljiva od podlage. Nad prekordijem je bil slišen sistolni šum, brez propagacije. Ostali somatski status je bil v mejah normalnega. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali normalen C-reaktivni protein (CRP), levkopenijo $2,3 \times 10^9$/l (nevtrofilni granulociti $1,5 \times 10^9$/l), trombocitopenijo (46×10^9/l), patološki hepatogram (S-aspartat aminotransferaza (S-AST) 4,79 μkat/l, S-alanin aminotransferaza (S-ALT) 4,47 μkat/l, S-γ-glutamil transferaza (γ-GT) 1,05 μkat/l) ter povišane vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH) (7,06 μkat/l).

Odvzeli smo kri za serologijo na dengo, opravili smo tudi hitri test na malarijo, ki je bil negativen. Tveganje za malarijo je na Tajskem sicer nizko v turističnih predelih in mestih, tvegana območja so ruralni gozdni predeli meje s Kambodžo, Laosom, Mjanmarom, v Phang Nga in Phuketu so lokalni primeri redki. Problem predstavlja meja med Tajsko in Kambodžo, ki je predel z največjo odpornostjo na antimalarike *(1, 2)*. Bolnico smo sprejeli, uvedli smo parenteralno rehidracijo, zaviralec protonske črpalke ter antipiretike po potrebi. Serologija na dengo je bila pozitivna (tabela 1). Izpuščaj je postopno izzveneval, splošno počutje se je izboljšalo, bila je brez vročine. Postopno so se normalizirale vrednosti trombocitov, prisotna je bila še blaga levkopenija ($3,1 \times 10^9$/l), transaminaze so bile v upadu. Kontrolna serologija na dengo je prikazala pojav imunoglobulinov G (IgG) ter porast titrov protiteles IgM. Bolnico smo v izboljšanem stanju peti dan hospitalizacije odpustili v domače okolje.

RAZPRAVA

Denga je virusna okužba, ki se v zadnjem času širi najhitreje od vseh virusnih okužb, ki jih prenašajo komarji. Letno zboli za dengo 50 milijonov ljudi, kar 2,5 milijarde ljudi živi v endemičnih področjih. Prenašalci so komarji iz rodu *Aedes* (*Aedes aegypti, Aedes albopictus* ali *Aedes polynesiensis*), ki so aktivni v dnevnem času in se zadržujejo predvsem v notranjih prostorih *(3)*.

Okužba z virusom denge lahko poleg nespecifične zvišane telesne temperature poteka v treh oblikah:

- klasična denga,
- denga hemoragična vročica in
- denga šok sindrom.

Tabela 1. *Specifična protitelesa proti virusu denge (imunofluorescenčni test) pri naši bolnici. Ig – imunoglobulin.*

	11.7.2013	15.7.2013	31.7.2013
Tip 1 – IgG	negativno	reaktivno 1 : 10.000	reaktivno 1 : 10.000
Tip 1 – IgM	reaktivno 1 : 1.000	reaktivno 1 : 3.200	reaktivno 1 : 1.000
Tip 2 – IgG	negativno	reaktivno 1 : 10.000	reaktivno 1 : 10.000
Tip 2 – IgM	reaktivno 1 : 1.000	reaktivno 1 : 3.200	reaktivno 1 : 1.000
Tip 3 – IgG	negativno	reaktivno 1 : 3.200	reaktivno > 1 : 10.000
Tip 3 – IgM	reaktivno 1 : 100	reaktivno 1 : 1.000	reaktivno 1 : 1.000
Tip 4 – IgG	negativno	reaktivno 1 : 100	reaktivno 1 : 1.000
Tip 4 – IgM	reaktivno 1 : 32	reaktivno 1 : 100	reaktivno 1 : 100

Klasična denga navadno poteka z nenadnim porastom telesne temperature, ki je lahko dvofaznega poteka, s hudim glavobolom (predvsem retroorbitalno), z bolečinami v sklepih, bolečinami v mišicah, bolečinami v trebuhu in včasih z makulopapuloznim izpuščajem. Krvavitve so v sklopu denge redke, vendar možne zaradi povečane ranljivosti sten kapilar. V laboratorijskih izvidih lahko beležimo levkopenijo, trombocitopenijo in patološke jetrne teste, sicer so izvidi v večini primerov v mejah normalnega.

Denga hemoragična vročica ravno tako poteka z visoko telesno temperaturo, prisotni so lahko še znaki krvavitve in cirkulatorna odpoved. Poteka v treh fazah: prva je febrilna, druga je faza povečane prepustnosti zaradi povečanega sproščanja citokinov (dejavnik tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*, TNF), interlevkini itd.) in nato faza okrevanja. Pri denga hemoragični vročici vedno vidimo trombocitopenijo ($< 100 \times 10^9$/l), levkopenijo, hemokoncentracijo in patološke jetrne teste, poleg tega so lahko prisotni iztirjeni testi strjevanja krvi, hipoalbuminemija in elektrolitske motnje. Zapleti hude oblike bolezni so lahko jetrna ali ledvična odpoved, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), encefalopatija, miokarditis ali hemolitični uremični sindrom (HUS).

V primeru močno povečane prepustnosti kapilar se pojavijo znaki šoka, razvije se najhujša oblika okužbe, in sicer denga šok sindrom, katerega smrtnost je 9,3 %.

Inkubacijska doba po vbodu komarja je lahko 7–10 dni, sledi faza viremije, v kateri je bolnik febrilen in kužen. Nato lahko nastopi faza okrevanja ali napredovanje bolezni v fazo povečane prepustnosti kapilar, v hemoragično mrzlico denga in v denga šok sindrom.

Okužbo z virusom denge lahko potrdimo s serološkimi ali molekularnimi testi (verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR)). Najpogosteje se uporablja določitev IgM ali IgG z encimskim imunskim testom (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA), protitelesa IgM lahko dokažemo že po petih dneh od nastanka okužbe. Vsaj štirikraten porast titrov protiteles govori za okužbo s flavivirusi (ni diagnostično za dengo). Molekularne metode (PCR) uporabljamo za dokaz okužbe v zgodnji fazi, ko protitelesa še niso zaznavna. Prednost pred serološkimi metodami je v možnosti določitve serotipa brez navzkrižne reakcije z drugimi flavivirusi.

Zdravljenje potrjene okužbe je simptomatsko, najpomembnejšo vlogo igrata nadomeščanje tekočin in pravočasna zaznava faze povečane prepustnosti žilja, s čimer zmanjšamo število zapletov in izboljšamo izhod bolezni. Priporočen antipiretik je paracetamol, zdravilom iz skupine nesteroidnih protivnetnih učinkovin se izogibamo zaradi možnosti krvavitve iz prebavil. Zaradi možnosti slednje je ob trombocitopeniji smiselna tudi uvedba zaviralca protonske črpalke. Stopnjo trombocitopenije spremljamo dnevno v prvih treh dneh febrilnega stanja, ko je verjetnost stopnjevanja bolezni v fazo povečane prepustnosti največja. Hospitaliziramo bolnike z znaki akutne krvavitve, s poslabšanjem zavesti ali z laboratorijskimi izvidi, ki govorijo v prid denga hemoragične vročice *(4)*.

Glede na epidemiološko anamnezo, klinično sliko (petehije, visoko febrilno stanje v času hospitalizacije na Tajskem) in labora-

torijske izvide (trombocitopenija, levkopenija, patološki jetrni testi, iztirjeni testi strjevanja krvi) je naša bolnica zbolela za denga hemoragično vročico, ki smo jo potrdili s serološkimi preiskavami (tabela 1).

Pozitivni so bili titri obeh vrst protiteles za vse štiri obstoječe serotipe, najverjetneje v sklopu navzkrižne reaktivnosti, za natančnejšo določitev serotipa bi lahko uporabili molekularne metode. Bolnica je prehodno potrebovala hospitalizacijo za nadomeščanje tekočin in opazovanje klinične slike s spremljanjem dinamike trombocitopenije, levkopenije in jetrne funkcije. Ob simptomatski terapiji je okužba pri bolnici prešla v fazo okrevanja, izpuščaj je izzveneval, ob odpustu so bile vrednosti trombocitov v mejah normalnega, vztrajala je blaga levkopenija in nekoliko patološki jetrni testi, svetovali smo še zmeren počitek do kontrolnega pregleda. Ob kontrolnem pregledu je bila bolnica popolnoma brez težav, laboratorijski izvid so bili normalni.

Zaključek zdravljenja smo izkoristili tudi za svetovanje glede potovanj v prihodnosti. V primeru prihodnjih potovanj v kraje, kjer je virus denge endemičen, smo ji svetovali uporabo repelentov in nošenje oblačil z dolgimi rokavi in hlačnicami. Uporaba zaščitnih mrež proti komarjem, ki prenašajo virus denge, ne pomaga, saj so aktivni v dnevnem času, je pa pomembna za preprečevanje malarije. V primeru ponovne okužbe z virusom denge lahko pričakujemo težji potek bolezni.

LITERATURA

1. Philips A, Cotter C, Adams H. Eliminating malaria in Thailand. Global health group [internet]. 2012 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://globalhealthsciences.ucsf.edu/sites/default/files/content/ghg/country-briefings/thailand.pdf
2. ZZV: Zdravi na pot + nazaj [internet]. Ljubljana: Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana; c2010–2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.zdravinapot.si/destinacije/azija/tajska
3. Bhattacharya MK, Maitra S, Ganguly A, et al. Dengue: a growing menace – a snapshot of recent facts, figures & remedies. Int J Biomed Sci. 2013; 9: 61–7.
4. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, et al. Review: Dengue viral infections. Postgrad Med J. 2004; 80: 588–601.

Kaja Vidrih[1]

Hujši potek malarije *falciparum* s cerebralnimi zapleti – prikaz primera

Severe Malaria falciparum with Cerebral Complications – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Malavi, malarija *falciparum*, motnja zavesti, anemija, trombocitopenija, akutna ledvična odpoved

V prispevku je opisan primer 25-letne humanitarne delavke, ki je po vrnitvi iz šestmesečne humanitarne misije v Malaviju zbolela za malarijo *falciparum* s cerebralnimi zapleti.

ABSTRACT

KEY WORDS: Malawi, malaria falciparum, impaired consciousness, anemia, thrombocytopenia, acute renal failure

We present the clinical case of a 25-year old humanitarian worker, who fell ill with cerebral malaria falciparum after returning from a six month humanitarian mission in Malawi.

[1] Kaja Vidrih, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; kaja.vidrih@gmail.com

PRIKAZ PRIMERA

Petindvajsetletna bolnica je bila 5. februarja premeščena na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja iz Splošne bolnišnice Novo mesto zaradi suma na cerebralno malarijo. Štirinajst dni pred sprejemom se je vrnila s šestmesečne humanitarne misije v Malaviju. Bivala je predvsem v predelu glavnega mesta Lilongwe in v okolici zaliva Nkhata. V času misije je bila večinoma zdrava, le zadnja dva meseca je imela pogoste driske. V Malavi je potovala že večkrat. Malarijo je prebolela že vsaj dvakrat. Antimalarične zaščite ni prejemala.

Tokrat je zbolela osem dni po prihodu domov s slabim počutjem in mrazenjem. Imela je glavobol v zatilju, dan pred sprejemom je imela drisko, bilo ji je slabo, bruhala ni, trikrat je izgubila zavest, postala visoko febrilna (do 40 °C), slabše pogovorljiva in zmedena. Štiri dni pred sprejemom je imela opravljeno izdrtje bolečega zoba. Na dan premestitve je v Splošni bolnišnici Novo mesto po odvzetih hemokulturah prejela en odmerek cefotaksima zaradi suma na sepso po izdrtju zoba.

Ob sprejemu je bila utrujenega videza, slabše časovno in krajevno orientirana, febrilna (38 °C), mejno hipotenzivna s tlakom 97/61 mmHg, tahikardna s frekvenco 125/min, evpnoična, zasičenost krvi s kisikom je bila 97 %, koža je bila potna po antipiretiku, brez izpuščaja, nakazani so bili meningealni znaki. Ostali somatski status je bil v mejah normale.

V laboratorijskih izvidih so izstopale povišane vrednosti vnetnih kazalcev (C-reaktivni protein 145 mg/l, prokalcitonin 118,8 µg/l), levkopenija (levkociti $3,5 \times 10^9$/l), anemija (hemoglobin (Hb) 105 g/l), trombocitopenija (trombociti 44×10^9/l), zmerno povišane vrednosti bilirubina in jetrnih encimov (bilirubin 57/19 µmol/l, aspartat aminotransferaza 1,08 µkat/l; alanin aminotransferaza 0,95 µkat/l; laktat dehidrogenaza 12,98 µkat/l), zmerno povišani dušični retenti (sečnina 12,7 mmol/l; kreatinin 119 µmol/l), povišana vrednost laktata (4,3 mmol/l) z normalnim pH (7,401) ter hemoglobinurija. V debeli kapljи in razmazu krvi je bil potrjen *Plasmodium falciparum* z visoko stopnjo parazitemije (28,2 %). Opravljeni so bili tudi presejalni testi na viruse hepatitisa in človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV), ki so bili negativni.

Zaradi motnje zavesti je bila bolnica sprejeta na intenzivni oddelek. Cefotaksim smo ukinili. Uvedeno je bilo zdravljenje s kininom parenteralno in doksiciklinom. Po treh dneh smo zdravljenje nadaljevali s kombinacijo artemeter/lumefantrin po shemi (3 dni, 24 tablet). Potrebovala je tudi podporno zdravljenje z infuzijami koloidov in kristaloidov ter infuzije 5 % glukoze za preprečevanje hipoglikemije. Zaradi slabosti in bruhanja je prejemala dodatek parenteralne prehrane. Prehodno je zaradi nezadostne zasičenosti krvi s kisikom potrebovala dodan kisik, na rentgenogramu pljuč je bil viden intersticijski edem. Zaradi poglabljanja anemije (najnižja vrednost Hb 78 g/l), je prejela štiri enote koncentriranih eritrocitov. Po štirih dneh zdravljenja na intenzivnem oddelku je prišlo do izboljšanja kliničnega stanja, bila je budna, orientirana, smiselno pogovorljiva, kvalitativnih in kvantitativnih motenj zavesti nismo več zaznali. V laboratorijskih izvidih je bil viden upad vnetnih kazalcev, levkopenija je izzvenela, še vedno je bila prisotna anemija, vendar so bile vrednosti Hb stabilne (Hb 100 g/l), poraščati so začeli trombociti, prišlo je do normalizacije ledvične funkcije, diureze so bile ves čas ustrezne. Bolnico smo lahko premestili na navadni oddelek, kjer je zaključila zdravljenje z artemeter/lumefantrinom. V kontrolnih pregledih krvnih razmazov in debele kaplje je bil viden upad parazitemije, po petih dneh ni bila več zaznavna. Bolnica je postopoma pričela z rehabilitacijo in fizioterapijo. Po skupno desetih dneh zdravljenja smo jo v izboljšanem stanju odpustili domov.

Po desetih dneh se je vrnila na dogovorjen kontrolni pregled. Počutila se je dobro, povišane temperature ni imela. V laboratorijskih izvidih je bila še vedno prisotna anemija (Hb 108 g/l), bela krvna slika in trombociti so bili v mejah normale. Še isti dan zvečer je bila nato zaradi hudih bolečin v zgornjem delu trebuha pregledana v Splošni bolnišnici Novo mesto, kjer so ugotovili akutni holecistitis. Opravljena je bila urgentna holecistektomija. Po sedmih dneh se je vrnila na predčasni kontrolni pregled. Počutila se je dobro, povišane temperature ni imela. V laboratorijskih

izvidih so izstopale zmerno povišane vrednosti jetrnih encimov, anemija je izzvenela. Na kasnejših kontrolah je bila subjektivno brez težav. Bolnica se je kasneje vrnila v Malavi in tam ponovno večkrat prebolela malarijo.

RAZPRAVA

V prispevku je predstavljen klinični primer hudega poteka malarije *falciparum* s cerebralnimi zapleti. Bolnica je šest mesecev prebivala v Malaviju. Po podatkih Centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni v Atlanti, je malarija razširjena v vseh regijah v državi. V kar 90 % je povzročitelj *P. falciparum (1)*. Tveganje za hud potek malarije s smrtnim izidom je največje, kadar popotniki ne prejemajo ustrezne antimalarične zaščite; naša bolnica profilakse ni jemala.

Kot je že znano, je malarija *falciparum* povezana z največjo umrljivostjo, takrat je po navadi prizadetih več organskih sistemov *(2)*. Klinična slika je v začetku bolezni pogosto neznačilna. Pogosta je povišana temperatura z mrzlico, ki v primeru malarije *falciparum* pogosto ne sledi značilnim malaričnim ciklom. Pogost je glavobol, bolečine v mišicah, trebuhu in driska. Tudi naša bolnica je zbolela s podobnimi simptomi. V primeru, da bolezen ostane neprepoznana, se stanje bolnika z malarijo *falciparum* lahko hitro poslabša in nezdravljena se konča s smrtjo bolnika.

Zapletena malarija je po opredelitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) malarija z značilnimi kliničnimi in laboratorijskimi znaki prizadetosti vitalnih organov, kamor vključujejo:

- motnjo zavesti (vse stopnje kvalitativnih motenj zavesti),
- splošno oslabelost,
- generalizirane krče,
- Kusmmaulovo dihanje,
- akutno dihalno stisko s pljučnim edemom,
- cirkulatorni šok,
- akutno ledvično odpoved,
- klinično zaznavno zlatenico in
- krvavitve.

V laboratorijskih izvidih pogosto najdemo *(3)*:

- hudo normocitno anemijo,
- trombocitopenijo,
- hipoglikemijo,
- metabolno acidozo z hiperlaktatemijo,
- hemoglobinurijo,
- povišane vrednosti dušičnih retentov in
- radiološke znake za pljučni edem itd.

Glede na klinični potek je naša bolnica izpolnjevala kriterije za zapleten potek malarije *falciparum*. Ob sprejemu je prevladovala motnja zavesti, ki pa ni nikoli napredovala do kome, krčev nismo opažali, bila je mejno hipotenzivna, tahikardna. V laboratorijskih izvidih je bila vidna normocitna anemija, ki se je poglabljala do najnižje vrednosti Hb 78 g/l, trombocitopenija, mejna levkopenija, hiperlaktatemija z normalnim pH in hemoglobinurija. Zmerno povišane vrednosti dušičnih retentov, kjer vrednosti kreatinina niso presegle 120 μmol/l, gre v našem primeru najverjetneje pripisati zmanjšanem volumnu, saj so se vrednosti ob nadomeščanju tekočine takoj normalizirale. Diureze so bile ves čas ustrezne. Hipoglikemije nismo zaznali, bolnica je prejemala infuzije 5 % glukoze. Prisotno je bilo le zmerno zmanjšanje zasičenosti krvi s kisikom, na rentgenogramu pljuč je bil viden intersticijski zastoj. Dodatek kisika je bil potreben le prehodno.

Potek zapletene malarije lahko posnema številne hude bolezni. Pri naši bolnici smo diferencialno diagnostično pomislili predvsem na gnojni meningitis. V anamnezi je bil podatek o izdrtju bolečega zoba, zato je bolnica prejela odmerek antibiotika cefotaksima. Opravili pa smo tudi presejalno testiranje na viruse hepatitisa in HIV.

V diagnostiki malarije mikroskopija še vedno predstavlja zlati standard. Pregled debele kaplje je bolj občutljiv za odkritje nizke stopnje parazitemije. V splošnem velja, da stopnja parazitemije predstavlja dober napovedni dejavnik resnosti bolezni predvsem pri »neimunih« bolnikih. Naša bolnica je imela visoko parazitemijo (28,2 %). Res je, da so paraziti pri hudi obliki malarije pogosto sekvestrirani v kapilarah in venulah, zato je možna klinična slika hude malarije z nizko parazitemijo. V prvih treh dneh zdravljenja je pomembno pogosto pregledovanje krvnih razmazov za spremljanje parazitemije. Ob pozitivni diagnozi ali zelo visokem kliničnem sumu je treba takoj pričeti s specifičnim zdravljenjem. Antimalarično zdravljenje je treba aplicirati parenteralno najmanj 24 ur, tudi če

bolnik lahko tablete zaužije *per os (3)*. Naša bolnica je sprva tri dni prejemala kinin parenteralno v kombinaciji z doksiciklinom *per os*. Nato smo nadaljevali zdravljenje z artemeter/lumefantrinom po shemi štiri tablete dvakrat dnevno, skupno tri dni. Ob specifičnem zdravljenju je bistvenega pomena dobro podporno zdravljenje in nega.

Naša bolnica je na zdravljenje dobro odgovorila in bila po desetih dneh odpuščena domov. Po sedmih dneh je bila ponovno sprejeta v Splošno bolnišnico Novo mesto, kjer je bil ugotovljen akutni holecistitis in opravljena urgentna holecistektomija. Akutni akalkulozni holecistitis je redek, a možen zaplet huje potekajoče malarije. V raziskavi C. Abreu in sodelavcev, je predstavljenih sedem primerov akutnega akalkuloznega holecistitisa iz kohorte 42 odraslih bolnikov z zapleteno malarijo *falciparum*, ki je bila opredeljena s kriteriji SZO *(4)*. Glede na klinični potek bolezni naše bolnice, je mogoče domnevati, da je bil akutni holecistitis lahko posledica prebolele zapletene malarije *falciparum*.

ZAKLJUČEK

Zapletena malarija *falciparum* je resna bolezen z mnogo posledicami, ki je v večini primerov smrtna, če ostane neprepoznana. Pri popotnikih, ki se vračajo iz endemičnih predelov, je zato potreben visok klinični sum in takojšnje ukrepanje z uvedbo antimalaričnega zdravljenja.

LITERATURA

1. CDC: Malaria Information and Prophylaxis, by Country [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2013 [citirano 2013 Jul 25]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/m.html
2. Svetovna zdravstvena organizacija. Management of severe malaria. 3rd ed. Ženeva: SZO; 2012.
3. The plasmodium species (malaria). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2009. p. 3437–62.
4. Abreu C, Santos L, Poínhos R, et al. Acute acalculous cholecystitis in malaria: a review of seven cases from an adult cohort. Infection. 2013; 41 (4): 821–6.

MED RAZGL 2013; 52: S 5: 215–8

Helena Biasizzo[1]

Pljučna histoplazmoza

Pulmonary Histoplasmosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: histoplazmoza, potovanje, netopirji

V prispevku je prikazan primer pljučne histoplazmoze pri popotniku, ki se je vrnil s potovanja po Jamajki. Bolezen pri večini ljudi poteka asimptomatsko, pri nekaterih pa se razvije pljučna oblika, za katero je značilna bolečina v prsnem košu, povišana telesna temperatura, bolečine v mišicah in utrujenost. Pri postavitvi diagnoze je bil ključnega pomena podatek, da je bolnik med bivanjem na Jamajki obiskal jame, v katerih so bili netopirji.

ABSTRACT

KEY WORDS: histoplasmosis, travel, bats

We present a case of a traveller who developed pulmonary histoplasmosis after returning from Jamaica. The majority of cases are asymptomatic; however some people can develop pulmonary form of the disease which is clinically characterized by chest pain, high fever, muscle pain and fatigue. Information about patient's visit to caves inhabited by bats during his stay in Jamaica was crucial for making the diagnosis.

[1] Helena Biasizzo, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; helena.biasizzo@gmail.com

PRIKAZ PRIMERA

Triintridesetletni bolnik je prišel v urgentno ambulanto Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani zaradi en dan trajajoče bolečine pri dihanju, zlasti pri globokem vdihu, na levi strani prsnega koša. Ob tem je navajal tudi utrujenost, zadnjih nekaj dni ga je tresla mrzlica, močneje se je potil. Občasno je imel glavobol. Telesne temperature ni meril, kašljal ni. Drugih simptomov ni imel. Tri tedne pred prihodom v ambulanto se je vrnil s tritedenskega potovanja po Jamajki. Do pregleda je bil bolnik zdrav in redno ni jemal nobenih zdravil.

Ob pregledu je bil neprizadet, afebrilen (telesna temperatura 36,3 °C), acianotičen, anikteričen, v mirovanju evpnoičen. Krvni tlak je znašal 120/90 mmHg, pulz 97 utripov/min, saturacija brez dodanega kisika je bila 97 %. Vidne sluznice so bile primerno prekrvljene, koža je bila brez izpuščaja. Bezgavke niso bile tipno povečane. Srčna akcija je bila ritmična, tona sta bila primerna, brez šumov. Dihanje je bilo slišno nad celotnimi pljuči, brez pridruženih fenomenov. Trebuh je bil palpatorno mehak in neboleč, brez tipno povečanih organov ali rezistenc. Ledveni poklep je bil neboleč. Okončine so bile brez edemov, periferni pulzi so bili simetrično tipni. Meningealni znaki so bili negativni.

V laboratorijskih izvidih je bila prisotna levkocitoza ($12{,}4 \times 10^9$/l), trombocitoza (376×10^9/l) in mejno povišan C-reaktivni protein (CRP) (37 mg/l), v diferencialni krvni sliki pa monocitoza (19 %). Ionogram in hepatogram sta bila v mejah normale. Zaradi bolečine v prsnem košu je bil odvzet tudi troponin, ki je bil negativen. V plinski analizi arterijske krvi je bil pH 7,41, P_{CO_2} 5,69 kPa, P_{O_2} 10,3 kPa, bikarbonat 26,1 mmol/l, presežek baze 4,4 mmol/l in saturacija 95 %.

Zaradi pljučne simptomatike je bilo opravljeno rentgensko slikanje prsnega koša, na katerem je bilo srce normalne velikosti, aorta je bila primerna, prav tako sta bila primerna hilusa in mediastinum. V pljučih ni bilo znakov zastoja, obojestransko pa so bile vidne številne okroglaste nehomogene zgostitve.

Na dodatna usmerjena vprašanja o aktivnostih na Jamajki je bolnik povedal, da je obiskal tudi jame, v katerih so prebivali netopirji.

Za natančnejšo opredelitev pljučnih sprememb na rentgenogramu je bil opravljen urgentni CT prsnega koša. Izvid ni pokazal plevralnega izliva, v prsni steni ni bilo patoloških sprememb. V mediastinumu so bile prisotne številne bezgavke, posamezne med njimi (v aortopulmonalnem oknu) so merile nekaj več kot centimeter. Povečane bezgavke so bile prisotne tudi obojestransko v hilusih. V pljučih so bili vidni številni drobni, do približno 7 mm veliki, naključno razporejeni noduli, ki niso kazali znakov nekroze. Mnenje radiologa je bilo, da bi (v kolikor obstaja epidemiološka možnost) opisane spremembe lahko predstavljale pljučno obliko histoplazmoze. Diferencialno diagnostično bi lahko šlo za pljučno obliko tuberkuloze, sarkoidozo ali pa za zasevke v pljučih.

Gospod je bil sprejet na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani zaradi dodatne diagnostike in uvedbe zdravljenja pljučne histoplazmoze. Prva dva dni hospitalizacije je bil febrilen do 38,2 °C, nato se je temperatura normalizirala. Med hospitalizacijo so bili opravljeni presejalni testi na človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human imuunodeficiency virus*, HIV) tretje in četrte generacije, presejalni test na hepatitis B (antiHBc) in presejalni test na hepatitis C, ki pa so bili vsi nereaktivni. Naredili smo kvantiferonski test, ki je bil negativen. Odvzete so bile hemokulture, ki so ostale sterilne. Prav tako je bila opravljena serologija na histoplazmozo, ki je bila negativna. Bolnik je opravil tudi spirometrijo, ki je bila v mejah normale.

Serološko histoplazmoze, povzročene s *Histoplasmo capsulatum*, sicer nismo potrdili, vendar pa je bila klinična slika, potek bolezni ter epidemiološka anamneza (obiskovanje jam, v katerih so bivali netopirji) sumljiva za pljučno histoplazmozo.

Zaradi srednje težkega poteka pljučne histoplazmoze je bilo uvedeno zdravljenje z antimikotikom itrakonazolom, najprej 3 dni 200 mg/8 ur *per os*, nato pa 200 mg/12 ur *per os*. Zdravljenje je skupaj trajalo 16 tednov.

Po petih dneh hospitalizacije je bil gospod odpuščen v domačo oskrbo. Nato je hodil na redne kontrole. Ob prvem kontrolnem pregledu en teden po končani hospitalizaciji je navajal boljše počutje, vročine ni imel. Obča-

sno se je še hitreje zadihal, bil je bolj utrujen kot ponavadi. Klinični status je bil v mejah normale, vključno z avskultatornim izvidom pljuč. Opravili smo tudi serologijo na *H. capsulatum*, ki pa je bila zopet negativna. Na naslednjem kontrolnem pregledu čez mesec dni je navajal še dodatno izboljšano počutje, še vedno je bil nekoliko manj fizično zmogljiv. V laboratorijskih izvidih je bil CRP pod 3 mg/l, v diferencialni krvni sliki je bila še vedno prisotna blaga monocitoza (11 %). Ionogram in hepatogram sta bila v mejah normale. Opravljen je bil kontrolni rentgenogram pljuč, na katerem je bilo obojestransko predvsem periferno vidno več okroglih, ostro omejenih, do 5 mm velikih sprememb. V mediastinumu in hilusih ni bilo znakov za povečane bezgavke. Tudi tokrat je bila opravljena serologija na *H. capsulatum*, ki je bila še vedno negativna.

Ob naslednji kontroli čez dva meseca je bolnik navajal dobro počutje, težave z zadihanostjo in utrujenostjo so popolnoma izzvenele. Laboratorijske preiskave so bile v mejah normale. Na rentgenogramu pljuč je prišlo do regresije predhodno opisovanih sprememb. Odvzeta je bila kri za serologijo na *H. capsulatum*, ki je bila še vedno negativna.

Naslednja kontrola je bila čez šest mesecev. Serologija na *H. capsulatum* je bila tokrat prvič pozitivna. Bolnika smo nato spremljali na kontrolah enkrat letno, bil je popolnoma asimptomatski in na kontrolnih rentgenogramih ni bilo več sprememb, serologija na *H. capsulatum* pa je bila pozitivna.

RAZPRAVA

Pljučna histoplazmoza je bolezen, ki jo povzroča gliva *H. capsulatum*. Prisotna je po vsem svetu, endemična pa je v Severni Ameriki (doline rek Ohio, Mississippi in Missouri), v večini držav Srednje in Južne Amerike ter v Afriki (predvsem Etiopija, Angola, Nigerija in Mali). Izredno dobro uspeva v kisli prsti in iztrebkih netopirjev in ptic, ki prav tako nudijo ugodno okolje za razmnoževanje glive. Človek se okuži z vdihovanjem spor. Več kot 90 % okužb pri ljudeh poteka brez simptomov. Pri nekaterih ljudeh se razvije pljučna, pri imunokompromitiranih pa tudi sistemska oblika okužbe. Simptomi bolezni se pojavijo 2–4 tedne po izpostavljenosti *(1)*.

Pri predstavljenem bolniku se je razvila pljučna oblika histoplazmoze, za katero je klinično značilno splošno slabo počutje, bolečina v prsnem košu, potenje, povišana telesna temperatura in mrzlica. Avskultatorni izvid pljuč je redko patološki. Pri postavitvi diagnoze je bil zelo pomemben podatek o aktivnostih popotnika na Jamajki. Brez podatka o obiskovanju jam, v katerih bivajo netopirji, bi verjetno težje prišli do pravilne diagnoze in posledično tudi do pravilnega zdravljenja.

V laboratorijskih izvidih je navadno prisotna levkocitoza in povišan CRP. Pri hujših oblikah pljučne histoplazmoze se lahko razvije tudi blaga anemija. V našem primeru je bila prisotna blaga levkocitoza, povišan CRP in trombocitoza.

Na rentgenogramu pljuč so za histoplazmozo značilni številni drobni, centimeter veliki naključno razporejeni noduli brez znakov nekroze in številne povečane bezgavke v mediastinumu. Opisane spremembe na pljučih so bile prisotne tudi pri predstavljenem bolniku.

Prva serologija na *H. capsulatum* je bila negativna, kar je pričakovano, saj protitelesa začnejo nastajati 4–6 tednov po izpostavljenosti. Zato negativna serologija v začetku bolezni še ne izključuje okužbe. Pozitivna serologija na *H. capsulatum* se je pojavila v našem primeru relativno pozno, šele osem mesecev po nastopu simptomov.

Zdravljenje pljučne histoplazmoze se razlikuje glede na resnost klinične slike. Blage pljučne oblike ne potrebujejo zdravljenja in izzvenijo spontano. Pri našem bolniku pa je šlo klinično in radiološko za srednje težko obliko bolezni, zato je bila uvedena terapija z itrakonazolom, ki je primeren za bolnike, ki ne potrebujejo hospitalizacije in lahko zdravila jemljejo doma. Itrakonazol bolnik prejme najprej tri dni v odmerku 200 mg/8 h *per os* (polnilna doza), nadaljnje dni pa v vzdrževalnem odmerku 200 mg/12 h *per os*. Terapija traja 6–12 tednov oz. do regresije sprememb na pljučih. V našem primeru je terapija trajala 16 tednov, saj smo na rentgenogramu šele po tem času zasledili regresijo bolezenskih sprememb na pljučih.

Pri težki obliki pljučne histoplazmoze pa je prisotna hipoksemija, dispneja, lahko se razvije tudi akutni sindrom dihalne stiske. V teh primerih bolnike zdravimo z amfotericinom B *(2–4)*.

ZAKLJUČEK

Prikazali smo primer pljučne histoplazmoze pri popotniku po vrnitvi s potovanja po Jamajki. Pri tem primeru vidimo, da je poleg geografske opredelitve potovanja izrednega pomena tudi poznavanje aktivnosti, ki se jih je popotnik udeleževal med potovanjem. Le tako lahko pomislimo na določeno bolezen oz. postavimo pravilno diagnozo in uvedemo ustrezno zdravljenje.

LITERATURA

1. CDC: Histoplasmosis [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention 2013 [citirano 2013 Aug 23]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/fungal/histoplasmosis/
2. WHO: Histoplasmosis [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2013 [citirano 2013 Aug 25]. Dosegljivo na: http://www.who.int/ith/diseases/histoplasmosis/en/index.html
3. Bilgi C. Pulmonary Histoplasmosis: A Review of 50 Cases. Can Fam Physician [internet]. 1980 [citirano 2013 Aug 29]; 26: 225–30. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2383443/?page=1
4. Wheat J, Kauffman CA. Pathogenesis and clinical features of pulmonary histoplasmosis [internet]. UpToDate. 2013 [citirano 2013 Aug 29]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-features-of-pulmonary-histoplasmosis?detectedLanguage=en&source=search_result&search=histoplasmosis&selectedTitle=3č150&provider=noProvider



1–218

Pages

Editorial – Franjo Pikelj	1
Spread of Multi-drug Resistant Bacteria – Importance for the Traveller and for Slovenia – Mateja Pirš, Tatjana Lejko Zupanc	3
Slovenian Guidelines for Travellers Vaccinations and Antimalarial Chemoprophylaxis – Zoran Simonović	15
Profile of Travellers Who Visited Travel Clinic of the Institute of Public Health of Ljubljana, 2007–2011 – Ondina Jordan Markočič	25
Travelling with Children – Anja Radšel	33
Sexually Transmitted Infections in Travellers – Mojca Matičič	39
Human Immunodeficiency Virus and Travel – Tomaž Vovko, Janez Tomažič	51
Aproach to the Traveller in the Family Medicine Practice – Milan Rajtmajer	61
Approach to Returned Traveller in Travel Health and Tropical Diseases Center – Tadeja Kotar	69
Approach to Febrile Traveller – Maša Klešnik, Tadeja Kotar	77
Eosinophilia in Returning Traveller – Tatjana Lejko Zupanc	83
Travellers' Diarrhoea – Kristina Praper, Tadeja Kotar	89
Skin Diseases in Travellers – Vesna Tlaker Žunter, Darja Vidmar	99
A Traveller from the Tropics with Impaired Consciousness – Breda Podjaveršek, Tadeja Kotar	111
Serology Testing for Parasites in Travellers – Miha Skvarč	123
Laboratory Diagnosis of Fecal Parasites – Barbara Šoba	129
Laboratory Diagnosis of Malaria – Barbara Šoba, Tadeja Kotar, Helena Biasizzo, Elizabeta Božnar Alič	135
Post-Tropical Screening – Whom to Screen and When? – Barbara Stalowsky Poglajen	143
Medical Evaluation of Internationally Adopted Children – Katarina Vincek, Liza Lea Lah, Malena Aldeco, Tadeja Kotar	147
Malaria – Helena Biasizzo	155
Traveller and Disease Outbreaks – Iza Ciglenečki	165
Typhoid and Paratyphoid Fever – Mateja Logar	175
Schistosomiasis in Travellers – Lea Knez	183
Endemic Mycoses in Returning Travellers – Gabriele Volčanšek, Tatjana Lejko Zupanc	187
Antiparasitic Drugs in Tropical and Travel Medicine – Vesna Bizjak	195
Dengue Hemorrhagic Fever in Patient Returning from Thailand – Katarina Čurić	207
Severe Malaria falciparum with Cerebral Complications – Case Report – Kaja Vidrih	211
Pulmonary Histoplasmosis – Helena Biasizzo	215

Ljubljana, October 2013